

Original Article



호흡기세포융합바이러스와 라이노바이러스의 단독 혹은 동시감염의 역학 및 임상적 특성: 강원 지역 단일 기관의 후향적 연구

권예림 , 조원제 , 김항민 , 이정민

연세대학교 원주의과대학 소아청소년과학교실

OPEN ACCESS

Received: Sep 20, 2018

Revised: May 9, 2019

Accepted: May 27, 2019

Correspondence to

Jeongmin Lee

Department of Pediatrics, Yonsei University
Wonju College of Medicine, 20 Ilsan-ro,
Wonju 26426, the Republic of Korea.
E-mail: ejeongmin@yonsei.ac.kr

Copyright © 2019 The Korean Society of
Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)
which permits unrestricted non-commercial
use, distribution, and reproduction in any
medium, provided the original work is properly
cited.

ORCID iDs

Yerim Kwon
<https://orcid.org/0000-0001-9844-1784>
Won Je Cho
<https://orcid.org/0000-0001-9599-9563>
Hwang Min Kim
<https://orcid.org/0000-0002-0329-1371>
Jeongmin Lee
<https://orcid.org/0000-0002-1672-7445>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this
article was reported.

Single or Dual Infection with Respiratory Syncytial Virus and Human Rhinovirus: Epidemiology and Clinical Characteristics in Hospitalized Children in a Rural Area of South Korea

Yerim Kwon , Won Je Cho , Hwang Min Kim , Jeongmin Lee

Department of Pediatrics, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, the Republic of Korea

ABSTRACT

Purpose: Respiratory syncytial virus (RSV) and human rhinovirus (hRV) are the most common causes of child respiratory viral infections. We aimed to investigate epidemiological and clinical characteristics of RSV and hRV single infections and coinfections.

Methods: Nasopharyngeal aspirates of hospitalized children aged <5 years were tested using multiplex reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) from October 2014 to April 2017. Their medical records were retrospectively reviewed.

Results: RSV or hRV was detected in 384 patients who divided into 3 groups: patients with RSV (R group, n=258); patients with hRV (H group, n=99); and patients with both (RH group, n=27). The R group (median age, 6 months) consisted of 248 (96.1%) patients with lower respiratory tract infection (LRTI), and 14 (5.4%) needed oxygen inhalation. Infants aged <12 months (63.2%) had respiratory difficulty and were supplied oxygen more often. The H group (median age, 16 months) consisted of 56 (56.6%) patients with LRTI, 4 (4%) required oxygen inhalation, and 1 (1.0%) required mechanical ventilation. Infants (40.4%) showed longer hospitalization compared to patients aged ≥12 months (5 vs. 4 days, $P<0.05$). The RH group consisted of 24 (88.9%) patients with LRTI, and 2 (7.4%) needed oxygen inhalation. Hospitalization days and oxygen inhalation and mechanical ventilation rates did not differ

Author Contributions

Conceptualization: Kim HM, Lee J. Data curation: Kwon Y. Methodology: Lee J. Project administration: Kim HM. Resources: Cho WJ, Kim HM. Supervision: Kim HM, Lee J. Validation: Kim HM, Lee J. Visualization: Kwon Y, Lee J. Writing - original draft: Kwon Y. Writing - review & editing: Kwon Y, Kim HM, Lee J.

between single infections (R and H groups) and coinfections (RH group).

Conclusions: RSV was detected more often in younger patients and showed higher LRTI rates compared to hRV. Single infections and coinfections of RSV and hRV showed no difference in severity.

Keywords: Respiratory syncytial virus; Rhinovirus; Multiplex polymerase chain reaction

서론

호흡기 감염은 성인보다 소아에게 흔하고 특히 5세 미만의 소아에게서 높은 사망률과 이환율을 보인다. 높은 질병 부담을 초래하는 질환 중 하나인 소아 호흡기 감염에서 주 원인은 바이러스이다. 최근 중합효소연쇄반응 검사(polymerase chain reaction, PCR)가 가능해지면서 호흡기 바이러스 감염의 역학과 감염원에 따른 임상적 특성 분석은 물론, 단독 감염과 동시 감염 간의 중증도 평가 및 특성 비교가 보고되고 있다.^{1,2)}

호흡기 바이러스 감염의 역학 연구는 지역별, 계절별, 연도별 자료가 있으며 국내에서는 소아를 대상으로 주로 보고되고 있다. 현재까지 국내외에서 보고된 바에 따르면 소아의 호흡기 바이러스 감염 및 입원의 원인으로 respiratory syncytial virus (RSV)와 human rhinovirus (hRV)가 가장 흔하며, 온대지역에서 RSV는 주로 가을부터 봄 사이에, hRV는 대체로 연중 고르게 분포한다.^{1,3,4)}

소아 전 연령에서 호흡기 바이러스 감염은 흔하지만 연령, 성별 및 기저 질환에 따라 그 중증도는 다르게 나타나며, RSV, hRV 바이러스별로 중증도와 관련된 인자가 각기 밝혀져 있다.^{1,5)}

강원 지역은 기후와 인구 밀도에서 한국의 타 지역과 차이를 보임에도 불구하고, 현재까지 강원 지역의 소아 환자를 대상으로 호흡기 감염 바이러스에 대한 역학 자료와 임상 특성에 대한 연구가 없었다. 본 연구는 최근 3년 간의 어린 소아의 호흡기 바이러스 감염을 분석하여, 가장 많이 검출되는 주요 호흡기 바이러스인 RSV와 hRV의 시기별 유행 분포 및 임상적 특성을 분석하였다. 나아가 RSV와 hRV 단독 감염과 동시 감염의 임상적 특성을 비교 분석하고자 하였다.

방법

1. 연구대상

바이러스의 유행 시기 분포 분석을 위한 대상은 2014년 1월부터 2017년 12월까지 호흡기 증상으로 원주세브란스기독병원에 입원하여 비강인두도말 검체로 다중 역전사 실시간 중합효소연쇄반응(multiplex reverse transcription polymerase chain reaction, multiplex RT-PCR) 검사를 시행하여 바이러스 감염을 확진받은 만 5세 미만의 환자였다.

