

한국 소아 호흡기질환의 연구 현황과 과제

한만용,¹ 정혜리,² 안영민,³ 심정연⁴

¹차의과대학 분당차병원, ²대구가톨릭대학병원, ³을지대학교 의과대학 을지대학병원, ⁴성균관대학교 의과대학 강북삼성병원

Literature review and future strategies of childhood respiratory diseases in Korea

Man Yong Han,¹ Hai Lee Chung,² Young Min Ahn,³ Jung Yeon Shim⁴

¹Department of Pediatrics, CHA University School of Medicine, Seongnam; ²Department of Pediatrics, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu;

³Department of Pediatrics, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, Seoul; ⁴Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Thirty years have passed since the Korean Association of Pediatric Allergy and Respiratory Disease was founded. There have been great changes in the pattern of respiratory diseases in Korean children during the last 30 years with economic development in the country. Pneumonia remains the leading cause of childhood morbidity, despite advances in the prevention and management. The incidence and mortality of pneumonia caused by typical bacterial pathogens have been reduced. However, the predominance of *Mycoplasma pneumoniae* or virus-associated diseases is emerging, which suggests that novel diagnostic and therapeutic strategies are needed. Viral bronchiolitis is one of the most substantial health burdens for infants and young children worldwide. Although respiratory syncytial virus is the most common pathogen, molecular diagnostic techniques have identified many other viruses including human rhinovirus causing bronchiolitis. Bronchiectasis is a chronic respiratory condition characterized by chronic infection, airway inflammation, and progressive lung function decline. Research into the interactions between early life respiratory infections and development of bronchiectasis is imperative to halt the disease in its origin and improve adult outcomes. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a severe, life-threatening lung disease with diffuse inflammatory lung injury leading to pulmonary edema and hypoxia. Although many modalities to treat ARDS have been studied, supportive therapies and lung protective ventilator support remains the mainstay. This review focuses on the current trends in research on these childhood respiratory diseases through literature review and aims to investigate the impact of Korean study results in this field. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6 Suppl 1:S66-76)

Keywords: Pneumonia, Bronchiolitis, Bronchiectasis, Acute respiratory distress syndrome, Child

서론

1987년 대한 소아알레르기 호흡기학회가 발족된 이후 30년이 지났다. 지난 30년간 우리나라 1인당 국민총소득은 1987년 3,480달러로 세계 47위였던 것이 2016년은 27,600달러로 세계 27위로 올라섰다.¹ 한국 소아 호흡기질환도 개발도상국형의 감염성질환에서 위생

상태의 개선, 예방접종의 보급, 항생제 사용 증가, 의료 수준의 향상 등으로 주요 호흡기 원인균이 바뀌고 있다. 아직 백신이 없는 호흡기 바이러스와 마이코플라스마에 의한 호흡기감염, 신종플루 같은 변이종에 의한 바이러스감염은 소아 호흡기감염의 주요 원인균으로 대두되고 있다. 감염 외에 미세먼지, 대기오염, 가습기 살균제 같은 유해 환경 노출과 연관된 호흡기질환도 관심이 고조된다.

Correspondence to: Young Min Ahn <https://orcid.org/0000-0002-1697-8041>

Department of Pediatrics, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, 68 Hangeulbiseong-ro, Nowon-gu, Seoul 01830, Korea

Tel: +82-2-970-8000, Fax: +82-2-970-8878, E-mail: aym3216@eulji.ac.kr

Co-correspondence to: Jung Yeon Shim <https://orcid.org/0000-0001-9367-2233>

Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea

Tel: +82-2-2001-2200, Fax: +82-2-2001-1922, E-mail: jy7.shim@samsung.com

• 이 논문은 대한 소아알레르기 호흡기학회 30주년 기념 논문임.

Received: October 23, 2017 Revised: February 15, 2018 Accepted: February 15, 2018

© 2018 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/>).

폐렴은 소아 호흡기질환 중 가장 많이 연구되고 있는 질환이다. 지난 30년간 소아 폐렴에 관해 PubMed에 발표된 논문은 전 세계적으로 23,749편이었고, 이 중 우리나라에서 발표한 논문은 66편, KoreaMed에 발표된 논문은 691편이었는데 PubMed 논문 중 43편이 2009년 이후 발표되었다. 이는 2010년 신종플루 대유행, 2011년, 2015년 마이코플라스마 폐렴 전국적 유행과 연관이 있을 것으로 생각된다. 특히 마이코플라스마 관련 논문은 지난 30년간 PubMed에 전세계적으로 1,665편이 발표되었는데, 이 중 우리나라에서 발표된 논문은 30편이었고, 21편이 2007년 이후 발표되었다. 이는 마이코플라스마가 2003년, 2007년, 2011년, 2015년에 전국적 유행을 했고, 특히 2011년 이후 마크로라이드 내성균이 급속하게 증가하고 있기 때문으로 보인다.² 마크로라이드 내성 마이코플라스마에 관한 논문은 2012년 이후 PubMed에 5편이 발표되었다. 앞으로 유전자검사를 통해 돌연변이 여부를 빨리 찾는 진단 기법의 상용화가 요구된다. 폐렴호흡기 연구회에서는 2011-2016년 동안 발생한 마이코플라스마 폐렴 환자 10,000명의 임상자료 분석을 하고 있고, 진료지침위원회, 소아감염학회와 함께 마크로라이드 내성 마이코플라스마 폐렴의 치료 가이드라인을 만들고 있다.

폐렴을 제외한 호흡기질환 중 지난 30년간 우리나라에서 PubMed/KoreaMed에 발표한 논문은 세기관지염 37편/167편, 폐결핵 37편/57편, 폐쇄세기관지염(bronchiolitis obliterans) 15편/30편, 기관지확장증 2편/49편이었고, 간질성폐질환은 8편/19편으로 PubMed에 실린 7편이 가슴기 살균제에 의한 것이었다. 가슴기 살균제에 의한 간질성폐질환 논문은 우리나라에서만 발표된 유일한 논문으로 최근 가슴기 살균제에 의한 간질성폐질환 환자에게 성공적인 심장-폐 이식 증례가 보고되었다.³

선천성폐질환 중 폐격리(pulmonary sequestration)는 11편/9편,

congenital cystic adenomatoid malformation은 7편/13편, 급성호흡곤란증후군은 5편/41편이었다(Table 1). 급성 호흡곤란증후군에 대한 연구는 PubMed에 5편, KoreaMed에 41편이 발표되었다.

호흡기감염을 유발하는 원인균에 관한 PubMed 논문을 살펴보면 *Streptococcus pneumoniae*에 관한 연구가 가장 많았고, *Mycoplasma pneumoniae*, respiratory syncytial virus (RSV), *Mycobacterium tuberculosis*, adenovirus, human metapneumovirus (hMPV), influenza virus, human rhinovirus (hRV) 순이었다(Fig. 1).

최근에 문제가 되고 있는 미세먼지 관련 논문은 particulate matter (PM)₁₀의 경우 PubMed 발표 논문이 2000년 이후 전 세계적으로 연간 평균 20편 정도이던 것이 2013년에는 3배, 2014년부터는 4배 가량 증가하였다. 특히 PM_{2.5}의 경우는 2013년 이후 기하급수적으

Table 1. Number of studies on Korean childhood respiratory diseases published in PubMed and KoreaMed during the past 30 years

Respiratory diseases	PubMed	KoreaMed
Pneumonia	66	691
Bronchiolitis	37	167
Pulmonary tuberculosis	37	57
Bronchiolitis obliterans	15	30
Pulmonary sequestration	11	9
Interstitial lung disease	8	19
Congenital cystic adenomatoid malformation	7	13
Acute respiratory distress syndrome	5	41
Bronchiectasis	2	49
Croup	1	40
PM ₁₀	4	8
PM _{2.5}	0	1

PM, particulate matter.

