

하기도감염으로 입원한 소아 환자에서 진단된 크룹의 계절적 변동과 병인: 2009–2017년 장기간 연구

오경진, 양동화, 신형록, 김은진, 선용한, 류 일, 조혜경, 조혜정
가천대학교 의과대학 길병원 소아청소년과

Seasonality and etiology of croup in pediatric patients hospitalized with lower respiratory tract infections: A long-term study between 2009 and 2017

Kyung Jin Oh, Dong Hwa Yang, Hyeong Rok Shin, Eun Jin Kim, Yong Han Sun, Eell Ryoo, Hye Kyung Cho, Hye Jung Cho

Department of Pediatrics, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Purpose: Croup is a common respiratory disease in children. The aim of this study was to analyze the epidemiology, etiology, and seasonal variations of respiratory virus infections in children with croup.

Methods: From October 2009 to September 2017, children admitted with croup to Gachon University Gil Medical Center under the age of 18 years were enrolled in this study. We retrospectively reviewed patients' medical records.

Results: A total of 1,053 of 27,330 patients (3.9%) infected with lower respiratory infections were diagnosed as having croup. In the age distribution, croup was most common (50.0%) in children aged 1 to < 2 years. There were 2 peaks, the major in summer (July to August) and the minor in spring (March to May). Parainfluenza virus type 1 (15.8%) was most prevalent and coincided with the summer peaks of croup. Influenza virus type B and parainfluenza virus type 3 were the most frequent etiologic agents in a spring peak of croup. Although parainfluenza virus type 1 was predominant of all ages, human coronavirus was a significant cause of croup in children younger than 1 year, whereas influenza virus played an important role in children above the age of 3 years.

Conclusion: Seasonality and epidemiology of croup varied with age and regions. Two peaks of seasonal fluctuation were in summer and spring, which were related to the seasonality of respiratory viruses in croup. These results may be helpful in planning clinical and research needs. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:28-36)


Keywords: Croup, