

# 호흡기세포융합바이러스와 인플루엔자바이러스감염에서 단일 감염과 복합 감염의 임상 중증도 비교

박진성,<sup>1,2</sup> 곡수옥,<sup>2</sup> 신이연,<sup>2</sup> 유인경,<sup>2</sup> 탕지룡,<sup>2</sup> 최준기,<sup>2,3</sup> 김효빈,<sup>2</sup> 김창근<sup>2</sup>

<sup>1</sup>강원대학교병원 소아청소년과, <sup>2</sup>인제대학교 상계백병원 소아청소년과 천식알러지센터, <sup>3</sup>퍼스트365 소아청소년과 의원

## Comparison of clinical severity between single- and coinfections of respiratory syncytial virus and influenza virus with common respiratory viruses

Jin-Sung Park,<sup>1,2</sup> Shou-Yu Chu,<sup>2</sup> Yi-Yeon Shin,<sup>2</sup> In-Kyung Ryu,<sup>2</sup> Chih-Lung Tang,<sup>2</sup> Jungi Choi,<sup>2,3</sup> Hyo-Bin Kim,<sup>2</sup> Chang-Keun Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Kangwon University Hospital, Chuncheon; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Asthma and Allergy Center, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul; <sup>3</sup>First365 Pediatric Clinic, Daejeon, Korea

**Purpose:** Multiple virus infections may affect clinical severity. We investigated the effect of coinfection of respiratory syncytial virus (RSV) and influenza virus with other respiratory viruses on clinical severity.

**Methods:** Data from 634 samples of a single tertiary hospital between September 2014 and April 2015 were analyzed for clinical characteristics (fever duration and O<sub>2</sub> need, steroid use, and ICU care) between single infection and coinfection of RSV (n = 290) and influenza virus (n = 74) with 16 common respiratory viruses from hospitalized children.

**Results:** The RSV coinfection group (n = 109) (3.1 ± 2.7 days) showed significantly longer fever duration than the RSV single infection group (n = 181) (2.6 ± 2.6 days) (P = 0.04), while there was no difference in O<sub>2</sub> need, steroid use or ICU care in the 2 groups. The influenza coinfection group (n = 38) showed significantly higher O<sub>2</sub> need than the influenza single infection group (n = 36) (21.1% vs. 5.6%, P = 0.05), while there was no difference in fever duration between the 2 groups.

**Conclusion:** The results indicate that RSV and Influenza coinfections can increase clinical severity and that the severity may be influenced by the nature of coinfecting viruses. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:86-91)

**Keywords:** Respiratory syncytial viruses, Influenza, Fever, Dyspnea, Coinfection

## 서론

소아 호흡기바이러스감염은 소아에서 가장 많은 유병률과 사망률을 보이는 질환 중 하나이다.<sup>1</sup> 역전사 연쇄효소 증합반응(reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR) 등의 분자 생물학적 검출 기술의 발달로 진단 민감도가 높아져, 이전보다 더욱 명확한 진단이 가능하게 되었다.<sup>2</sup> 특히 소아에서 흔하게 검출되는 호흡기바이러스들로 호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus, RSV), 인플루엔자바이러스(influenza virus, influenza), 라이

노바이러스(rhinovirus, hRV), 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza virus, PIV), 아데노바이러스(adenovirus, AdV), 인간메타뉴모바이러스(human metapneumovirus, hMPV), 보카바이러스(human bocavirus, hBoV), 코로나바이러스(human coronavirus, hCoV), 엔테로바이러스(human enterovirus, hEV) 등이 있다.<sup>3,4</sup> 각 바이러스들의 특징에 따라 질환의 임상 양상과 예후, 치료 기간, 합병증 등이 다르게 나타날 수 있다.

임상에서 소아 환자들의 바이러스감염 양상을 보면 한 가지 바이러스감염(single infection; 단일 감염) 외에도, 두 가지 이상의 호

Correspondence to: Chang-Keun Kim <https://orcid.org/0000-0001-8292-3455>  
Department of Pediatrics, Asthma and Allergy Center, Inje University Sanggye Paik Hospital,  
1342 dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea  
Tel: +82-2-950-8832, Fax: +82-2-950-1662, E-mail: kimck@paik.ac.kr  
Received: October 10, 2018 Revised: January 2, 2019 Accepted: January 9, 2019

© 2019 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/>).