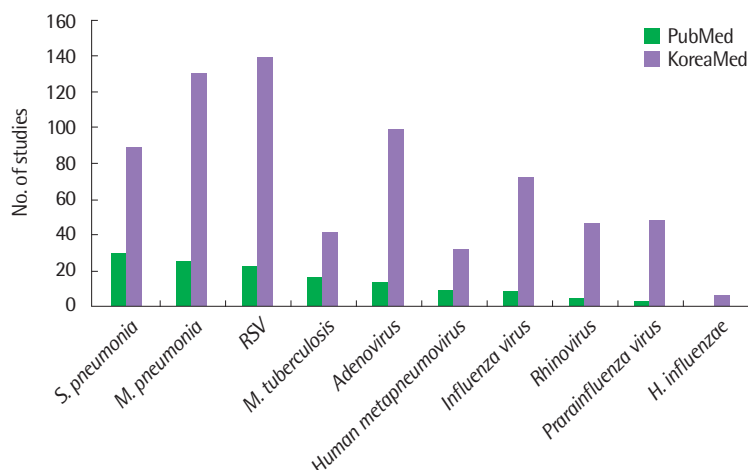


Fig. 1. Number of studies published in PubMed or KoreaMed on pathogens of childhood respiratory diseases in Korean children during the past 30 years. S. pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*; M. pneumonia, *Mycoplasma pneumoniae*; RSV, respiratory syncytial virus; M. tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*; H. influenzae, *Hemophilus influenzae*.

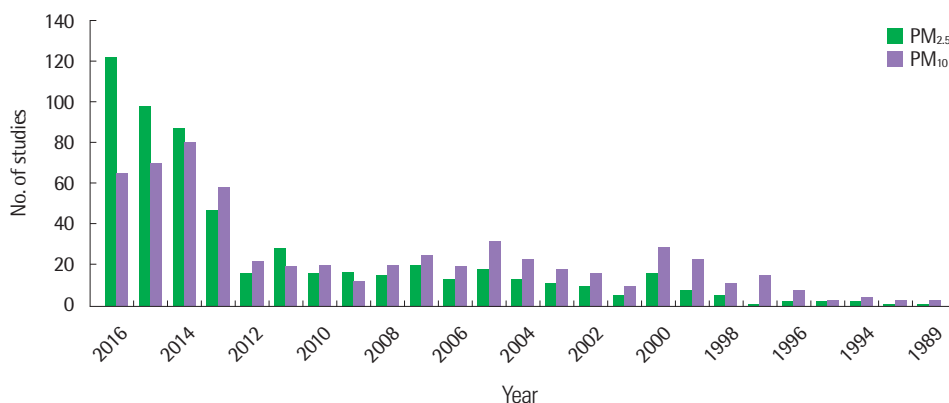


Fig. 2. Number of studies worldwide on particulate matter (PM) published in PubMed during the past 30 years.

로 논문 편수가 늘어서 2012년 이전에는 연간 20편 미만이었으나 2013년 2배, 2014년 4배, 2016년에는 6배로 증가되었다(Fig. 2). 우리나라에서 PubMed와 KoreaMed에 발표한 PM₁₀ 관련 논문은 지난 30년간 각각 4편/8편이고 PM_{2.5} 관련 논문은 0편/1편이다. 최근에는 환경 오염, 그 중에서도 미세먼지 관련된 연구가 전 세계적으로 증가하고 있고, 국가 정책도 미세먼지 관련된 환경 오염 연구를 장려하고 있어, 앞으로 이에 대한 논문은 더 많아질 것으로 기대된다.

만성 호흡기질환에 관한 전국적 다기관 연구는 많이 부족한 상황이다. 폐렴호흡기연구회에서는 기관지확장증의 전국 실태조사를 하고 있어 조만간 2000년 이후 15년의 전국 자료가 분석될 예정이다. 향후 빅데이터를 이용한 우리나라 고유의 자료 분석이 더 많이 요구된다. 진단명으로 환자를 찾고 자료 분석을 하기 위해서는 퇴원 시, 외래 방문 시 정확한 진단명을 입력해야 하고, 진단에 맞는 치료 약제를 써야 하겠다.

본문에서는 폐렴, 세기관지염 및 폐쇄세기관지염, 기관지확장증 및 선천성호흡기질환, 급성 호흡곤란증후군의 연구 현황과 향후 과제에 대해 4명의 저자가 나누어 정리하였다.

폐 렴

폐렴은 원인 병원균에 따라 바이러스, 세균과 비정형 병원체(atypical pathogen) 폐렴으로 나뉜다. 그러나 발병초기에 원인을 감별하기 힘들기에 소아 청소년 호흡기 영역에서도 지역사회획득 폐렴(communitary-acquired pneumonia)과 병원획득 폐렴(hospital-acquired pneumonia) 또는 의료기관관련 폐렴(health care-associated pneumonia)으로 나누어 설명하곤 한다. 지역사회획득 폐렴이란 병원이나 의료기관이 아닌 곳에서 이전에 건강하던 소아가 감염성균주에 의해 폐조직이 손상된 경우를 말한다. 이러한 지역사회획득 폐렴은 매우 흔하여 2012년도에 전국 응급실을 방문한 소아의 조사에 따르면 38,415명이 급성 호흡기폐렴으로 응급실을

방문하였고 이 중 중환자실 입실은 2.6%, 사망률은 0.02%였다.⁴

지역사회획득 폐렴에 대한 치료 가이드라인은 국내 성인을 대상으로 한 자료가 있다. 소아는 하기도감염의 항생제 사용지침⁵과 치료전략⁶이 최근에 출판되었으나 아직 소아 폐렴의 전반적인 진단 및 치료 관리지침에 대한 가이드라인은 없다. 외국에서는 세계보건기구,⁷ 영국,⁸ 미국⁹과 일본¹⁰에서 소아 폐렴과 관련한 치료 가이드라인을 제시하였다.

국내 소아 호흡기 연구자들이 발표한 연구는 대부분 지역사회획득 폐렴에 관한 것이었다. 따라서 지역사회획득 폐렴의 흔한 균주인 마이코플라스마, 바이러스와 세균 폐렴, 그리고 폐렴에 대한 지난 30여 년 동안의 연구 경향과 국내 연구자들이 관심 가져야 할 향후 과제를 중심으로 정리하였다.

1. 마이코플라스마 폐렴 연구 현황과 향후 과제

마이코플라스마 폐렴은 가장 많이 연구된 분야이다. 1997년부터 2016년까지 국내에서 출판된 소아 폐렴에 관련된 논문의 48%가 마이코플라스마 폐렴에 관한 연구였다.⁶ 대한 소아알레르기 호흡기학회지에서 출판한 폐렴 관련 첫 번째 논문은 ‘마이코플라스마 폐렴의 임상적 고찰’로 연구자는 1985년 1월부터 1992년 6월까지 단일 기관에서 마이코플라스마 폐렴으로 진단받은 261명의 소아환자를 대상으로 임상 소견을 조사하였다. 이후 많은 연구자들이 임상 양상을 보고하였고¹¹ *Allergy, Asthma & Respiratory Disease* (AARD)에서 게재된 가장 최근의 폐렴 관련 연구 또한 마이코플라스마 폐렴 임상 양상에 관한 것이다.¹² 이토록 오랫동안 연구자의 관심을 끈 마이코플라스마 폐렴에 대한 국내 첫 보고는 혈구응집법으로 보고한 1980년도에 실린 연구였다.¹³ 마이코플라스마 폐렴의 연구가 많은 이유는 3-4년을 주기로 유행하고 1980년대부터 항체 검사로 진단이 가능해졌기 때문이다.⁶

1) 마이코플라스마 폐렴의 진단의 표준화

마이코플라스마 균주의 배양이 어렵기에 감염 초기와 최소 2주간격을 두고 혈청 항체(IgM 또는 IgG)의 4배 증가가 진단 기준이다.⁸ 그러나 임상 초기에는 이를 확실하게 확인할 수 없기에 혈청검사(IgM) 또는 분자유전학검사(real time reverse transcription-polymerase chain reaction)로 진단한다.

국내에서 가장 먼저 마이코플라스마 폐렴 진단에 활용한 검사법은 한냉응집소 검사(cold agglutinin test)이다.¹⁴ 이 방법은 마이코플라스마 진단에 비특이적이기에¹¹ 더 이상 진단에 활용되고 있지는 않다. 1986년에 64명을 대상으로 첫 국내 보고¹⁵를 포함하여 30여 년 동안 국내 연구자들이 보고한 마이코플라스마 폐렴의 대부분은 Serodia Myco II 입자응집소 검사법(particle agglutination test)을 활용한 결과이다. 이 검사법은 젤라틴 입자가 마이코플라스마 항체가 있을 때 침강하는 정도로 항체가를 평가한다.¹⁶ 이 검사 방법을 이용한 항체가 진단 기준점(cutoff value)은 초기에는 1:40에서 점차 양성 기준이 높아져서 2000년대에는 1:320 또는 1:640으로 진단 기준점으로 잡는 연구가 늘었다.¹³ 최근에는 입자응집소검사법과 함께 enzyme immunoassay법¹²이 진단에 활용되고 있다. 이런 항체(IgM 그리고/또는 IgG) 검사의 진단 기준은 표준화되어 있지 않고, 기기마다 기준 값이 다르고 일치도가 높지 않으며,¹⁷ 1회 측정으로 믿을만한 결과를 확인하기 어렵고, 질병 발생 후 7일 정도 지나야만 의미 있는 값을 얻을 수 있다는 단점이 있다.

분자생물학적 검사방법으로 마이코플라스마 폐렴을 진단한 소아 대상 연구는 1995년에 발표되었고¹⁸ 진단에 대한 활용도가 늘어나고 있다.¹⁹ AARD에 polymerase chain reaction (PCR)으로 발표한 최근 연구들²⁰ 또한 PCR 검사로 진단하였다. PCR 검사는 높은 민감도를 가지고 있지만 적절한 검체를 얻는 것이 중요하고(비강과 구강),⁸ 검사 시점이 결과에 영향을 미쳐 증상 발현 7일 이후에는 양성률이 떨어진다. 또한 억제제(inhibitor)가 있어 위음성 결과를 얻게 될 수 있으며, 오염에 의하여 위양성 결과를 얻을 가능성도 있다. 비강 내 PCR 검사 결과의 양성인 현증 감염이라고 말할 수 없는 이유는 호흡기 증상이 없는 소아의 21%에서 양성반응을 보여 현증 감염과 무증상 보균자를 감별할 수 없기 때문이다.²¹ 또한 감염 후 IgM 검사와 마찬가지로 오랜 기간 양성반응의 보균자로 남아 있을 수도 있다.²²

그러므로 마이코플라스마 폐렴을 진단하기 위해선 혈청검사와 PCR 검사를 동시에 시행할 것을 권고하고 있다.^{8,23} 그러나 아직까지 국내 연구자들이 발표한 자료는 대부분 일회의 혈청검사 또는 PCR 검사로 진단을 하고 있다. 성인과 달리 반복 감염이 적은 소아에서는 1회 항체 검사가 유용하고 이를 PCR 검사와 같이하면 진단율은 높아진다. 따라서 마이코플라스마 진단을 위한 권고사항으로 두 검사를 동시에 시행하여 두 검사의 장단점을 이해하고 향후 마이코플라스마 폐렴균의 유병률이나 내성균, 추적 관찰에 유용한

연구 도구로 활용하여야 할 것이다.

2) 마이코플라스마 폐렴의 추적과 내성균의 모니터링, 치료 전략 수립

마이코플라스마 폐렴균은 숙주의 면역반응의 유도와 다양한 기전에 의해¹¹ 폐의 증상이 많고, 천식 발생의 원인 균주^{11,24}이며 알레르기 기전에 역할을 하며,²⁵ 면역 조절의 과정 중 발생하는 후유증인 폐쇄세기관지염,^{11,26} 과사성폐렴²⁷의 보고가 다른 균주보다 높다. 폐의 증상으로는 신경학적 합병증이 4.8%, 간염은 7.7%~11.7%로 보고되었다.

그러나 최근의 가장 중요하게 대두된 것은 마크로라이드 내성 균주의 증가이다. 마크로라이드 항생제 내성은 23S rRNA 유전자 점 돌연변이에 의하며 2063, 2064와 2616 위치에서 일어난다고 알려져 있고 국내에서도 이에 대한 조사가 이뤄졌다.²⁸ 2003년도 마크로라이드 내성균주의 유병률은 2.9%²⁹였으나 2011년도에는 두 개의 독립 기관에서 발표한 유병률은 각각 51.6%³⁰와 62.9%²⁹로 증가 추세를 보였다. 더욱 놀라운 것은 2015년도에는 87%^{31,32}로 중국과 일본과 유사한 마크로라이드 내성균주가 보고되었다는 점이다.¹⁶ 내성 균주의 증가는 임상의사들에게 어떤 방법으로 내성균주를 진단하고 어떤 기준으로 치료할 것인가에 대한 전략적인 접근의 필요성을 요구하고 있다.³³

마이코플라스마 내성 균주의 진단은 아직 연구기관에서만 시행하고 있기에 상업적으로 진단할 수 있는 기관 및 보험 적용에 대한 준비가 필요하다. 치료 전략 또한 아직 표준화되어 있지 않다. 최근에 감수성이 있는 항생제의 선택¹⁶ 또는 면역 시스템의 변화를 유도하는 전신스테로이드^{2,34}를 경험적 항생제와 같이 사용하는 전략을 많이 사용한다. 그러나 아직 두 치료전략의 우월성이나 장단점에 대해서 설계가 잘된 전향적 연구는 부족하다.

따라서 향후 2018년 또는 2019년에 내성 균주의 발현이 예상되는 시점 전에 마이코플라스마 감염에 대한 감시, 진단 전략 수립, 치료 가이드라인을 정립하거나 이에 대한 연구를 준비할 필요가 있다. 다행히 최근에 학회 산하에 폐렴 호흡기 위원회를 중심으로 이러한 활동이 이뤄지고 있다.

2. 바이러스성폐렴 연구 현황과 향후 과제

호흡기질환의 원인 바이러스를 서울지역보고^{35,36}와 충청지역보고³⁷에서 간접면역형광법으로 진단하여 보고한 이후, 2007년도 PCR 검사로 호흡기 바이러스 폐렴 원인 균주로 보고하였다.³⁸ 이후 PCR은 바이러스 원인 균주 확인 검사법으로 자리잡았다. 바이러스 검사를 통해 adenovirus, 2009년 신종플루의 유행³⁹ 및 hRV와 천식과의 관계⁴⁰에 대한 이해도가 높아졌지만 하루 호흡기 폐렴으로 입원하는 환자에서 폐렴 원인 바이러스 확인 PCR 검사의 필요성에 대한 의문은 계속 제기되고 있다.⁴¹ 따라서 현장검사(point-of-care test)를 활용하거나⁴² 검사 결과에 대한 심도 있는 고찰이 필요

하다. 또한 질병관리본부에서 시행하는 호흡기 바이러스 감시시스템과 병원마다 시행하는 검사의 통합관리가 시급히 대두되고 있고 이를 통해 향후 새롭게 대두될 가능성이 높은 호흡기 바이러스 감염 균주를 효율적으로 관리 운영할 수 있는 틀을 마련하여야 할 것이다.

3. 세균성폐렴 연구 현황과 향후 과제

국내에서 발생한 소아 청소년 대상 세균성폐렴의 합병증인 농흉의 주요 원인균주는 1980년대까지 *Staphylococcus aureus*였으나 최근에는 현저히 감소하고 폐구균이 주된 원인을 차지하고 있다. 이는 전국 35개 병원에서 신생아 이후의 소아에서 발생한 122예의 농흉에서 원인균 중 폐구균이 37%로 가장 높다는 보고로도 알 수 있다.⁴³ 이러한 유병률 또한 예방접종의 확대에 상대적 빈도가 감소하고 있다.

세균성폐렴이 의심되어 입원하는 환자의 항생제는 암피실린을 권고하고 있다.^{8,9} 국내에서 발간한 “하기도감염에서 폐렴치료”에서 역시 첫 번째 약물로 암피실린을 첫 번째 항생제로 권고하고 있다.⁵ 항생제 내성은 항생제 사용 용량과 연관되어 있으며, 광범위 항생제 사용은 국내에서 최근까지 증가하고 있다.⁴⁴ 따라서 페니실린 내성 균주가 높다고 알려진 국내에서⁴⁵ 폐렴으로 입원하는 소아 치료로 외국 폐렴 가이드라인을 준수하여야 할지 아니면 다른 치료 전략이 유리할지는 아직 명확하지 않다.⁶ 그러나 *Staphylococcus pneumoniae* 최소억제농도의 기준이 변화하면서 국내 페니실린 내성이 0.3%라는 보고,^{6,46} 바이러스 폐렴과 세균성폐렴을 명확히 구분하지 못하는 상태에서 바이러스 폐렴 환자에서 항생제 투여를 해야 한다는 점,⁸ 페니실린 내성 균주가 임상적으로 아목시실린 첫 치료에 반응 효과가 있다는 점,⁴⁷ 국내 소아 내성 균주의 대부분은 병원 균체보다는 집락의 원인이 아닌 집락 균주를 대상으로 하였고 집락 균주의 내성이 침습성균주보다 높다는 점을 고려한다면⁴⁶ 국내에서도 폐렴으로 입원하는 환자의 치료는 아목시실린을 권고하는 것 또한 타당하다. 그러나 이에 대한 명확한 임상 자료가 부족한 실정이다.

이 외에도 폐렴 진단에 혈액배양검사와 가슴사진촬영의 필요성, 바이러스 또는 비정형 병원균 폐렴과의 감별, 중증도 판별 등에 대해서는 국내 연구자들의 향후 확인이 필요하다.

4. 기타 폐렴

비정형 병원균주로 클라미디아 폐렴균은 마이코플라스마 폐렴보다는 흔하지 않으나 급성 호흡기질환의 원인 균주로 5%에 이르는 국내 보고에 비하면⁴⁸ 연구가 매우 적은 편이다. 첫 보고는 IgG와 IgA를 이용하여 천식 여부와 비교한 연구이다.⁴⁹ 결핵과 간질성 폐렴 또한 주의 깊게 관찰하고 보고해야 할 영역이다.

급성 세기관지염 및 폐쇄세기관지염

1. 급성 세기관지염

급성 세기관지염은 하기도의 바이러스감염에 의해 발생하며 RSV가 원인의 50% 이상을 차지한다. 2015년 한국건강보험 통계를 보면 약 600,000명의 5세 미만 소아들이 급성 세기관지염으로 진료를 받았으며 이들 중 약 15%는 1세 미만의 영아들이었다. 전 세계적으로 보면 RSV에 의한 호흡기감염은 매년 3,400만 명의 5세 미만 소아들에서 발생하고 있고, 그로 인해 340만 명이 입원하며, 개발도상국가들에서는 매년 약 199,000명에서 사망의 원인이 되는 등 영유아의 건강에 가장 큰 영향을 미치는 원인 중 하나이다.⁵⁰ 많은 역학 연구들이 제시하고 있는 대로 인구 밀집 지역과 대가족 또는 집단 생활은 바이러스 전파의 중요한 위험 인자이므로 3세 미만 소아들의 80% 이상이 보육 시설에 다니는 한국에서는 하기도 바이러스 감염을 반복적으로 경험하는 경우가 많다는 점에서 더 문제가 될 수 있다.

RSV는 급성 세기관지염의 가장 중요한 원인으로 지난 30년간 PubMed에 발표된 전체 세기관지염 연구의 약 30%, 그리고 국내 연구의 대부분이 RSV 감염과 관련된 내용이다. 2000년대 이후 PCR과 같은 분자생물학적 방법이 바이러스 진단에 이용되면서 RSV 이외의 다른 원인 바이러스들에 대한 연구들이 보고되기 시작하였다. 특히 hMPV에 대한 연구는 이전에 비해 최근 10년 동안 2배 이상, hRV에 대한 연구는 5배 이상 증가하였으며 여기에는 국내 연구들도 포함되어 있다.⁵¹⁻⁵⁵ 또한 입원 환자들에서 여러 바이러스에 의한 동시 감염(coinfection)이 PCR 검사에 의해 확인되었으며 단일 감염과 비교하여 훨씬 심한 임상 양상이 관찰되었다는 결과와 차이를 보이지 않았다는 상반된 결과들이 함께 보고되고 있다.⁵⁵ 따라서 두 가지 이상 바이러스에 의한 동시 감염이 확인된 세기관지염의 병리 기전에서 각 바이러스들의 역할 및 상호 작용이 앞으로 새로운 연구 주제가 되어야 한다는 의견들이 많다.⁵⁶

바이러스 감염에 대응하여 체내에서 유도되는 면역반응은 개체를 보호하는 역할을 하면서 동시에 심한 기도 손상을 야기하게 되는 기전으로 작용할 수 있다. T 세포 반응, 사이토카인 및 케모카인 반응, 염증 표지자들에 대한 연구들, 그리고 이러한 면역반응들과 임상 양상과의 관련성에 대한 연구들은 세기관지염의 치료와 예방에 필요한 정보를 제공하기 위한 목적을 가지고 있으며 가장 많은 연구가 이루어진 분야들 중 하나로서 국내 연구자들의 연구도 많이 보고되어 있다.⁵⁷⁻⁶¹ 그러나 바이러스의 직접적인 세포 독성과 개체의 과도한 면역반응이 각각 언제, 어느 정도로 병리 기전에 기여하는지, 따라서 항바이러스제와 면역 조절제를 어떻게 효과적으로 치료에 이용할 수 있을지 아직 확실하지 않으므로 앞으로 이와 관련된 연구가 더 나와야 할 것이다. 최근의 연구들은 개체의 유전적 소인에 따라 RSV 감염에 대한 면역반응이 서로 다르게 나타날 수

있다는 것을 제시하고 있으며,⁶² 한국 소아들에서 특정한 유전 소인과 심한 RSV 세기관지염 간의 관련성 및 국내 입원 환자들에서 관찰된 RSV의 유전적 정보에 대한 연구들이 이전에 보고된 바 있다.^{63,64} 이러한 연구들은 생후 5개월 미만의 연령과 재태 연령 29주 이내의 조산 등 잘 알려진 심한 세기관지염의 임상적 위험 요인들 외에 유전적 위험 요인에 대한 정보를 제공해 줄 수 있을 것으로 기대되며, 이를 기반으로 하여 안전하고 효과적인 백신과 치료제의 개발을 위한 연구가 계속될 것으로 생각된다.

영유아기에 경험한 RSV 또는 hRV 세기관지염과 소아 천식과의 관련성은 2000년대 이후 현재까지 연구가 지속되고 있는 분야이다.^{65,66} 급성 세기관지염의 병리 기전에 관여하는 선천 면역반응과 Th1 및 Th2 반응, 그리고 그 과정에서 생성이 유도되는 많은 사이토카인과 케모카인들이 반복적인 천명 또는 천식의 발생과 관련이 있는 것으로 보고되었으며 여기에는 국내 연구자들의 연구도 다수 포함되어 있다.⁶⁷⁻⁷¹ 유전적 소인이 천식 발생의 선행 요인으로 작용한다는 것은 이러한 면역 표지자들의 생성에 관여하는 유전자들의 다형성 연구에 의해 제시되고 있으며 최근의 국내 연구도 이를 뒷받침하고 있다.⁶⁷ 최근 10년간 hRV에 의한 하기도감염과 소아 천식 간 관련성에 대한 연구 결과들이 많이 발표되었으며 한 코호트 연구는 hRV 감염 이후 천식 발생의 위험은 염색체 17q21 부위에 존재하는 천식 유전자의 변이와 관련되어 증가한다고 보고하였다.⁶⁶ RSV 감염에 있어서는 이러한 관련 유전자 변이가 아직 밝혀지지 않았으나 입원이 필요한 심한 RSV 세기관지염을 경험한 소아들과 천식으로 진단을 받은 소아들이 동일한 유전 소인을 공유한다는 연구 결과가 보고된 바 있다.⁷² 바이러스 하기도감염이 반복적인 천명 또는 소아 천식의 발생에 미치는 영향에 대해서는 유전자 연구를 이용하여 인종 및 환경 요인 간의 복합적인 관련성을 규명하기 위한 방향으로 연구가 계속될 것으로 생각된다. 현재 국내에서도 이와 관련된 연구들이 진행 중이며 앞으로도 많은 국내 연구자들의 참여가 필수적으로 요구되는 분야라고 생각된다.