이후, 대상 환자의 RSV의 유행시기인 10월부터 4월 사이의 multiplex RT-PCR 결과를 2014년부터 2017년에 걸쳐 재분석하여 RSV와 hRV 단독 감염 혹은 동시 감염이 된 384명을 대상으로 임상 특성을 분석하고 통계적으로 비교하였다. 매해 10월부터 다음해 4월을 주기로 하여, 같

은 환아가 다른 주기에 입원한 사례는 별도로 하여 포함하였다. 또한 같은 주기 내 2회 입원한 4명의 환자의 경우 최소 3주 이상 최대 15주까지의 간격으로 재입원하였고, 증상이 연속성없이 회복 후 새로 발생하였으며 두 번의 입원에서 RT-PCR 상 다른 바이러스가 중복없이 검출되어, 각 사례를 개별적으로 포함하였다.

RSV 및 hRV 외의 다른 종류의 바이러스에 동시 감염이 있는 경우, 세균 감염을 동반한 경우, 가와사키병을 진단받은 경우, 혈구포식 림프조직구증을 진단받은 경우, 백혈병으로 치료 중인 경우는 제외하였다. 다른 종류의 바이러스 감염은 비강인두도말 검체로 시행한 multiplex RT-PCR 검사에서 RSV A, RSV B, hRV 외의 호흡기 바이러스가 검출되거나 독감 신속항원검사서 양성 검출된 경우, 위장관 증상을 동반하며 대변검체로 시행한 multiplex PCR 검사에서 rotavirus, norovirus와 같은 장 바이러스가 검출된 경우, 혈청 herpes simplex virus (HSV) immunoglobulin M (IgM) 양성인 경우, 혈청 cytomegalovirus (CMV) IgM과 소변 CMV PCR이 양성인 경우, 뇌척수액 PCR 검사에서 enterovirus가 검출된 경우 및 임상적으로 enterovirus, human herpesvirus (HHV)-6, HHV-7 감염 확진이 가능하였던 경우를 제외하였다. 다른 세균 감염이 확진되거나, 미생물학적 검사는 시행되지 않았으나 세균 감염의 동반 가능성으로 제외한 사례는 혈청 *Mycoplasma pneumoniae* IgM이 양성인 경우, 소변 *Streptococcus pneumoniae* 항원 검사 결과 양성인 경우, 같은 시기에 신우신염, 연조직염, 경부 농양, 사슬알균 감염 후 급성 사구체 신염이 진단된 경우였다. 대상 환자 전수에서 시행된 혈액 배양 검사는 전부 음성이었다.

RSV가 단독으로 검출된 사례를 R군으로, hRV가 단독으로 검출된 사례를 H군으로, RSV와 hRV가 동시에 검출된 사례를 RH군으로 하였다.

2. 방법

1) 검체의 채취와 바이러스 검출

모든 검체는 입원 첫날 혹은 다음날에 AdvanSure™ RV real-time RT-PCR (LG Chem, Seoul, Korea) 키트에 내장된 면봉을 이용하여 무균적으로 비강인두를 도말하여 채취 및 배지에 보관하였으며 즉시 검사실로 수송하였다. TANBead® Smart LabAssist-32 기기를 이용하여 검체에서 핵산을 추출하여 시약과 혼합 후 원심 분리하였으며, SLAN-96P 기기를 이용하여 역전사반응 및 일정 횟수의 PCR 반응을 반복하는 유전자 증폭 시험법을 통하여 RSV A, RSV B, hRV를 포함한 14종의 호흡기 바이러스를 검출하였다.

2) 의무기록 고찰

의무기록을 후향적으로 분석하여 인구학적 정보, 과거력, 입원한 날짜, 재원기간, 발열, 호흡곤란, 진단명, 혈액 검사 결과, 치료(산소치료, 기계환기)에 대한 정보를 수집하여 비교하였다. 과거력은 재태주령, 출생 체중, 기저 질환의 여부를 확인하였다. 기저 질환은 만성 질환과 알레르기 질환으로, 만성 질환은 선천성 심질환, 만성 폐질환, 신경학적 장애를 포함하였다. 당시 주치의의 판단에 의한 최종 진단에 따라 상기도와 하기도 감염으로 구분하였다. 비부비동염, 인두편도염, 중이염, 크루프는 상기도 감염으로, 기관지염, 모세기관지염, 폐렴은 하기도 감염으로 분류하였다. 혈액 검사 결과로는 white blood cell count (WBC, $\times 10^9/L$), platelet count (PLT, $\times 10^9/L$), absolute neutrophil count (ANC, $\times 10^9/L$), neutrophil (%), large unstained cell (LUC, %), delta neutrophil index (DNI, %), C-reactive protein (CRP, mg/dL)을 분석하였다. 중증도는 호흡곤란, 재원기간, 산소치료 및 기계호흡 여부로 평가하였다. 호흡곤란 징후는 빈

호흡이나 흉곽 함몰과 같은 보조 근육 사용이 관찰된 경우, 혹은 낮은 맥박산소포화도가 확인된 경우를 포함하였다. 생후 한 달 이내의 신생아는 증상이나 치료의 수준과 상관없이 모두 중환자실에 입원하였으므로 신생아 중환자실 입실 여부는 중증도 평가에서 제외하였다.

3) 통계

통계 분석에는 SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), R version 3.5.1 (a language and environment for statistical computing)이 사용되었다. 결과는 중앙값(범위), 빈도(%)로 표기하였다. R, H, RH군 간 임상적 특성의 비교를 위해 연속형 변수의 경우 Kruskal-Wallis test를, 사후검정으로 Dunn procedure를 사용하였다. 범주형 변수의 경우 χ^2 test 및 Fisher's exact test를 사용하였다. 또한 세 군 간 비교 시 성별과 연령을 보정하기 위해 연속형 변수의 경우 선형 회귀분석을, 범주형 변수의 경우 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. *P*-value는 Bonferroni correct을 통해 보정하였고, 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

4) 연구윤리 심의

본 연구는 원주세브란스기독병원 연구윤리위원회(Institutional Review Board, IRB; CR318072)의 승인을 받았다.

결과

1. 바이러스의 검출 양상

한 가지 이상의 호흡기 바이러스가 multiplex RT-PCR에서 양성 보고된 사례는 총 1,730건이었고, 두 가지 이상의 바이러스가 동시 검출된 경우는 376례로 21.7%를 차지하였다. 검출된 바이러스 종류로는 hRV가 729례(42.1%), RSV가 518례(29.9%)로 가장 흔하였고, RSV A가 317례, RSV B가 201례였다. RSV는 12월을 정점으로, 늦가을부터 초봄에 해당하는 10월부터 4월 사이에 호발하고 5월부터 9월 사이에는 크게 감소하였다. hRV는 4-5월에 호발하고 1월에 낮게 검출되긴 했지만 그 차이가 적어 대체로 연중 고르게 검출되었다(Fig. 1).

2. RSV 검출 군의 특성

R군은 총 258례(67.2%)였다. 연령 중앙값은 6개월(범위, 0-59개월)이었고 12개월 미만은 163례로 63.2%였다. 남자가 149례, 여자가 109례로 남자가 1.4배 많았다. 조산은 37례(14.3%), 저체중 출생은 24례(9.3%)에서 있었으며, 기저 질환은 20례(7.8%)로 알레르기 질환 8례, 만성 폐질환 5례, 신경학적 장애 4례, 만성 폐질환과 신경학적 장애 동반 2례, 선천성 심질환 1례였다. 형제자매는 152례(59.1%)에서 있었고 보육시설은 62례(25%)에서 이용하였다(Table 1).

재원기간 중앙값은 5일(범위, 2-12일)이었다. 하기도 감염은 248례(96.1%)였고, RSV A 감염의 96.8%, RSV B 감염의 94.4%에서 하기도 감염이 있었다. 발열은 157례(60.9%)에서 있었고 호흡곤란은 55례(21.3%)에서 있었으며, 산소치료를 14례(5.4%)에서 시행하였고 기계호흡을 시행한 사례는 없었다(Table 2). R군의 혈액 검사 결과는 Table 3과 같았다.

연령간 비교에서는 12개월 미만에서 12개월 이상에 비해 호흡곤란의 징후(28.8% vs. 8.4%, $P<0.05$) 및 산소치료를 요하는 경우(8.6% vs. 0.0%, $P<0.05$)가 많았다(Table 4).

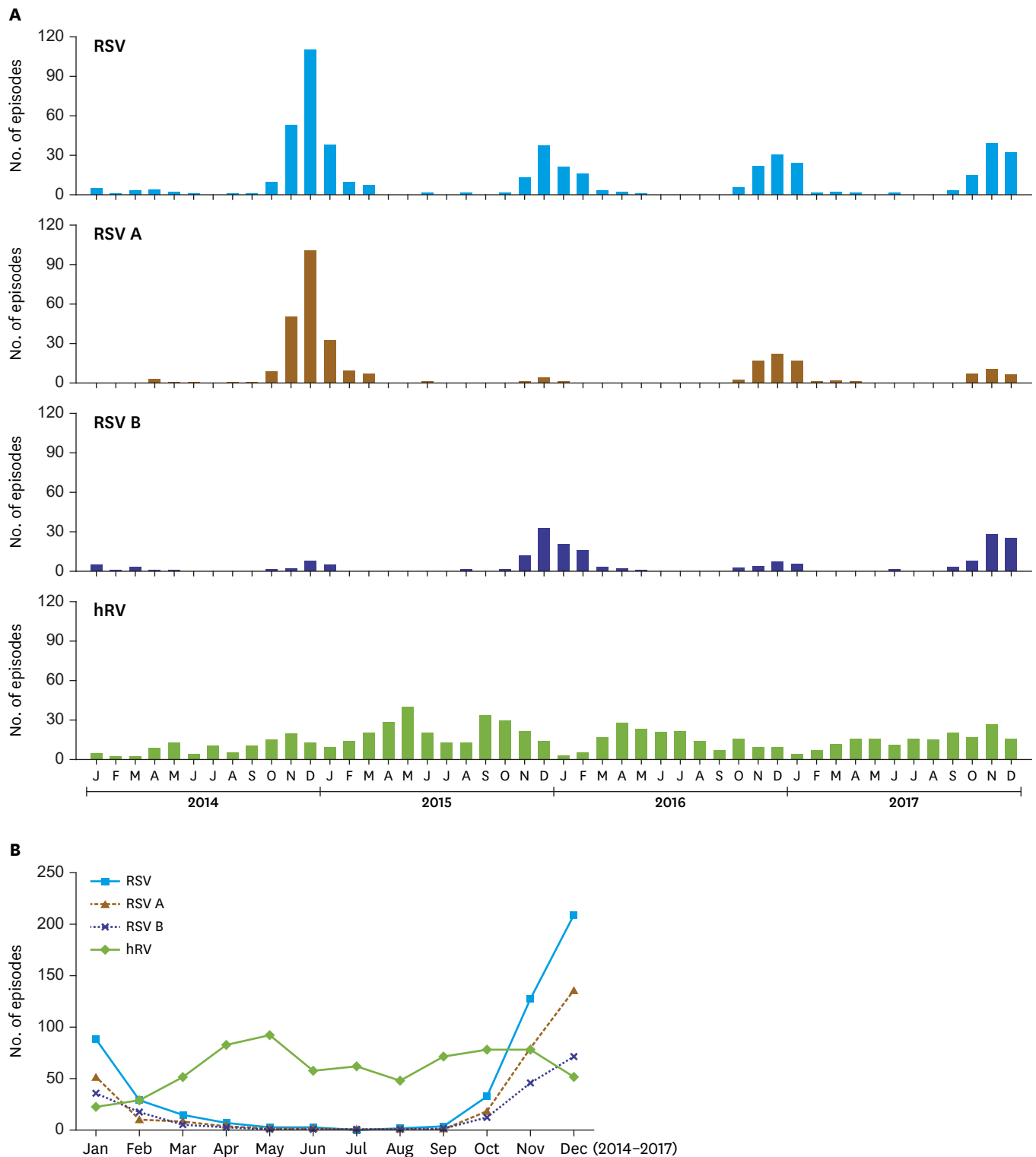


Fig. 1. Monthly incidence of total RSV, RSV A, RSV B and hRV Infections from 2014 to 2017.
Abbreviations: RSV, respiratory syncytial virus; hRV, human rhinovirus.

Table 1. Demographic findings of subjects

Variables	R (n=258)	H (n=99)	RH (n=27)	P-value*	Adjusted OR (95% CI) [†]
Age (mon)	6 (0–59)	16 (0–54)	4 (0–51)	<0.05 R<H (<0.05) RH<H (<0.05)	
Sex (M:F)	1.4:1	1.3:1	2.4:1	0.41	
Past history					
Chronic disease [‡]	12 (4.7)	6 (6.1)	2 (7.4)	0.64	
Allergic disease	8 (3.1)	12 (12.1)	1 (3.7)	<0.05 R<H (<0.05)	0.32 (0.12–0.84)
Gestational age (<37 wk)	37 (14.3)	21 (21.2)	3 (11.1)	0.22	
Birth weight (<2,500 g)	24 (9.3)	16 (16.2)	3 (11.1)	0.18	
Siblings	152 (59.1)	58 (58.6)	19 (70.4)	0.51	
Daycare center	62 (25.0)	33 (34.4)	5 (19.2)	0.14	

Values are presented as median (range) or number (%). Bold values are statistically significant.

Abbreviations: R, single infection of respiratory syncytial virus; H, single infection of human rhinovirus; RH, dual infection of respiratory syncytial virus and human rhinovirus; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

*Post hoc analysis was performed by Dunn procedure, χ^2 test and Fisher's exact test with Bonferroni correction; [†]Adjusted with age and sex by multivariable logistic regression; [‡]Congenital heart diseases, chronic lung diseases, neurologic disorders.

Table 2. Clinical findings of subjects

Variables	R (n=258)	H (n=99)	RH (n=27)	P-value*	Adjusted OR (95% CI) [†]
Days of hospitalization	5 (2–12)	4 (2–15)	4 (3–13)	0.06	
LRTI	248 (96.1)	56 (56.6)	24 (88.9)	<0.05 R>H (<0.05) RH>H (<0.05)	19.80 (9.19–42.68) 6.79 (1.87–24.70)
Signs of respiratory difficulty	55 (21.3)	11 (11.1)	9 (33.3)	<0.05 RH>H (<0.05)	3.22 (1.14–9.10)
Fever	157 (60.9)	70 (70.7)	14 (51.9)	0.11	
Treatment					
Oxygen inhalation	14 (5.4)	4 (4.0)	2 (7.4)	0.76	
Ventilator care	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0.24	

Values are presented as median (range) or number (%). Bold values are statistically significant.

Abbreviations: R, single infection of respiratory syncytial virus; H, single infection of human rhinovirus; RH, dual infection of respiratory syncytial virus and human rhinovirus; OR, odds ratio; CI, confidence interval; LRTI, lower respiratory tract infection.

*Post hoc analysis was performed by Dunn procedure, χ^2 test and Fisher's exact test with Bonferroni correction; [†]Adjusted with age and sex by multivariable logistic regression.

Table 3. Laboratory findings of subjects

Variables	R (n=258)	H (n=99)	RH (n=27)	P-value*	Adjusted β (SE) [†]
WBC ($\times 10^9/L$)	9.2 (3.0–22.6)	11.4 (2.3–32.2)	9.6 (4.8–16.1)	<0.05 R<H (<0.05)	–2.53 (0.49)[‡]
PLT ($\times 10^9/L$)	349.5 (143.0–815.0)	385 (102.0–875.0)	415 (175.0–653.0)	0.13	
ANC ($\times 10^9/L$)	3.0 (0.4–17.9)	4.6 (0.5–29.1)	2.8 (0.9–9.6)	<0.05 R<H (<0.05) RH<H (<0.05)	–2.24 (0.37)[‡] –1.80 (0.66)[‡]
NEU (%)	34.4 (6.7–80.2)	47.9 (3.4–90.3)	33.1 (14.9–75.0)	<0.05 R<H (<0.05)	–7.59 (1.72)[‡]
LUC (%)	5.1 (1.7–12.9)	3.6 (0.9–8.4)	5.0 (1.9–7.0)	<0.05 R>H (<0.05) RH>H (<0.05)	1.41 (0.20)[‡] 0.79 (0.36)[‡]
DNI (%)	0.0 (0.0–6.8)	0.0 (0.0–7.3)	0.0 (0.0–2.4)	0.05	
CRP (mg/dL)	0.4 (0.0–9.4)	0.7 (0.3–15.5)	0.3 (0.3–4.7)	<0.05 R<H (<0.05)	–0.65 (0.20)[‡]

Values are presented as median (range) or number (%). Bold values are statistically significant.

Abbreviations: R, single infection of respiratory syncytial virus; H, single infection of human rhinovirus; RH, dual infection of respiratory syncytial virus and human rhinovirus; β , regression coefficient; SE, standard error; WBC, white blood cell count; PLT, platelet count; ANC, absolute neutrophil count; NEU, neutrophil; LUC, large unstained cell; DNI, delta neutrophil index; CRP, C-reactive protein.

*Post hoc analysis was performed by Dunn procedure with Bonferroni correction; [†]Adjusted with age and sex by multivariable linear regression; [‡]Statistically significant ($P<0.05$).

Table 4. Comparison of clinical and laboratory findings according to the age

Variables	R (n=258)		P-value	H (n=99)		P-value
	<12 mon (n=163)	≥12 mon (n=95)		<12 mon (n=40)	≥12 mon (n=59)	
Days of hospitalization	5 (2–12)	4 (3–11)	0.08	5 (2–9)	4 (2–15)	<0.05
LRTI	158 (96.9)	90 (94.7)	0.51	22 (55.0)	34 (57.6)	0.80
Respiratory difficulty	47 (28.8)	8 (8.4)	<0.05	5 (12.5)	6 (10.2)	0.72
Fever	72 (44.2)	85 (89.5)	<0.05	25 (62.5)	45 (76.3)	0.14
Severity						
Oxygen inhalation	14 (8.6)	0 (0)	<0.05	1 (2.5)	3 (5.1)	0.65
Ventilator care	0	0		0 (0)	1 (1.7)	1.00
Siblings	107 (66.1)	45 (47.4)	<0.05	29 (72.5)	29 (49.2)	<0.05
Daycare center	9 (5.8)	53 (56.4)	<0.05	0 (0)	33 (57.9)	<0.05

Values are presented as median (range) or number (%). Bold values are statistically significant.

Abbreviations: R, single infection of respiratory syncytial virus; H, single infection of human rhinovirus; LRTI, lower respiratory tract infection.

3. hRV 검출 군의 특성

H군은 총 99례(25.8%)였다. 연령 중앙값은 16개월(범위, 0–54개월)이고, 12개월 미만은 40례(40.4%), 12개월 이상은 59례(59.6%)였다. 남자가 56례, 여자가 43례로 남자가 1.3배 많았다. 조산은 21례(21.2%), 저체중 출생은 16례(16.2%)에서 있었으며, 기저 질환은 18례(17.5%)로 알레르기 질환 12례(신경학적 장애 동반자 1례 포함), 신경학적 장애 3례(알레르기 질환 동반자 1례 포함), 선천성 심질환 2례, 만성 폐질환 1례였다. 형제자매는 58례(58.6%)에서 있었고 보육시설은 33례(34.4%)에서 이용하였다(Table 1).

재원기간 중앙값은 4일(범위, 2–15일)이었다. 하기도 감염은 56례(56.6%)였고, 발열은 70례(70.7%)에서 있었고 호흡곤란은 11례(11.1%)에서 있었으며, 산소치료는 4례(4.0%)에서, 기계호흡은 1례(1.0%)에서 시행하였다(Table 2). H군의 혈액 검사 결과는 Table 3과 같았다.

기계호흡을 시행한 1례의 경우 크루존 증후군(Cruzon syndrome)을 진단받은 생후 34개월 남환으로, hRV 감염을 동반한 크루프, 폐렴으로 입원한 사례였다. 비강인두도말 검체로 시행한 multiplex RT-PCR 및 독감 신속항원검사, 혈청 *Mycoplasma pneumoniae* IgM, Widal test, 혈액배양에서 hRV 외의 다른 균주나 바이러스는 검출되지 않았다. 환아는 1일간 중환자실 입원 및 기계환기 시행, 이후 2일간 산소 치료를 시행하고 후유증 없이 5일만에 퇴원하였다.

연령별 비교에서 하기도 감염, 호흡곤란, 발열, 산소치료 및 기계환기는 12개월 전후로 차이가 없으나 12개월 미만에서 12개월 이상보다 재원기간이 더 길었다(5일 vs. 4일, $P<0.05$) (Table 4).

4. 동시 검출 군의 특성

RH군은 총 27례(7.0%)였다. 연령 중앙값은 4개월(범위, 0–51개월)이었으며, 남자가 19례, 여자가 8례로 남자가 2.4배 많았다. 조산은 3례(11.1%), 저체중 출생은 3례(11.1%)에서 있었으며, 기저 질환은 3례(11.1%)로 알레르기 질환 1례, 신경학적 질환 1례, 만성 폐질환 1례였다. 형제자매는 19례(70.4%)에서 있었고 보육시설은 5례(19.2%)에서 이용하였다(Table 1).

재원기간 중앙값은 4일(범위, 3–13일)이었다. 하기도 감염 진단은 24례(88.9%), 발열은 14례(51.9%), 호흡곤란은 9례(33.3%)에서 있었고, 산소치료는 2례(7.4%)에서 시행하였으며 기계호흡을 시행한 사례는 없었다(Table 2). 혈액 검사 결과는 Table 3과 같았다.

5. R, H, RH군 간의 특성 비교 및 중증도 평가

H군은 R군보다 알레르기 질환의 비율이 유의하게 높았다(12.1% vs. 3.1%, $P<0.05$). R과 RH군은 H군보다 통계적으로 유의하게 어렸고(6개월 vs. 4개월 vs. 16개월, $P<0.05$) (Fig. 2) 하기도 감염이 잦았다(96.1% vs. 88.9% vs. 56.6%, $P<0.05$). RH군에서 H군보다 호흡곤란이 많았다(33.3% vs. 11.1%, $P<0.05$). 재원기간, 산소치료 및 기계환기 여부는 군 간 차이가 없었다(Tables 1 and 2).

혈액 검사 결과 H군에서 기타 군에 비해 ANC가, R군에 비해 WBC, CRP가 높았고, R군과 RH군은 H군에 비해 LUC (%)가 높았으며 이는 모두 통계적으로 유의하였다($P<0.05$) (Table 3).

각 군 내에서 조산, 저체중 출생, 기저 질환의 여부에 따른 호흡곤란, 재원기간, 산소치료, 기계환기의 유의한 차이는 없었다.

한편, 384건의 전체 사례 중 중증도가 높은 환자(산소치료 혹은 기계환기 시행)는 연령 중앙값이 낮고(1개월 vs. 8개월, $P<0.05$) 여아의 비율이 높았다(65.0% vs. 40.4%, $P<0.05$).

고찰

본 연구에서는 2014년부터 2017년까지 강원 지역 단일 기관에 급성 호흡기 질환으로 입원한 5세 미만의 환자를 대상으로 시기별 호발 호흡기 바이러스 감염을 분석한 후, 가장 빈도가 높게 검출된 RSV와 hRV 바이러스를 대상으로 검출률이 높은 계절을 중심으로 임상적, 혈액학적 특성과 연령에 따른 차이를 분석하고 비교하였다.

현재까지 보고된 바에 따르면 소아의 호흡기 바이러스 감염의 원인으로 RSV와 hRV가 가장 흔하다.^{1,3)} 국내의 서울,^{6,7)} 경기,^{8,9)} 충청,¹⁰⁾ 경남,¹¹⁾ 전남¹²⁾ 지역 자료를 보아도 RSV와 hRV가 상위에 분포한다.

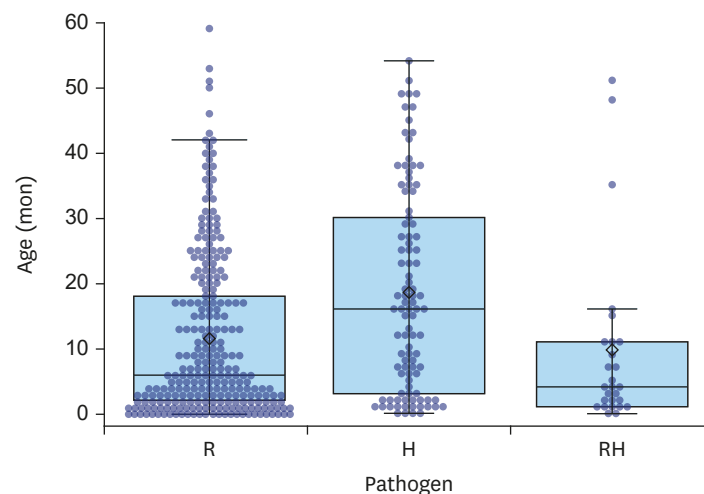


Fig. 2. Age distribution in R, H, and RH group.

Abbreviations: R, single infection of respiratory syncytial virus; H, single infection of human rhinovirus; RH, dual infection of respiratory syncytial virus and human rhinovirus.

국외의 미국,³⁾ 스페인,^{13,14)} 터키,¹⁵⁾ 중국^{16,17)} 등지의 보고에 따르면 RSV는 겨울을 정점으로 하여 가을부터 봄 사이에 호발하고 hRV는 봄이나 가을을 정점으로 대체로 연중 고르게 분포한다. 국내에서도 지금까지의 연구 결과 RSV는 겨울을 정점으로 가을부터 봄 사이에, hRV의 경우 연구마다 월별 차이는 있으나 전반적으로 연중 고르게 유행하는 것으로 보여지는데,^{6-8,11)} 본 연구에서도 그와 일치하는 결과를 보였다.

소아부터 성인까지 전 연령에 걸쳐 호흡기 감염을 분석한 이전의 국내외 연구에서는 RSV 감염이 2세 이하에 집중적으로 분포하는 것으로 보고하였다.^{8,16)} 호흡기 감염의 원인으로, 5세 및 18세 미만의 나이가 많은 소아에서는 hRV가 가장 흔하였고 RSV가 그 다음으로,^{2,5)} 2세 및 3세 미만 소아에서는 RSV가 가장 흔하였고 hRV가 그 다음으로 보고되기도 하였다.^{13,18)} 5세 미만을 대상으로 한 본 연구에서는 총 양성 검체 중 hRV가 제일 많이 검출되었고 그 다음으로 RSV가 많았다.

RSV 호흡기 감염 및 하기도 감염과 관련된 인자로 형제 및 집단생활, 조산, 저체중 출생, 아토피 병력, 남자의 성별, 모의 흡연력 등이 보고된 바 있다.^{2,19)} 본 연구에서는 RSV 감염군에서 과거력 상의 조산, 저체중 출생, 아토피의 특성은 뚜렷하지 않았으나 남아, 형제는 높은 빈도로 관찰되었고, 특히 hRV 단독 감염군과 비교하여 저연령의 비율이 높았다. 한편, hRV 호흡기 감염 및 하기도 감염과 관련된 인자로는 조산, 모의 아토피 천식, 인터페론 반응이 적은 영아, 아토피 소인 등이 보고된 바 있다.^{4,20)} 본 연구에서는 남아, 형제가 높은 빈도로 관찰되었고, 기저 질환의 과거력 중 알레르기 질환이 높은 비율을 보였다. 본 연구에서 이러한 인구학적 특성 및 과거력과 각 바이러스 감염과의 관련성을 입증하기는 어려우나, 기존에 보고된 결과와 일치하는 부분이 있다.

RSV는 모세기관지염 및 폐렴과 같은 하기도 감염의 대표적인 원인 바이러스로, 특히 저연령에서 모세기관지염으로 흔히 나타난다.^{3,21)} 나이가 많은 소아를 포함하였지만 하기도 감염만을 대상으로 한 연구에서는 원인 바이러스로 RSV가 가장 흔하고 그 다음이 hRV 순으로 보고되기도 하였다.^{10,11)} 본 연구에서는 hRV와 비교하여 RSV 감염에서 뚜렷하게 하기도 감염의 빈도가 높음을 알 수 있었다.

hRV의 경우 RSV에 비해 상기도 감염에서 흔히 검출되나, 최근 RSV 다음으로 흔한 하기도 감염의 원인으로 밝혀지고 있다.^{3,4)} hRV 모세기관지염의 경우 RSV보다 호산구 증가증, 아토피 및 천식과 더 밀접한 관련을 보인다고 하였다.^{20,21)} 발열과의 관련성은 RSV 및 다른 바이러스에 비해 낮지만^{6,7,14)} 90일 이하의 영아를 대상으로 한 연구에서는 다른 바이러스보다 유의하게 발열이 많았다고 보고하기도 하였다.⁹⁾ 본 연구에서는 hRV에서 RSV보다 알레르기 질환의 과거력이 유의하게 더 많았고, 발열은 더 많았지만 통계학적으로 유의하지는 않았다.

연구 별로 RSV는 lymphocyte, monocyte의 상승을, hRV는 eosinophil, neutrophil의 상승을 보였고 WBC, CRP 수치의 차이에 대해서는 다양하게 보고되었다.^{7,13,15)} 본 연구에서는 hRV에서 RSV보다 WBC, ANC, neutrophil (%), CRP가 높았으며 RSV는 hRV에 비해 LUC (%)가 높았다. 이는 기존의 연구 결과와 일부 일치한다.

각 바이러스의 중증도와 관련된 인자로는 RSV의 경우 특히 감염 당시의 연령이 중요하고, 이외에도 남아, 조산, 저체중 출생, 염색체 이상, 호흡기·순환기·신경계·대사성 질환, 면역결

팝, 형제 및 집단생활, 흡연에의 노출 등이 있으며, 바이러스 아형 중에는 주로 RSV A가 더 높은 중증도를 보인다.^{1,3)} 또한 hRV 감염의 중증도와 관련된 인자로는 조산으로 출생한 영아, 알레르기·천식의 과거력, 모의 아토피 천식, A 및 C의 바이러스 아형이 밝혀져 있다.^{4,21)}

본 연구에서 중증도가 높은 환자는 연령이 유의하게 어렸으며, 영아(12개월 미만)는 RSV에서 호흡곤란, 산소투여가 많았고 hRV에서 재원기간이 길었다. 생후 5년이 되기 전까지, 그 중 특히 영아의 호흡기는 하기도의 직경이 좁고 흉곽의 유순도는 크며, 기관 연골의 구성 및 기도 평활근의 긴장도 등의 영향으로 연장아와는 다르게 기도 폐쇄 및 기도 저항의 증가가 쉬운데,²²⁾ 이러한 영아기 호흡기의 특성이 호흡곤란 증상 및 산소치료의 요구, 입원 기간의 연장 등과 관련이 있을 것으로 생각된다. 또한 기존의 연구들과 달리 감염원과 무관하게 남아보다 여아에서 높은 중증도를 보였고, 조산, 저체중 출생, 기저 질환의 유무에 따른 호흡곤란, 재원기간, 산소치료, 기계환기 여부에서도 차이는 없었다. 이는 연구 대상에 외래 환자를 포함하지 않았으며 기계환기 사례가 많지 않았음에 기인한다 생각된다. 한편, 본 연구에서 RSV의 아형 간 중증도의 차이는 없었다.

기존 연구에서 호흡기 바이러스의 동시 감염의 확률은 주로 입원 환자를 대상으로 하여 국가별, 시기별, 대상별로 다양하게 보고되고 있다. 국외에서는 캐나다의 18세 미만 호흡기 감염 중 17.8%,⁵⁾ 튀니지의 5세 미만 호흡기 감염의 63.2%에서 동시 감염이 보고되었다.²⁾ 국내의 호흡기 감염 대상 연구에서는 15세 미만의 16.3%,⁷⁾ 생후 90일 미만의 12.7%에서 동시 감염이 보고되었다.⁹⁾ 또한 국내의 하기도 감염 대상 연구에서는 18세 미만의 5.9%,¹¹⁾ 15세 미만의 26.3%,¹⁰⁾ 5세 미만의 21.9%에서 동시 감염이 보고되었다.²³⁾ 본 연구에서는 21.7%가 동시 감염으로, 국내 호흡기 감염 중에는 높은 확률을 보였다. RSV와 hRV의 동시 감염의 경우, 본 연구에서 7.0%로 동시 감염 중에는 가장 흔하였다. 한 6개월 미만의 연구 보고인 22.6%에 비하여는 상대적으로 낮은 빈도였다.²⁴⁾ 기존에 6개월 이하의 영아를 대상으로 한 코호트 연구에서는 RSV 감염이 hRV의 감염을 방해한다고 보고하기도 하였는데, 이러한 호흡기 바이러스의 동시 감염에 대한 병인학을 이해하기 위한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.²⁵⁾ 본 연구에서 RSV와 hRV에 동시 감염된 경우 RSV 단독 감염과 임상적으로 유의한 차이를 보이지 않았는데, 이는 RSV와 일부 호흡기 바이러스가 동시 감염된 경우 RSV의 임상적 특징을 따른다는 기존 연구를 뒷받침한다.^{3,14)} 호흡기 바이러스의 동시 감염이 중증도에 있어 차이가 없다는 점은 기존 연구를 뒷받침하나 상반된 결과도 보고되고 있어, 특히 바이러스의 종류에 따라 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.^{1,5,17,26)} 또한 RSV의 아형 중 RSV A와 RSV B의 동시 감염은 1례에 불과하여 드물게 보고되는 기존 연구를 뒷받침한다.²⁷⁾

본 연구는 국내에서는 최초로 강원 지역의 소아 호흡기 바이러스 감염을 조사하였다. 기존 연구들과 시기와 대상의 차이가 있긴 하지만 RSV와 hRV가 가장 흔한 검출 바이러스이며 RSV는 주로 겨울에, hRV는 대체로 연중 고르게 분포한다는 점은 본 연구에서도 유사했다. 하지만 본 연구에서 두 가지 이상 바이러스의 동시 검출률은 21.7%로서, 5.9%부터 26.3%까지 보고되는 국내 타 지역과 비교하면 높다. 전체 바이러스 중 RSV 검출률은 타 연구와 비슷한 29.9%인 반면, hRV 검출률은 광주 지역에 이어 두 번째로 높은 42.1%로서 타 지역에 비해 높았다.^{6,12,23)}

본 연구의 장점은 첫째, 인구 밀도가 낮은 국내 동북부에서는 처음으로 소아의 바이러스성 호흡기 감염을 조사한 연구이며, 둘째, 대상 기간 동안 전수의 입원 환자에서 PCR을 시행하

여 많은 사례 수를 분석하였다는 점이다. 본 연구의 한계점은 첫째, hRV의 현증 감염 여부를 고려하지 않음으로 특히 동시 감염으로 분류한 증례 중 RSV의 단독 감염이었을 가능성을 배제할 수 없다는 점, 둘째, 입원 환자만을 대상으로 하고 기계환기 요법 사례가 적어 임상적 특성과 중증도를 평가하는데 제한이 있었던 점, 셋째, 군 간 사례 수에 차이가 있었던 점, 넷째, 의무기록을 후향적으로 분석함으로써 일부 정보의 획득이 어려웠던 점이다.

어린 연령에서 특히 중증도가 높고 뚜렷한 하기도 증상을 보이는 RSV 감염은 hRV와는 차별되는 임상 증상 및 유행시기를 보였다. 유행 시기의 호흡기 바이러스 종류에 따른 취약한 연령군과 주로 발현되는 임상 양상 및 예후를 이해하는 것은 추후 질환 관리와 치료에 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:74-98.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Brini I, Guerrero A, Hannachi N, Bouguila J, Orth-Höller D, Bouhlel A, et al. Epidemiology and clinical profile of pathogens responsible for the hospitalization of children in Sousse area, Tunisia. *PLoS One* 2017;12:e0188325.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:331-79.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Drysdale SB, Mejias A, Ramilo O. Rhinovirus - not just the common cold. *J Infect* 2017;74 Suppl 1:S41-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Asner SA, Rose W, Petrich A, Richardson S, Tran DJ. Is virus coinfection a predictor of severity in children with viral respiratory infections? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:264.e1-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Choi E, Ha KS, Song DJ, Lee JH, Lee KC. Clinical and laboratory profiles of hospitalized children with acute respiratory virus infection. *Korean J Pediatr* 2018;61:180-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Kim JK, Jeon JS, Kim JW, Rheem I. Epidemiology of respiratory viral infection using multiplex rt-PCR in Cheonan, Korea (2006-2010). *J Microbiol Biotechnol* 2013;23:267-73.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Eem YJ, Bae EY, Lee JH, Jeong DC. Risk factors associated with respiratory virus detection in infants younger than 90 days of age. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2014;21:22-8.
[CROSSREF](#)
10. Lim JS, Woo SI, Kwon HI, Baek YH, Choi YK, Hahn YS. Clinical characteristics of acute lower respiratory tract infections due to 13 respiratory viruses detected by multiplex PCR in children. *Korean J Pediatr* 2010;53:373-9.
[CROSSREF](#)
11. Kim HY, Kim KM, Kim SH, Son SK, Park HJ. Clinical manifestations of respiratory viruses in hospitalized children with acute viral lower respiratory tract infections from 2010 to 2011 in Busan and Gyeongsangnam-do, Korea. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:265-72.
[CROSSREF](#)
12. 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.
[CROSSREF](#)

13. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Pozo F, Flecha IC, Pérez-Breña P. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:904-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Calvo C, García-García ML, Pozo F, Paula G, Molinero M, Calderón A, et al. Respiratory syncytial virus coinfections with rhinovirus and human bocavirus in hospitalized children. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1788.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Bicer S, Giray T, Çöl D, Erdağ GÇ, Vitrinel A, Gürol Y, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr* 2013;39:22.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Liu T, Li Z, Zhang S, Song S, Julong W, Lin Y, et al. Viral etiology of acute respiratory tract infections in hospitalized children and adults in Shandong Province, China. *Virol J* 2015;12:168.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Chen J, Hu P, Zhou T, Zheng T, Zhou L, Jiang C, et al. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009–2014. *BMC Pediatr* 2018;18:216.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Papenburg J, Hamelin MÈ, Ouhoummane N, Carbonneau J, Ouakki M, Raymond F, et al. Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children. *J Infect Dis* 2012;206:178-89.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015;5:020416.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Jartti T, Korppi M. Rhinovirus-induced bronchiolitis and asthma development. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:350-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:895-906.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Coates BM, Camarda LE, Goodman DM. Wheezing, bronchiolitis, and bronchitis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc., 2016:2044-49.
23. Kim KH, Kim JH, Kim KH, Kang C, Kim KS, Chung HM, et al. Identification of viral pathogens for lower respiratory tract infection in children at Seoul during autumn and winter seasons of the year of 2008–2009. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2010;17:49-55.
[CROSSREF](#)
24. Luchsinger V, Ampuero S, Palomino MA, Chnaiderman J, Levican J, Gaggero A, et al. Comparison of virological profiles of respiratory syncytial virus and rhinovirus in acute lower tract respiratory infections in very young Chilean infants, according to their clinical outcome. *J Clin Virol* 2014;61:138-44.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Achten NB, Wu P, Bont L, Blanken MO, Gebretsadik T, Chappell JD, et al. Interference between respiratory syncytial virus and human rhinovirus infection in infancy. *J Infect Dis* 2017;215:1102-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Mazur NI, Bont L, Cohen AL, Cohen C, von Gottberg A, Groome MJ, et al. Severity of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection with viral coinfection in HIV-uninfected children. *Clin Infect Dis* 2017;64:443-50.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Liu W, Chen D, Tan W, Xu D, Qiu S, Zeng Z, et al. Epidemiology and clinical presentations of respiratory syncytial virus subgroups A and B detected with multiplex real-time PCR. *PLoS One* 2016;11:e0165108.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

요약

목적: 호흡기세포융합바이러스(RSV)와 라이노바이러스(hRV)는 소아의 호흡기 바이러스감염의 가장 흔한 원인이다. 본 연구는 RSV 혹은 hRV 감염으로 입원하는 소아의 역학, 임상적 특성, 혈액 검사 결과를 분석하고, 각 바이러스 단독 감염과 동시 감염 간의 임상적 특성 및 혈액 검사 결과를 비교하고자 하였다.

방법: 2014년 10월부터 2017년 4월까지 매년 10월부터 4월 사이에 원주세브란스기독병원 소아청소년과에 호흡기 증상으로 입원한 만 5세 미만의 환자 중, 비강인두도말 검체로 다중 역전사 실시간 중합효소연쇄반응 검사를 시행하여 RSV 혹은 hRV가 검출된 사례를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 강원 지역 소아 호흡기 환자의 multiplex RT-PCR 바이러스 검출 패턴 상, RSV는 늦가을부터 초봄 사이, hRV는 연중 고르게 분포하였다. RSV 혹은 hRV가 검출된 총 384례 중 RSV는 258례(R group), hRV는 99례(H group)에서 단독으로 검출되었고, RSV와 hRV의 동시 검출은 27례에서 있었다(RH group). R군의 연령 중앙값은 6개월이었으며, 248례(96.1%)가 하기도 감염이었다. 산소치료는 14례(5.4%)에서 있었다. 12개월 미만의 영아가 반수 이상을 차지하였고(63.2%) 호흡곤란, 산소치료가 많았다. H군의 연령 중앙값은 16개월이었으며, 56례(56.6%)가 하기도 감염이었다. 산소치료는 4례(4.0%), 기계 호흡은 1례(1.0%)에서 시행하였다. 영아(40.4%)는 12개월 이상 환자보다 재원기간이 길었다(5 vs. 4 days, $P<0.05$). RH군의 경우 24례(88.9%)가 하기도 감염이었고, 산소치료는 2례(7.4%)에서 있었다. RH군은 R군 및 H군과 비교하여 재원기간, 산소치료 및 기계 호흡의 비율에 차이가 없어, 동시 감염과 단독 감염의 유의한 중증도 차이는 없는 것으로 나타났다.

결론: RSV는 hRV보다 더 어린 연령에서 잘 이환되고 하기도 감염의 비율이 높았다. 동시 감염된 환자의 임상증상은 RSV 감염의 특성이 보다 반영되었고, 단독 감염에 비해 중증도에 차이는 없었다.