흡기바이러스감염(coinfection; 복합 감염)도 적지 않게 발견된다. 단일 감염에 비해 복합 감염이 증상이나 중증도가 상승하는지 여부도 환자들의 치료나 예후 판정에 영향을 준다. Harada 등<sup>5</sup>은 RSV 단일 감염에 비해 복합 감염에서 임상적으로 더 심한 경과를 보임을 관찰한 반면, Martin 등<sup>6</sup>은 influenza 감염에서 복합 감염은 중증도가 낮아지는 것과 관련 있다는 상반된 결과를 보고하기도 하였다. 따라서 단일 감염에 비해 복합 감염이 증상이나 중증도에 미치는 영향은 일관되지 않으며, 더 연구가 필요한 실정이다.

RSV는 5세 이하의 영유아 하부기도감염의 대표 주자로서 임상 중증도가 가장 심하게 나타나는 호흡기바이러스로 알려져 있으며, 주 증상으로 기침을 동반한 천명음, 호흡곤란 등이 있다.<sup>7</sup> 급성열성 호흡기질환의 대표로 알려져 있는 influenza는 발열, 근육통을 주로 유발하며, 특히 6세 이상의 집단 생활을 하는 학동기 연령에서 그 유병률이 높다.<sup>8</sup> 중복 감염은 숙주 면역 체계에 관여함으로써 질환의 중증도에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 특히 Aberle 등<sup>9</sup>은 RSV 단일 감염에 비해 복합 감염에서 interferon- $\gamma$  반응도가 낮아지고, Th2 면역 반응이 증가하여 중증도가 높아짐을 보고함으로써 Th1, Th2 개념과 연관된 연구 결과를 보고한 바 있다.

이에 저자들은 소아에서 호흡기바이러스 단일 감염과 복합 감염 사이의 임상적 중증도 차이와 그 특징에 관해 살펴보고자 하였다. 특히 호흡곤란과 천명음 등의 하부 기도 증상을 특징으로 하는 RSV 감염과 심한 발열 증상을 특징으로 하는 influenza를 중심으로, 단일 감염과 복합 감염 사이의 임상적 중증도 차이를 비교해 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2014년 9월부터 2015년 4월까지 인제대학교 상계백병원 천식알러지센터에 급성호흡기감염으로 입원한 소아 환자 중, RT-PCR을 시행하여 1가지 이상 양성 반응을 보이고, 혈청 마이코플라스마 항체가 4일 이상 간격을 두고 4배 이상 증가하거나 첫 번째 항체가 1:640 이상인 경우 또는 객담 세균배양검사에서 양성이 확인된 경우, 선천성심장질환이나 만성폐질환, 선천성기형이 있는 경우를 제외한 634명을 대상으로 후향적 의무 기록 연구를 시행하였다.<sup>10</sup>

### 2. 방법

대상 환자들은 의무기록을 통해 연령, 성별, 주진단명, 발열 기간, 산소 공급 여부, 스테로이드 사용 여부, 중환자실 치료 여부 등을 조사하였으며, 입원 당일 시행한 혈액검사를 통해 전혈구, 혈청 알라닌 아미노 전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 혈청 크레아티닌(creatinine, Cr), C 반응 단백(C-reactive protein, CRP)을 분석하였다. 그리고 천명음이 청진되는 환자들에서는 호산구성염증

반응의 정도를 확인하기 위해 호산구 유래 신경독소(eosinophil-derived neurotoxin, EDN), 호산구 양이온 단백(eosinophil cationic protein, ECP)을 추가로 측정하였다.

또한 입원 후 24시간 이내에 비인두 분비물을 수집하여, 다중 RT-PCR 키트(The Anyplex II RV16 Detection kit; Seegen Inc., Seoul, Korea)를 사용하여 RSV A와 B, hRV A/B/C, PIV1-4, influenza A와 B, AdV, hMPV, hBoV, hCoV 229E와 NL63, OC43, 그리고 hEV 검출 유무를 확인하였다. 이 결과에서 한 가지 바이러스만 검출되면 단일 감염군, 두 가지 이상의 바이러스가 동시 검출되면 복합 감염군으로 정의하였다. 그리고 각각의 바이러스 부하 정도(viral load)를 검사실 결과를 토대로 1+는  $10^2$  copies/reaction 이하, 2+는  $10^2$ – $10^5$  copies/reaction, 3+는  $10^5$  copies/reaction 이상으로 구분하였다.

발열은 액와 체온으로 38°C 이상으로 정의하였으며, 산소 치료, 스테로이드 사용, 중환자실 치료 여부를 조사하였다. 산소 치료 기준은 수면이나 활동 시 산소포화도( $\text{SaO}_2$ ) 90% 이하 시 시행되었다. 스테로이드는 입원 환자에서 급성천명 증상을 보여  $\beta_2$  항진제를 사용해도 호전이 없을 때 경구로 3–5일간 사용하였다. 중환자실 입실 기준은 중환자실에만 있는 기계를 사용할 필요가 있는 경우, 중환자실 침상 가능 여부, 호흡수 등의 객관적 생명 징후가 전문 의료진의 관찰이 필요한 경우, 중재 시술이 예상되는 경우, 예후가 좋지 않을 것으로 예측되는 경우 등을 고려하여 담당 전문의가 최종 결정하였다.

주진단명은 흉부에서 천명음이 청진되고 영상학적 검사에서 폐의 과팽창을 보이면 세기관지염으로, 흉부 청진에서 악설음이 들리고 영상학적 검사에서 폐 침윤이 관찰되면 폐렴으로, 그 외의 임상적 양상은 기타로 분류하였다.<sup>11</sup>

### 3. 통계 분석

통계적 분석은 SPSS ver. 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 단일 바이러스감염과 중복 감염군 사이의 성별, 주진단명, 산소 치료 유무, 스테로이드 사용 유무, 중환자실 치료 유무 등의 비연속 변수 비교는 카이제곱 분석을 사용하였고, 연령, 발열 지속 기간, 전혈구, 혈청 ALT, 혈청 Cr, CRP, EDN, ECP 등의 연속 변수는 Mann-Whitney U-test를 사용하여 유의성을 검정하였다. 바이러스 부하 정도에 따른 호흡 곤란 지표들과의 상관관계는 카이제곱 분석을 사용해 검정하였다. 바이러스 부하 정도와 발열 지속 기간과의 세 군 간 상관관계는 1-way analysis of variance를 사용해 검정하였으며, 사후 분석을 통해 각각 두 군들 사이의 상관관계도 확인하였다.  $P$  값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자군의 임상적 특징

대상 환자군의 임상적 특징은 Table 1과 같다. 전체 634명의 대상 환자 중, RT-PCR 검사에서 RSV 또는 influenza가 양성인 환자들은 총 364명으로 검출률은 57.4%였다. 이 중 RSV 양성 환자가 290명이었으며, RSV 단일 감염군은 181명, 타 바이러스와 동시 검출된 복합 감염군은 109명이었다. Influenza 양성 환자는 총 74명이었으며, influenza 단일 감염군은 36명, 복합 감염군은 38명이었다.

RSV 양성 환자들 중 단일 감염군의 평균 연령은  $19.64 \pm 22.09$ 개월이었으며, 복합 감염군은  $17.78 \pm 17.34$ 개월로 양 군 간 의미 있는 차이는 없었다( $P=0.89$ ). 복합 감염군의 총 백혈구 수는  $11,605.69 \pm 4,405.57$  cells/mm<sup>3</sup>로 단일 감염군의  $10,309.84 \pm 9,094.24$  cells/mm<sup>3</sup>보다 높았다( $P<0.01$ ). 그 외 성별 분포, 주 진단명 분포, 혈청 ALT, Cr, CRP는 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.77$ ,  $P=0.09$ ,  $P=0.77$ ,  $P=0.54$ ,  $P=0.84$ , respectively).

Influenza 양성 환자들 중 단일 감염군의 평균 연령은  $57.33 \pm 51.08$ 개월로, 복합 감염군의  $40.89 \pm 43.89$ 개월과 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다( $P=0.17$ ). 단일 감염군의 혈청 ALT가

$41.11 \pm 16.70$  IU, Cr이  $0.37 \pm 0.15$  mg/dL로 복합 감염군의  $25.68 \pm 30.12$  IU,  $0.30 \pm 0.09$  mg/dL에 비해 상승되어 있었다( $P<0.01$ ,  $P<0.03$ , respectively). 그 외 성별 분포, 주 진단명 분포, 총 백혈구 수, 혈청 CRP는 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.31$ ,  $P=0.15$ ,  $P=0.61$ ,  $P=0.32$ , respectively).

### 2. 복합 감염된 호흡기바이러스의 분포

RSV에 양성 검출된 환자들의 복합 감염군 109명 중 2가지 바이러스 양성군은 88명, 3가지 18명, 4가지 2명, 5가지 복합 검출 환자도 1명 있었다. 복합 검출된 바이러스의 종류로는 3가지 이상 검출군의 중복을 포함하여 hRV가 48명으로 가장 많았으며, 그 외 AdV 35명, hCoV 21명, hBoV 11명, RSV A, B 복합 검출군 5명, hEV 5명, influenza 4명, PIV 4명의 순서로 나타났다.

Influenza에 양성 검출된 환자들의 복합 감염군 38명 중 2가지 바이러스 양성군은 25명, 3가지 11명, 4가지 2명으로 나타났다. 복합 검출된 바이러스의 종류로는 3가지 이상 검출군의 중복을 포함하여 hRV가 17명으로 가장 많았으며, 그 외 hBoV 15명, AdV 5명, hMPV 4명, PIV 3명, hEV 3명, RSV A 3명, RSV B 1명의 순서로 나타났다(data not shown).

**Table 1.** Baseline characteristics of study subjects

Variable	Single infection (n=181)	Coinfection (n=109)	P-value
RSV group			
Age (mo)	$19.64 \pm 22.09$	$17.78 \pm 17.34$	0.89
Sex, male:female	106:75	62:47	0.78
Diagnosis			
Bronchiolitis	90 (49.7)	40 (36.7)	
Pneumonia	47 (26.0)	35 (32.1)	
Others	44 (24.3)	34 (31.2)	0.09
WBC (cells/mm <sup>3</sup> )	$10,309.84 \pm 9,094.24$	$11,605.69 \pm 4,405.57$	<0.01
ALT (IU)	$23.07 \pm 25.39$	$31.04 \pm 54.29$	0.77
Cr (mg/dL)	$0.30 \pm 0.44$	$0.27 \pm 0.07$	0.54
CRP (mg/dL)	$1.78 \pm 4.12$	$1.55 \pm 1.83$	0.84
Influenza group			
Age (mo)	$57.33 \pm 51.08$	$40.89 \pm 43.89$	0.17
Sex, male:female	24:12	21:17	0.31
Diagnosis			
Bronchiolitis	4 (11.1)	10 (26.3)	
Pneumonia	11 (30.6)	13 (34.2)	
Others	21 (58.3)	15 (39.5)	0.15
WBC (cells/mm <sup>3</sup> )	$9,856.67 \pm 6,548.24$	$8,387.63 \pm 3,277.30$	0.61
ALT (IU)	$41.11 \pm 16.70$	$25.68 \pm 30.12$	<0.01
Cr (mg/dL)	$0.37 \pm 0.15$	$0.30 \pm 0.09$	0.03
CRP (mg/dL)	$1.73 \pm 1.72$	$1.35 \pm 1.54$	0.32

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation or number (%). RSV, respiratory syncytial virus; WBC, white blood cell; ALT, alanine aminotransferase; Cr, creatinine; CRP, C-reactive protein.

### 3. 복합 감염군과 단일 감염군의 발열 지속 기간 비교

RSV 양성 환자들에서는 복합 감염군에서 발열 지속 기간이  $3.10 \pm 2.68$ 일로 단일 감염군의  $2.58 \pm 2.56$ 일에 비해 유의하게 긴 것으로 나타났다( $P=0.04$ ). 한편 influenza 양성 환자들에서는 단일 감염군의 발열 지속 기간은  $4.63 \pm 3.82$ 일로, 복합 감염군의  $4.00 \pm 2.19$ 일과 의미 있는 차이가 없었다( $P=0.85$ ) (Table 2).

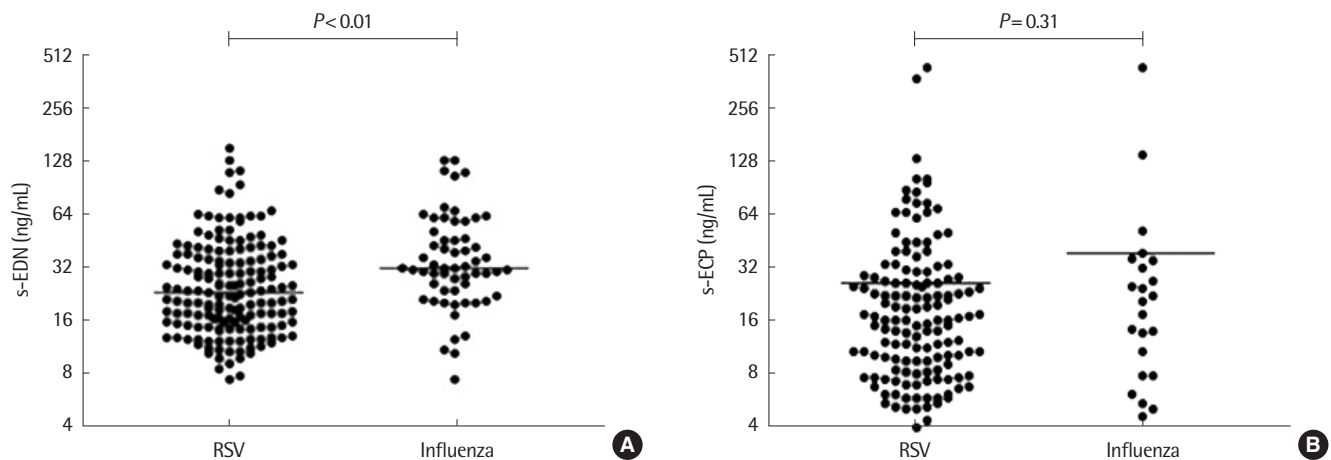
### 4. 복합 감염군과 단일 감염군의 호흡곤란 정도 비교

RSV 양성 환자들에서는 단일 감염군과 복합 감염군 사이에 산

**Table 2.** Duration of fever and respiratory difficulties in single infection and coinfection groups

Variable	Single infection	Coinfection	P-value
RSV group	(n=181)	(n=109)	
Duration of fever (day)	$2.58 \pm 2.56$	$3.10 \pm 2.68$	0.04
O <sub>2</sub> supply	41 (23.0)	21 (19.3)	0.32
Steroid use	7 (3.9)	5 (4.6)	0.22
ICU care	3 (1.7)	2 (1.8)	0.24
Influenza group	(n=36)	(n=38)	
Duration of fever (day)	$4.63 \pm 3.82$	$4.00 \pm 2.19$	0.85
O <sub>2</sub> supply	2 (5.6)	8 (21.1)	0.05
Steroid use	8 (22.2)	3 (7.9)	0.13
ICU care	0 (0)	0 (0)	-

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation or number (%). RSV, respiratory syncytial virus; ICU, intensive care unit.



**Fig. 1.** Comparison of serum eosinophil-derived neurotoxin (s-EDN) (A) and serum eosinophil cationic protein (s-ECP) (B) between respiratory syncytial virus (RSV) and Influenza groups.

소 치료 여부, 스테로이드 사용 여부, 중환자실 치료 여부의 3가지 항목 모두 유의한 차이가 없었다( $P=0.32$ ,  $P=0.22$ ,  $P=0.24$ , respectively). 반면 influenza 양성 환자들에서는 스테로이드 사용 여부는 두 군 간 차이가 없었으나( $P=0.13$ ), 산소 치료는 복합 감염군에서 단일 감염군보다 더 많이 필요했던 경향을 보였다( $P=0.05$ ). Influenza 양성 환자들 중 중환자실 치료가 필요했던 경우는 없었다(Table 2).

### 5. 복합 감염군과 단일 감염군의 호산구성 염증 반응 비교

알레르기 염증 반응을 대표하는 호산구성 염증 반응을 확인하기 위해 천명음을 동반한 환자들에서 호산구 내 과립들인 혈청 EDN과 ECP 수치를 비교하였다. RSV 단일 감염군과 중복 감염군, Influenza 단일 감염군과 중복 감염군 사이의 혈청 EDN과 ECP 비교에서는 의미 있는 차이는 나타나지 않았다(data not shown). 전체 RSV 양성군과 전체 influenza 양성군의 비교에서는, influenza 양성군에서 EDN 수치가 더 높은 결과를 보였고( $P<0.01$ ), ECP는 의미 있는 차이를 보이지 않았다( $P=0.31$ ) (Fig. 1).

### 6. 바이러스 부하 정도에 따른 발열 지속 기간 비교

RSV 양성 환자는 1+, 2+, 3+ 세 군 간에 유의한 발열 기간의 차이는 보이지 않았다( $P=0.68$ ). Influenza 양성 환자들도 세 군 간 바이러스 부하도와 발열 기간 비교에서 차이를 보이지 않았다. 하지만 각각의 두 군 간의 차이를 비교한 사후 검정에서는 2+군과 3+군 사이에 유의한 발열기간 차이를 보였다( $P<0.01$ ) (Table 3).

### 7. 바이러스 부하 정도에 따른 호흡곤란 정도 비교

RSV 양성 환자들은 1+, 2+, 3+ 세 군 간의 산소 치료 여부, 스테로이드 사용 여부, 중환자실 치료 여부에 유의한 상관관계는 보이지

**Table 3.** Duration of fever and respiratory difficulties according to level of viral load

Level of viral load	1+	2+	3+	P-value
RSV (n=290)	(n=12)	(n=47)	(n=231)	
Duration of fever (day)	3.17±2.25	2.96±2.93	2.71±2.56	0.68
O <sub>2</sub> supply	2 (16.7)	7 (14.9)	51 (22.1)	0.51
Steroid use	0 (0)	3 (6.4)	9 (3.9)	0.56
ICU care	1 (8.3)	1 (2.1)	3 (1.3)	0.18
Influenza (n=74)	(n=26)	(n=20)	(n=28)	
Duration of fever* (day)	4.77±4.20	3.00±2.60	4.86±1.92	0.05
O <sub>2</sub> supply	5 (19.2)	3 (15.0)	2 (7.1)	0.42
Steroid use	2 (7.7)	0 (0)	1 (3.6)	0.41
ICU care	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

RSV, respiratory syncytial virus; ICU, intensive care unit.

\*2+ vs. 3+:  $P<0.01$  in *post hoc* analysis.

않았고( $P=0.51$ ,  $P=0.56$ ,  $P=0.18$ , respectively), influenza 양성 환자들도 바이러스 부하 정도에 따른 산소 치료 여부 및 스테로이드 사용 여부의 유의한 차이는 없었다( $P=0.42$ ,  $P=0.41$ , respectively) (Table 3).

## 고 찰

이 연구 결과를 통해 호흡곤란을 주 증상으로 하는 RSV 감염 환자들에서는 RSV 복합 감염군이 RSV 단일 감염군에 비해 발열 기간은 더 길었으나, 호흡곤란의 정도는 차이가 없는 것을 확인하였다. 반면 발열이 대표적인 증상인 influenza 감염군은 influenza 복합 감염군이 influenza 단일 감염군에 비해 산소 치료 비율이 더 높아 호흡 곤란의 정도는 더 심했으나 발열 기간에 있어서는 유의한



차이가 없는 것으로 나타났다. 이런 결과는 RSV나 influenza 바이러스의 자체 본성보다는 복합 감염된 타 바이러스의 추가된 임상 양상이 유의하게 증가함을 제시하는 바이다.

Matsumoto<sup>12</sup>에 따르면 RSV에 감염된 영아에서 대표적인 하기도 증상인 천명음이 발생한 비율이 71.6%에 달하고, 국내 보고에서도 RSV는 2세 미만의 영유아에서 세기관지염을 가장 흔히 유발하는 것으로 보고되었다.<sup>13</sup> 이를 통해 볼 때 RSV에 감염된 소아의 가장 특징적인 증상은 호흡곤란을 꼽을 수 있겠다. 한편 Machabishvili 등<sup>14</sup>에 따르면 influenza에 감염되어 입원한 소아 환자의 98.3%가 발열을 보였으며, 이 중 급성호흡부전으로 진행한 비율은 4.1%에 불과하여, Influenza 감염에서는 발열이 가장 대표적인 증상임을 확인할 수 있었다. 이렇게 각 호흡기바이러스마다 감염되었을 때 증상이 다르게 나타나므로, 임상적 특징이 서로 다른 여러 호흡기 바이러스들에 감염되었을 때 한 가지 증상의 심한 정도만으로는 전체 임상 중증도를 대변할 수 없다. 저자들은 호흡곤란과 발열로 증상을 구분하여 비교하였다. 이 연구에서는 호흡곤란이 주로 나타나는 RSV 감염 환자들에서는 복합 감염군이 단일 감염군에 비해 호흡곤란은 차이가 없었으나 발열 기간은 더 길었고, 발열이 주 증상인 influenza 감염군에서는 복합 감염군에서 발열 기간은 차이가 없으나 호흡곤란을 대변하는 산소 치료 비율이 더 높은 결과를 보였다. 이는 RSV나 influenza는 다른 호흡기바이러스와 중복 감염되었을 때, 중복 감염된 바이러스의 수보다는 임상적 특징에 따라 증상이 달라지는 것으로 해석할 수 있었다. Pinky와 Dobrovolny<sup>15</sup>의 실험실 연구에 따르면 RSV와 influenza가 중복 감염되었을 때 이미 감염된 각각의 바이러스가 유발하는 면역 반응은 서로 부딪치지 않고 각각 존재함을 보고하였으며, 이는 이 연구 결과를 뒷받침해 준다. Gonzalez 등<sup>16</sup>의 동물 실험에서도 influenza와 중복 감염된 타 바이러스가 숙주 면역 반응에 영향을 주어 중증도도 달라질 수 있음을 보고하였다. 이와 같은 이유로 이 연구에서 RSV나 Influenza가 복합 감염되어도 해당 바이러스의 대표 증상에 한해서는 숙주에서 단일 감염 이상의 더 강한 면역 반응이 발생하지는 않았던 것으로 생각한다. 또한 호흡기바이러스들은 각각 흔히 침범하는 표적 기관이 달라, 중복 감염군에서 보다 증상이 다양하게 나타났을 것으로 생각되며,<sup>17</sup> 이와 관련해서는 보다 폭넓은 연구가 앞으로 이루어져야 하겠다.

유사한 주제의 타 연구들에서는, 바이러스의 종류를 분류하지 않고 검사 가능한 모든 호흡기바이러스를 대상으로 복합 감염군과 단일 감염군 사이의 중증도를 비교하거나,<sup>6</sup> 특정 바이러스를 대상으로 하되 중증도를 입원율, 입원 기간, 저산소증의 정도로 통합하여 규정하거나,<sup>18</sup> 중증도를 폐렴 여부로 판단하는 등의 형태로 이루어져,<sup>5</sup> 고찰의 기준이 되는 임상적 중증도가 구체적이지 않거나 편향되어 있었다. 따라서 저자들은 중증도의 차이를 각 호흡기바이러스들의 특성에 따라 구분하여 확인하였으며, 그 결과 바이러스

가 다른 바이러스와 복합 감염되었을 때 원 바이러스의 임상적 양상이 심화되기도, 복합 감염된 바이러스의 임상적 특징이 추가 증상으로 표현된다고 분석하였다. 따라서 서로 다른 임상 양상을 보이는 바이러스들은 중증도 평가를 어떤 증상으로 하느냐에 따라, 중복 감염군이 단일 감염군에 비해 임상적 중증도가 상승할 수도 있고 유사할 수도 있겠다.

이 연구에서 바이러스 부하 정도에 따라 산소 공급 여부, 스테로이드 사용, 중환자실 치료 여부는 RSV와 influenza 감염군 모두 유의한 차이가 없었다. Skjerven 등<sup>19</sup>에 따르면 RSV의 유전체 부하 정도와 산소 치료의 강도, 입원 기간이 유의한 상관성을 가진다고 보고되었다. 이 연구에서는 RSV 바이러스 부하도와 호흡곤란 사이에 상관성이 없었으나, influenza 바이러스 부하도가 높을수록 발열 기간이 증가하는 경향성을 보였다. 이를 통해 볼 때 바이러스 부하도와 증상 중증도 사이의 상관 관계에 대해서는 앞으로 표본 수를 늘려 좀 더 연구가 필요해 보인다.

저자들은 바이러스감염에 대한 알레르기 염증 반응을 비교하기 위한 생체지표로 천명음이 청진되는 환자들에서 혈청 EDN과 ECP를 함께 측정하였고, 이들은 거의 호산구에서만 유리되므로 호산구 염증 반응을 직접적으로 반영할 수 있었다.<sup>20</sup> 그 결과 RSV군, Influenza군 모두 단일 감염과 복합 감염 사이에는 의미 있는 차이가 없었다(data not shown). 한편 RSV 감염 환자 전체와 Influenza 감염 환자 전체를 비교하였을 때는 Influenza 감염군의 EDN이 RSV 감염군보다 더 높은 결과를 나타내었다. 저자들은 EDN, ECP를 천명이 보이는 환자들에서만 측정하였는데, influenza 감염에서 천명이 동반되었던 환자들의 EDN 상승은 기저 알레르기질환의 가능성을 시사하지만, 환자들의 알레르기질환의 과거력이나 가족력을 조사하지는 못하였다. ECP의 경우 두 군 간 의미 있는 차이가 없었는데, 이는 대상 환자들이 내원한 인제대학교 상계백병원은 주 1회만 EDN과 ECP를 검사 가능하지만 실제 채혈은 입원 당일 이루어지므로, 높은 전하를 띠고 있는 ECP 특성상 채혈 후 검사할 때까지 대기 시간이 길어 ECP가 용기 벽에 부착되어 결과가 부정확했을 것으로 추정된다.<sup>21</sup>

이 연구의 제한점으로는 RSV, influenza 두 가지를 주요 바이러스로 한정되었다는 점을 들 수 있다. PIV, hRV, hBoV, hCoV 등의 그 외 호흡기바이러스들도 각각의 고유한 특징이 있으므로, 추후 더 다양한 호흡기바이러스들에서 비슷한 검증이 이루어지면, 저자들의 가설이 보다 명확히 증명될 것으로 생각한다. 후향적 기록 분석 연구 방법의 한계로 호흡곤란의 정도를 산소 치료 여부, 스테로이드 사용, 중환자실 치료 여부 등으로만 평가하였고, 알레르기 가족력을 보정하지 못한 점도 있다. 추후 전향적 연구에서는 호흡곤란의 정도를 보다 정확히 반영하는 지표를 이용하는 것이 필요하겠다.

결론적으로 RSV 복합 감염군이 RSV 단일 감염군에 비해 발열

기간은 더 길었으나 호흡곤란의 정도는 차이가 없었으며, influenza 복합 감염군이 influenza 단일 감염군에 비해 산소 치료 비율이 더 높아 호흡곤란의 정도는 더 심했으나 발열 기간은 차이가 없는 것으로 나타났다. 이런 결과는 RSV나 influenza 바이러스의 자체 본성보다는 복합 감염된 타 바이러스의 추가된 임상 양상이 유의하게 증가함을 제시하는 바이다.

## REFERENCES

- Henrickson KJ. Lower respiratory viral infections in immunocompetent children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1994;9:59-96.
- Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, Huang ML, Cent A, Corey L, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol* 2006;44:2382-8.
- Kuiken T, Fouchier R, Rimmelzwaan G, Osterhaus A. Emerging viral infections in a rapidly changing world. *Curr Opin Biotechnol* 2003;14:641-6.
- 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.
- Harada Y, Kinoshita F, Yoshida LM, Minh le N, Suzuki M, Morimoto K, et al. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:441-5.
- Martin ET, Kuypers J, Wald A, Englund JA. Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Respir Viruses* 2012;6:71-7.
- Rho EJ, Jin YM, Chung EH, Rheem I, Kim JK. The prevalence of respiratory viral infection in exacerbation of asthma in hospitalized children. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2007;27:241-7.
- Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008;121:258-64.
- Aberle JH, Aberle SW, Pracher E, Hutter HP, Kundi M, Popow-Kraupp T. Single versus dual respiratory virus infections in hospitalized infants: impact on clinical course of disease and interferon-gamma response. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:605-10.
- Nagayama Y, Sakurai N, Yamamoto K, Honda A, Makuta M, Suzuki R. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from children with lower-respiratory-tract infections. *J Infect Dis* 1988;157:911-7.
- Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in non-hospitalized children. *J Pediatr* 1986;108(5 Pt 1):635-46.
- Matsumoto K. Clinical manifestation and prognosis of respiratory syncytial virus infection in infants. *Arerugi* 1992;41:1679-86.
- Ahn KM, Chung SH, Chung EH, Koh YJ, Nam SY, Kim JH, et al. Clinical characteristics of acute viral lower respiratory tract infections in hospitalized children in Seoul, 1996-1998. *J Korean Med Sci* 1999;14:405-11.
- Machabishvili A, Tsereteli D, Zakhashvili K, Karseladze I, Imnadze P. Clinical and epidemiological characterization of influenza A/H1N1PDM and B among hospitalized children, Georgia, season 2010-2011. *Georgian Med News* 2017;(265):71-8.
- Pinky L, Dobrovolny HM. Coinfections of the respiratory tract: viral competition for resources. *PLoS One* 2016;11:e0155589.
- Gonzalez AJ, Ijezie EC, Balemba OB, Miura TA. Attenuation of influenza A virus disease severity by viral coinfection in a mouse model. *J Virol* 2018;92(23). pii: e00881-18.
- Crowe JE Jr. Respiratory syncytial virus. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders, 2016:1606-9.
- Esper FP, Spahlinger T, Zhou L. Rate and influence of respiratory virus co-infection on pandemic (H1N1) influenza disease. *J Infect* 2011;63:260-6.
- Skjerven HO, Megremis S, Papadopoulos NG, Mowinckel P, Carlsen KH, Lødrup Carlsen KC, et al. Virus type and genomic load in acute bronchiolitis: severity and treatment response with inhaled adrenaline. *J Infect Dis* 2016;213:915-21.
- Abu-Ghazaleh RI, Dunnette SL, Loegering DA, Checkel JL, Kita H, Thomas LL, et al. Eosinophil granule proteins in peripheral blood granulocytes. *J Leukoc Biol* 1992;52:611-8.
- Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv Immunol* 1986;39:177-253.