PubMed에 지난 30년간 급성 세기관지염과 관련하여 가장 많은 연구 보고가 있었던 분야는 치료에 대해서이다. 많은 임상 시험과 메타 분석이 이루어졌으며 그 결과들을 바탕으로 하여 급성 세기관지염의 적절한 진단과 치료를 위한 가이드라인들이 만들어졌다.⁷³ 급성 세기관지염은 임상 증상으로 진단하게 되며 대부분의 가이드라인들에서 대상 소아들의 연령을 2세 미만으로 정의하고 있다. 그러나 많은 연구들에서 1세 미만의 영아들과 1세 이상 소아들 간에 바이러스 감염에 대한 면역반응과 치료 약제에 대한 반응 등에서 상당한 차이가 있음을 보고하고 있어^{56,58} 앞으로의 임상 연구에서 대상군을 정할 때 참고해야 할 부분으로 생각된다. 1세 이전에 심한 RSV 세기관지염으로 인해 입원한 병력이 있었던 경우에 그렇지 않았던 경우와 비교하여 성인이 되었을 때 폐기능의 유의한 저하가 관찰되었다는 연구는⁶⁵ 영유아기 급성 세기관지염 치료의

중요성을 시사하고 있다. 그러나 지금까지의 많은 임상 시험에도 불구하고, 일반적인 보존 치료 외에 살부타몰 또는 에피네프린과 같은 기관지확장제의 흡입, 고장성 생리 식염수의 흡입, 코르티코스테로이드제 사용, 항염증 효과를 기대한 macrolide 항생제의 사용 등은 효과적인 치료 방법들로 인정되지 못하고 있으며 제한적인 적용만이 추천되고 있다. 세기관지염 이후 반복적인 천명 또는 소아 천식으로의 이행을 예방하기 위한 흡입 스테로이드제 또는 류코트리엔 조절제 등의 효과에 대한 연구도 계속되고 있으나 아직 확립된 치료 기준은 없다.⁵⁶ 그러나 최근의 연구들을 보면 메타 분석에서 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않는 치료가 아토피를 가진 일부 소아들에서는 임상 경과에서 유의한 치료 및 예방 효과를 나타낸다는 결과를 보고하고 있으므로, 앞으로 환자의 유전적 소인과 치료 효과와의 관련성에 대한 연구가 더 진행되면 급성 세기관지염에서도 개개인에 따른 맞춤 치료를 기대할 수 있을 것이다. 이를 위해서 외국에서와 같이 국내에서도 장기간 추적 관찰의 과정이 포함된 임상 연구들이 많이 나와야 할 것으로 생각된다.

2. 폐쇄세기관지염

최근 10년간 PubMed에 보고된 폐쇄세기관지염에 대한 연구는 이전 10년 동안에 비해 2배 이상 증가한 양상을 보였다. 폐쇄세기관지염은 비가역적 폐쇄성폐질환의 한 종류로서 하기도감염, 이식과 관련된 동종면역반응, 자가면역질환, 독성 화학물질의 흡입 등 다양한 원인들에 의한 기도 손상의 결과로 발생한다. 중요한 병인은 기도 상피 세포 및 하부 조직의 손상과 재생 과정에서 과도한 섬유화증식(fibroproliferation)이 발생하는 것이며 이는 선행 원인에 상관없이 공통적으로 관찰되나 그 병태생리학적 기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았다. 실제로 소아과 영역에서 가장 흔한 선행 원인은 하기도 감염이나, PubMed에서는 조혈모세포이식 또는 폐 이식과 관련하여 발생한 폐쇄세기관지염에 대한 연구 보고가 더 많았으며 최근에 한국 소아들에서의 관련 연구도 보고된 바 있다.⁷⁴

감염 후 폐쇄세기관지염의 발생 빈도는 아시아인에서 다른 인종에 비해 높은 것으로 알려져 있는데, 2000년대 초 아르헨티나의 연구에서 아데노바이러스 감염 후에 폐쇄세기관지염이 발생한 인디언들에서 특정 HLA 유전자의 일배체형(haplotype)의 발현이 높게 관찰되어 인종에 따른 유전적인 차이가 실제로 존재할 가능성이 제시되었다.⁷⁵ 감염 후 폐쇄세기관지염에 대한 연구 보고는 최근 10년간 PubMed에서 많이 증가하였으며, 이들 대부분은 한국을 비롯한 아시아 및 남미 국가들에서 보고된 것이다.⁷⁶⁻⁸⁰ 아데노바이러스에 의한 하기도감염은 폐쇄세기관지염의 독립적인 위험 인자로 잘 알려져 있다. RSV, 인플루엔자바이러스, 마이코플라스마 감염에 의한 심한 하기도감염 후에도 폐쇄세기관지염의 발생이 보고되고 있으나 감염의 빈도에 비해 폐쇄세기관지염의 발생 빈도가 낮다. 그러나 마이코플라스마 감염의 경우 한국에서는 3-4년마다 크게 유

행하는 양상이 지속적으로 관찰되고 있고 최근에 마크로라이드 (macrolide) 내성균에 의한 감염이 증가하고 있어 심한 양상의 하기도 감염을 초래할 위험이 높다고 본다. 따라서 앞으로 마이코플라스마 감염 후 폐쇄세기관지염의 발생에 대한 관찰과 연구가 더 있어야 할 것으로 생각한다. 감염 후 폐쇄세기관지염의 효과적인 치료 방침은 아직 결정되어 있지 않다. 고용량 메틸프레드니솔론 정주요법이 시도되고 있으나 적절한 치료의 시기 및 단기적 또는 장기적 효과에 대해서는 아직 확실하지 않으므로, 이와 관련된 국내 연구가 필요할 것으로 생각한다. 또한 영유아 및 소아기에 경험한 폐쇄세기관지염과 같은 만성 폐질환이 성장 과정과 성인이 되어서의 폐 기능에 어떤 영향을 미치는지에 대한 장기적인 연구도 이루어져야 할 것이다.

기관지확장증 및 선천성호흡기질환

1. 기관지확장증

기관지확장증은 반복감염, 기도염증, 폐기능 저하를 특징으로 하는 만성 폐질환으로 원인으로 감염(17%), 일차적 면역결핍(16%), 흡인(10%), 섬모장애(9%), 선천성기형(2%), 이차적 면역결핍(3%) 등이 알려졌다.⁸¹ 우리나라에서는 1997년 25예⁸²와 Kim 등⁸³과 Hwang 등⁸⁴의 100예의 연구가 있으며 폐렴호흡기연구회를 중심으로 원인과 경과에 대한 전국적 조사가 예정되어 있다. 면역결핍과 섬모장애, 선천기형과 흡인 등의 기저질환을 제외하면 바이러스, 세균성 폐렴이 소아에서 감염 후 기관지확장증의 60%를 차지하는데, 하기도 감염에서 기관지확장증으로 진행되는 병인에 대하여 최근 과도하고 지속적인 염증반응으로 이해하려는 변화가 있다.⁸⁵ 적응면역의 저하와 염증반응의 조절 이상으로 기도에서 비정상적 염증 반응과 약한 전신 염증 반응 지속으로 기도 염증이 초래되어 백혈구 증가, 중성구증가, transforming growth factor-beta, C 반응단백, 피브리노젠, 유착분자 등이 증가하고 기도 내 침입 세균에 대한 과도한 호중구나 호산구 염증 반응과 염증성 사이토카인(interleukin [IL]-8, tumor necrosis factor-alpha, IL-1 β , IL-6)과 항균 인자(IP-10, IL-37)가 증가되고 이는 폐기능 저하 정도와 일치된다. 적응면역의 기능에 대하여 non-typable *Hemophilus influenzae* (NTHi)에 대한 체액면역에서 항체가는 적절하지만 감염은 반복되어, interferon-gamma 감소 등의 세포면역의 이상이 더 중요한 역할을 하여, 하기도의 IL-1 β 나 IL-6 등의 염증을 증가시켜 하기도감염 지속과 재발에 역할을 하고 기관지확장증을 초래한다고 시사되었다. 세균에서 바이오필름, IgA 단백분해효소(protease)에 대한 억제물질, 섬모를 손상시키는 독소, 단백분해효소 분비 등으로 기관지벽을 손상시키기도 한다. 따라서 앞으로의 과제는 가래를 뱉지 못하는 소아에서 하기도의 염증을 반영하는 비침습적 방법들 호기호흡농축물(exhaled breath condensate), 상기도 분비물이나 혈액 내의 생

물표지자(biomarker)의 개발, 염증기전에 대한 이해를 통한 항염제의 개발과 연구, NTHi에 대한 면역성의 증강, 다른 균에 대한 면역 이상에 대한 연구들을 통해 기관지확장증을 예방하고 치료할 수 있는 방법의 모색이 필요하다.

2. 선천성섬모기능장애, 낭성섬유증 및 기타 선천성질환

선천성섬모기능장애(primary ciliary dyskinesia, PCD)는 상염색체 열성질환으로 10,000–20,000명당 1명의 빈도라고 알려졌지만 실제 빈도는 그 이상이고 우리나라에서의 빈도는 확인된 바 없다.^{83,86,87} 만성 상기도 및 하기도감염, 불임, 자궁 외 임신, 50%에서 Kartagener 증후군이 동반된다. 출생 직후 일과성 신생아 빈호흡, 신생아 폐렴, 가래기침이 생기고 궁극적으로는 기관지확장증으로 진행하여 기관지확장증의 1%–17%의 원인을 차지한다. 신생아기부터 코막힘이 지속되고 냄새를 맡지 못하고 중이염과 만성 부비동염이 지속된다. 과거에 이용되던 사카린 검사는 위음성이 많아 더 이상 권유되지 않으며 확진 진단법이 없고 임상 증상, 비강 산화질소 저하와 섬모의 기능적, 전자현미경적 미세구조 이상 및 유전자 검사 등으로 진단하는데 우리나라에서는 아직 전자현미경 미세구조에 대한 연구가 전무이다. 임상적으로 PCD 가족력은 환자의 형제 등 10% 정도에서 찾을 수 있고 임상적 예측 인자 질문으로 Primary Ciliary Dyskinesia Rule (PICADAR)10이 최근 개발되어 ≥ 10 는 90% 이상 PCD 가능성이 있고 ≥ 5 이상은 11% 이상 가능성이 있다. 부비동의 발달저하와 폐쇄로 호기산화질소가 부비동에서 생합성이 안 되어 비강호기산화질소가 정상인에 비하여 현저히 낮은 것이 6세 이후 유용한 진단방법으로 높은 민감도와 특이도를 지니지만 단독으로는 확진할 수 없고 학동 전기에는 tidal breathing 산화질소 측정은 정상치가 아직 없다. 비강점막이나 하기도 조직으로 투과전자현미경(transmission Electron Microscope)을 보는데 30%는 진단이 어렵고 상피세포 내 섬모단백을 고해상도면역형광법으로 분석하는 방법이 개발 중이다. 현재까지 33개의 유전자가 알려져 있으며 유전형과 섬모의 미세구조 이상의 관계가 알려지고 있으며 next-generation sequencing을 이용한 유전자 진단은 70% 정도 가능하고 이를 통해 조기 진단과 “gene editing”기법 등 조기 치료가 가능해질 것으로 기대된다.⁸⁷

낭성섬유증(cystic fibrosis)은 1988년 우리나라에서 첫 증례 보고가 있었고⁸⁸ 2005년 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 유전자검사와 pilocarpine iontophoresis sweat test 등으로 확진되었지만 우리나라에서의 빈도는 드물다.⁸⁹

선천성중추성저환기증은 1993년 첫 보고 이래⁹⁰ 유전자 진단이 가능해졌다.⁹¹ 폐쇄수면무호흡증은 소아의 1%–3%의 빈도로 흔한 질환임에도 불구하고 소아과에서의 수면다원검사 필요성에 대한 연구는 2008년에서야 발표되었고^{92,93} 아직 보편화되지 않아 앞으로 이에 대한 연구가 필요하겠다.

그밖에 폐와 혈관 기형에 대한 보고들을 모아 정리하였고⁹⁴ 산전 초음파와 컴퓨터 단층촬영의 발달로 진단과 치료가 용이해졌다.

급성 호흡곤란증후군

급성 호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)은 폐포-모세혈관 투과도 증가에 따른 양측성폐침윤과 급성 저산소성호흡부전을 보이는 경우로 다양한 원인에 의한다. 1994년 American-European Consensus Conference (AECC)에서 ARDS의 정의를 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ 이면서 좌심방압력 증가가 없는 경우로 하였으나 좌심방압력을 나타내는 pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) 측정이 침습적이면서 관찰자 간 신뢰도가 낮아 제한이 많고 호기말양압(positive end-expiratory pressure, PEEP) 사용에 따른 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 값에 차이가 커서 2014년 문제점을 보완한 Berlin 정의가 나오게 되었다.⁹⁵ Berlin 정의에서는 급성의 정의를 1주일 이내로 명시하였고, PEEP을 설정하였고, 경증, 중등증, 중증으로 구분하였다. Berlin 정의상 $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ 에서 경증 ARDS는 $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, 중등증 ARDS는 $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$, 중증 ARDS는 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ 이다. 또한 침습적인 PCWP 측정 대신 심장초음파검사를 통해 심인성폐부종을 배제할 것을 권장하였다. 소아청소년에서 Berlin 정의에 의한 ARDS와 기존의 AECC 정의에 따른 ARDS를 비교한 연구가 3차 대학병원에서 2009–2014년 중환자실에 입원한 500명의 환자를 대상으로 연구되었는데, Berlin 정의가 ARDS 환자의 중증도 분류와 사망률을 예측하는 데 더 적합하다고 하였다.⁹⁶

ARDS에 관한 우리나라 논문은 1995년까지는 증례 보고 형식으로 발표가 되다가, 1995–1997년의 자료를 모은 전국적 조사가 11개 다기관 연구로 발표되었다.⁹⁷ 이후 2003년 3차 대학병원 단일기관에서 1992–2001년까지 ARDS의 진단 기준을 충족하는 33예의 임상 양상을 후향적 조사로 발표하였다.⁹⁸

이 연구에서는 ARDS 발생 7일째 혈액소 수치, 동맥혈 가스분석, PEEP, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 가 사망과 연관된 위험 인자라고 하였다. 2005년에는 2002년부터 2004년까지 20개월간 소아중환자실에서 ARDS로 치료받은 24명 환자들을 후향적 분석을 하였는데⁹⁹ 사망률은 37.5%였고 ARDS 발생 2일째 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 비율, A-a oxygen gradient, oxygenation index가 사망률과 연관이 높은 지표라고 하였다. 3차 대학병원 단일기관에서 2009–2012년에 발생한 19명의 소아 급성 호흡곤란증후군 증례의 임상 결과 및 예후에 관한 논문에서 사망률은 68.4%로 높았고, 폐렴이 가장 흔한 원인이었다.¹⁰⁰ 사망률과 연관이 많은 지표는 처음 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 로 100 mmHg 이하의 경우 사망률이 84.6%로 100 mmHg 이상의 33.3%보다 사망률이 높았다. ARDS에 관한 대부분의 국내 연구가 단일기관 연구라서, 앞으로

전향적 다기관 연구가 필요하다.

결론

우리나라의 호흡기질환 중 폐렴, 특히 마이코플라스마 폐렴이 가장 연구가 많이 되고 있다. 마이코플라스마 폐렴은 3–4년 주기로 유행하며, 마이코플라스마에 대한 예방접종이 없고, 마크로라이드 저항성 마이코플라스마 폐렴이 80%–90%를 차지하고 있기 때문에, 다음 유행 시기까지 마크로라이드 저항성 마이코플라스마 폐렴을 조기 진단하는 예측 인자의 발굴과 치료 가이드라인의 수립이 필요하다. 현재 폐렴호흡기연구회에서는 소아청소년과 의사를 대상으로 소아 지역사회획득 폐렴 치료에 관한 설문조사를 하였고, 진료지침위원회, 소아감염학회와 함께 마크로라이드 저항성 마이코플라스마 치료 가이드라인을 만들고 있다.

폐렴호흡기연구회는 만성 호흡기질환 중 기관지확장증에 대한 전국적 자료 분석을 하고 있어 조만간 우리나라 데이터가 나올 예정이다. 앞으로 만성 호흡기질환에 대해 학회 차원의 코호트를 구축하여, 소아청소년기에서 성인으로 이행된 후까지 모니터링할 수 있는 시스템을 구축하는 것이 필요하다. 특히 전 세계에서 우리나라에서 유일하게 발생한 가슴기 살균제 유발 간질성폐질환 생존자들의 장기 모니터링이 요구된다. 최근 점점 관심이 대두되는 미세먼지 관련 호흡기질환은 그 연구 중요성이 커지고 있다. 환경부와 의 공동 다기관 연구가 필요하겠다. 급성 호흡곤란증후군 또한 단일기관의 연구가 대부분을 차지하고 있기 때문에 다기관 연구로의 전향이 필요하다.

폐렴호흡기연구회는 2016년 8월에 발족되어 대한 소아알레르기 호흡기학회 산하 연구회 중에 가장 늦게 시작하였다. 우리 학회의 기존 연구회가 모두 알레르기와 연관되어 있었고 호흡기질환에 관련된 연구회는 처음이기 때문에 폐렴호흡기연구회의 역할이 막중하고 할 일이 많다. 앞으로 소아의 폐결핵, 급성 호흡곤란증후군, 비감염성폐질환, 선천성폐질환, 만성 호흡기질환 등 우리나라 자료를 모으고 분석해야 할 일이 많다. 또한 최근 문제가 되고 있는 미세먼지 관련 호흡기질환에 대한 연구도 필요하다. 만성 폐질환 연구회, 중증호흡기질환연구회 등 좀 더 많은 연구회가 창설되어 세계에서 인정받는 우리나라 데이터가 많이 만들어지길 기원한다.

감사의 글

이 종설은 대한 소아알레르기 호흡기학회 산하 폐렴호흡기연구회 위원인 한만용, 정혜리, 안영민, 심정연 교수가 각각 폐렴, 세기관지염, 기관지확장증, 급성 호흡곤란증후군 부분을 나누어 기술하였으며, 수고에 감사 드리는 바이다.

REFERENCES

1. The World Bank. GNI per capita, Atlas method (current US\$), 2017 [Internet]. Washington, DC: The World Bank; c2018 [cited 2018 Jan 18]. Available from: <http://databank.worldbank.org/data/reports.aspx?source=2&series=NY.GNP.PCAP.CD&country=#>.
2. Yang HJ, Song DJ, Shim JY. Mechanism of resistance acquisition and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Korean J Pediatr* 2017;60:167-74.
3. Jhang WK, Park SJ, Lee E, Yang SI, Hong SJ, Seo JH, et al. The first successful heart-lung transplant in a Korean child with humidifier disinfectant-associated interstitial lung disease. *J Korean Med Sci* 2016;31:817-21.
4. Lee CH, Won YK, Roh EJ, Suh DI, Chung EH. A nationwide study of children and adolescents with pneumonia who visited Emergency Department in South Korea in 2012. *Korean J Pediatr* 2016;59:132-8.
5. Korea Centers for Disease Control & Prevention. Guidelines for the antibiotic use in children with lower respiratory tract infections [Internet]. Osong (Korea): Korea Centers for Disease Control & Prevention, 2017 [cited 2017 Sep 1]. Available from: <http://cdc.go.kr/CDC/notice/CdcKrTogether0302.jsp?menuIds=HOME001-MNU1154-MNU0005-MNU0088&cid=74134>.
6. Jeon YH, Kim JH. Treatment of community-acquired pneumonia in Korean children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:177-84.
7. Revised WHO Classification and Treatment of Pneumonia in Children at Health Facilities: Evidence Summaries. Geneva: World Health Organization; 2014.
8. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66 Suppl 2:i11-23.
9. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53:e25-76.
10. Uehara S, Sunakawa K, Eguchi H, Ouchi K, Okada K, Kurosaki T, et al. Japanese guidelines for the management of respiratory infectious diseases in children 2007 with focus on pneumonia. *Pediatr Int* 2011;53:264-76.
11. Kim KW, Kim KE. *Mycoplasma* and *Chlamydia* infection in Korea. *Korean J Pediatr* 2009;52:277-82.
12. Wy HH, Min DH, Kim DS, Park MS, Shim JW, Jung HL, et al. Clinical characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children during the recent 3 epidemics. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:8-14.
13. Kim JW, Seo HK, Yoo EG, Park SJ, Yoon SH, Jung HY, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children, from 1979 to 2006-a meta-analysis. *Korean J Pediatr* 2009;52:315-23.
14. Shim MJ. *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Med J Red Cross Hospital* 1980;7:53-7.
15. Lee JK, Hong CH, Sohn YM, Kim KE, Kim DH, Kim PK, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Yonsei Med J* 1986;27:300-6.
16. Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:747-809.
17. Youn YS, Lee KY, Hwang JY, Yim JW, Kang JH, Lee JS. Comparison of diagnostic methods and the changes of IgG subclasses in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Pediatr Allergy Respir Dis*. 2009; 19:137-45.
18. Eun BL, Park SH, Tockgo YC, Seong SC. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in clinical samples from pediatric patients by polymerase chain reaction. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:1077-86.
19. Kang HW, Ahn BM, Song MY, Kim ER, Choi SH, Kim IS. The diagnostic value of polymerase chain reaction in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:1351-8.
20. Shin YH, Lee BC, Song TW, Kim KW, Lee KE, Kim ES, et al. Diagnostic availability of PCR and ELISA in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2006;16:47-56.
21. Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WC, van Adrichem LN, et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med* 2013;10:e1001444.
22. Nilsson AC, Björkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiol* 2008; 8:93.
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Serum IgM and molecular tests for *Mycoplasma pneumoniae* detection: a review of diagnostic test accuracy, clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. In: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, editor. CADTH rapid response reports. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015.
24. Choi J, Koh JY, Kim HB, Kim CG. The association of eosinophilic airway inflammation in *Mycoplasma pneumoniae* and asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2009;19:63-70.
25. Kim KW, Lee BC, Lee KE, Kim ES, Song TW, Park MY, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-induced production of proasthmatic mediators in airway epithelium. *Korean J Pediatr* 2006;49:977-82.
26. Yoo Y, Suh DI, Kim DK, Yu J, Koh YY, Kim CK. Association of HRCT findings suggestive of bronchiolitis obliterans with bronchial hyperresponsiveness after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2004;14:350-7.
27. Park KM, Son SK, Kim HY, Kim YW, Hwang JY, Park HJ. Clinical features of necrotizing pneumonia in children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2014:208-12.
28. Oh CE, Choi EH, Lee HJ. Detection of genetic mutations associated with macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae*. *Korean J Pediatr* 2010; 53:178-83.
29. Hong KB, Choi EH, Lee HJ, Lee SY, Cho EY, Choi JH, et al. Macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae*, South Korea, 2000-2011. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1281-4.
30. Seo YH, Kim JS, Seo SC, Seo WH, Yoo Y, Song DJ, et al. Predictive value of C-reactive protein in response to macrolides in children with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Korean J Pediatr* 2014;57:186-92.
31. Lee E, Cho HJ, Hong SJ, Lee J, Sung H, Yu J. Prevalence and clinical manifestations of macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children. *Korean J Pediatr* 2017;60:151-7.
32. Kim JH, Kim JY, Yoo CH, Seo WH, Yoo Y, Song DJ, et al. Macrolide resistance and its impacts on *M. pneumoniae* pneumonia in children: comparison of two recent epidemics in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:340-6.
33. Yu J. Clinical issues regarding increased macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:1-2.
34. Youn YS, Lee KY. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Korean J Pediatr* 2012;55:42-7.
35. Lee SY, Oh JW, Lee HB, Lee HR, Ahn KM, Lee SI. Epidemiology of childhood viral respiratory tract infections in Seoul. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1999;9:100-8.
36. Park HY, Lee NY, Lee JS, Jung EH, Lee SJ, Ahn KM, et al. An epidemiological study of childhood respiratory tract infections in Seoul. *Korean J Pediatr* 2000;43:100-8.

- logical study of acute viral lower respiratory tract infections in hospitalized children from 1996 to 2002 in Seoul, Korea. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2003;13:216-26.
37. Park JS. Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized children (Choongchung Province in May 2001 through April 2004). *Pediatr Allergy Respir Dis* 2004;14:366-76.
 38. Cheong HY, Lee JH, Kim YB, Nam HS, Choi YJ, Kim CJ, et al. Viral etiologic agents in acute viral lower respiratory tract detected by multiplex RT-PCR. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2007;17:344-53.
 39. Kim JE, Bauer S, La KS, Lee KH, Choung JT, Roh KH, et al. CD4+/CD8+ T lymphocytes imbalance in children with severe 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia. *Korean J Pediatr* 2011;54:207-11.
 40. Shin HW, Cho HL, You JH, You EJ, Kim EY, Kim KS, et al. Comparison of clinical manifestations of RSV, rhinovirus and bocavirus infections in children with acute wheezing. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011;21:334-43.
 41. Schroeder AR, Ralston SL. Viral testing for pediatric respiratory infections: why precise diagnoses do not always translate to patient benefit. *JAMA* 2017;318:472-3.
 42. Brendish NJ, Malachira AK, Armstrong L, Houghton R, Aitken S, Nyimbili E, et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:401-11.
 43. Yum HY, Kim WK, Kim JT, Kim HH, Rha YH, Park YM, et al. The causative organisms of pediatric empyema in Korea. *Korean J Pediatr* 2007;50:33-9.
 44. Yoon YK, Park GC, An H, Chun BC, Sohn JW, Kim MJ. Trends of antibiotic consumption in Korea according to national reimbursement data (2008-2012): a population-based epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2100.
 45. Kang JH, Kim SM, Kim JH, Kyun HJ, Lee KY, Shin YK, et al. Penicillin resistant distribution and in-vitro susceptibility of oral antibiotics against streptococcus pneumoniae, isolated from pediatric patients with community-acquired respiratory infections in Korea. *Korean J Pediatr* 2005;48:40-7.
 46. Kim SH, Song JH, Chung DR, Thamlikitkul V, Yang Y, Wang H, et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of Streptococcus pneumoniae isolates in Asian countries: an Asian network for surveillance of resistant pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1418-26.
 47. Choi MS, Kim YW, Kim DS, Lee KW. Treatment outcome of penicillin-resistant S. pneumoniae infection. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:149-53.
 48. Sung JJ, Kim EJ, Sun YH, Jeon IS, Tchah H, Ryoo E, et al. Clinical presentations of Chlamydia pneumoniae in children hospitalized for acute respiratory infections: a comparison to Mycoplasma pneumonia. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:346-51.
 49. Yum HY, Choi JY, Rhee JW, Lee KE, Kim CH, Shon MH, et al. Correlation between Chlamydia pneumoniae Infection and Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2000;10:218-24.
 50. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med* 2016;374:62-72.
 51. 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.
 52. Kim CK, Choi J, Callaway Z, Kim HB, Chung JY, Koh YY, et al. Clinical and epidemiological comparison of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in Seoul, Korea, 2003-2008. *J Korean Med Sci* 2010;25:342-7.
 53. Chung JY, Han TH, Kim BE, Kim CK, Kim SW, Hwang ES. Human metapneumovirus infection in hospitalized children with acute respiratory disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2006;21:838-42.
 54. 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.
 55. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:700-6.
 56. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet* 2017;389:211-24.
 57. Kim CK, Callaway Z, Koh YY, Kim SH, Fujisawa T. Airway IFN-gamma production during RSV bronchiolitis is associated with eosinophilic inflammation. *Lung* 2012;190:183-8.
 58. Chung HL, Park HJ, Kim SY, Kim SG. Age-related difference in immune responses to respiratory syncytial virus infection in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:94-9.
 59. Yoon JS, Kim HH, Lee Y, Lee JS. Cytokine induction by respiratory syncytial virus and adenovirus in bronchial epithelial cells. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:277-82.
 60. Chung HL, Kim WT, Kim JK, Choi EJ, Lee JH, Lee GH, et al. Relationship between atopic status and nasal interleukin 10 and 11 levels in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:267-72.
 61. Chung JY, Han TH, Kim JS, Kim SW, Park CG, Hwang ES. Th1 and Th2 cytokine levels in nasopharyngeal aspirates from children with human bocavirus bronchiolitis. *J Clin Virol* 2008;43:223-5.
 62. Choi EH, Lee HJ, Chanock SJ. Human genetics and respiratory syncytial virus disease: current findings and future approaches. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;372:121-37.
 63. 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.
 64. Baek YH, Choi EH, Song MS, Pascua PN, Kwon HI, Park SJ, et al. Prevalence and genetic characterization of respiratory syncytial virus (RSV) in hospitalized children in Korea. *Arch Virol* 2012;157:1039-50.
 65. 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.
 66. Çalışkan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, Bønnelykke K, Stein MM, Du G, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med* 2013;368:1398-407.
 67. Jung YH, Seo JH, Kim HY, Kwon JW, Kim BJ, Kim HB, et al. The relationship between asthma and bronchiolitis is modified by TLR4, CD14, and IL-13 polymorphisms. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:8-16.
 68. 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.
 69. Kim BJ, Seo JH, Jung YH, Kim HY, Kwon JW, Kim HB, et al. Air pollution interacts with past episodes of bronchiolitis in the development of asthma. *Allergy* 2013;68:517-23.
 70. Lee Chung H, Kim SY, Kim SG. Vascular endothelial growth factor and plasminogen activator inhibitor-1 in children with recurrent early wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1541-2.
 71. Chung HL, Kim SG. RANTES may be predictive of later recurrent wheezing after respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:463-7.
 72. 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.
73. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:e1474-502.
74. Yoon JS, Chun YH, Lee JW, Chung NG, Cho B. Value of screening spirometry for early diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37:e462-7.
75. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:272-8.
76. Jang YY, Park HJ, Chung HL. Serum YKL-40 levels may help distinguish exacerbation of post-infectious bronchiolitis obliterans from acute bronchiolitis in young children. *Eur J Pediatr* 2017;176:971-8.
77. Lee E, Yoon J, Cho HJ, Hong SJ, Yu J. Respiratory reactance in children aged three to five years with postinfectious bronchiolitis obliterans is higher than in those with asthma. *Acta Paediatr* 2017;106:81-6.
78. Yoon HM, Lee JS, Hwang JY, Cho YA, Yoon HK, Yu J, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: CT features that predict responsiveness to pulse methylprednisolone. *Br J Radiol* 2015;88:20140478.
79. Koh YY, Jung DE, Koh JY, Kim JY, Yoo Y, Kim CK. Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans. *Chest* 2007;131:1454-60.
80. 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.
81. Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects. *BMC Pediatr* 2014;14:4.
82. Koh YY, Lee MH, Sun YH, Sung KW, Chae JH. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1997;10:994-9.
83. Kim HY, Kwon JW, Seo J, Song YH, Kim BJ, Yu J, et al. Bronchiectasis in children: 10-year experience at a single institution. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:39-45.
84. Hwang EH, Kim HY, Ryu M, Kim SH, Son SK, Kim YM, et al. Clinical characteristics and cause of bronchiectasis in children: review in a center. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:383-7.
85. Pizzutto SJ, Hare KM, Upham JW. Bronchiectasis in children: current concepts in immunology and microbiology. *Front Pediatr* 2017;5:123.
86. Shin SA, Yang S, Oh JW, Lee HB, Park CE, Kwan JK. Ultrastructure of nasal cilia in children with recurrent or persistent respiratory diseases. *Korean J Pediatr* 2006;49:410-6.
87. Chi JG, Yoon CJ. Primary Ciliary Dyskinesia(Immotile Cilia Syndrome): Clinical and electron microscopic analysis of 17 cases. *Korean J Pathol* 1993;27:99-107.
88. Moon HR, Ko TS, Ko YY, Choi JH, Kim YC. Cystic fibrosis: a case presented with recurrent bronchiolitis in infancy in a Korean male infant. *J Korean Med Sci* 1988;3:157-62.
89. Ahn KM, Park HY, Lee JH, Lee MG, Kim JH, Kang IJ, et al. Cystic fibrosis in Korean children: a case report identified by a quantitative pilocarpine iontophoresis sweat test and genetic analysis. *J Korean Med Sci* 2005;20:153-7.
90. Ahn YM, Choi HR, Lee HJ, Dong ES. A case of congenital central hypoventilation syndrome (ondine's curse) with hirschsprung's disease. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1993;3:113-20.
91. Baek C, Jung JM, Lim YJ, Kim KH, Yu HW, Kim GH, et al. Haddad syndrome with a germ-line mutation in the PHOX2B gene in a Korean Neonate. *Neonatal Med* 2015;22:162-7.
92. Ahn YM, Shin HB, Kim EJ. Differences of EEG and sleep structure in pediatric sleep apnea and controls. *Sleep Med Psychophysiol* 2008;15:71-6.
93. Seo HJ, Lee JS, Shin HB, Kim EJ, Shim HJ, Ahn YM. Discrimination between obstructive sleep apnea syndrome and primary snoring in children: comparison of clinical parameters and behavioral disturbance. *Korean J Pediatr* 2008;51:267-75.
94. Jang SJ, Seo HK, Yi SJ, Kim KM, Jee HM, Han MY. Analysis of reports on orphan lung diseases in Korean children. *Korean J Pediatr* 2010;53:711-7.
95. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
96. Kim SY, Kim YH, Sol IS, Kim MJ, Yoon SH, Kim KW, et al. Application of the Berlin definition in children with acute respiratory distress syndrome. *Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:257-63.
97. Choi SJ, Jeong DS, Oh JW, Lee HB, Kang IJ, Kim KW, et al. A nationwide clinical study of acute respiratory distress syndrome in children. *J Korean Pediatr Soc* 1999;42:23-31.
98. Lee TJ, Kim DS, Shin DH. A Clinical study of the acute respiratory distress syndrome in children. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:42-50.
99. Ko JM, Ha EJ, Lee EH, Lee SY, Kim HB, Hong SJ, et al. Clinical outcome and prognostic factors of acute respiratory distress syndrome in children. *Korean J Pediatr* 2005;48:599-605.
100. Kang SS, Pae RM, Lee EK, Bang KW, Kim HS, Chun YH, et al. Outcome of acute respiratory distress syndrome in children: a single center study. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:266-71.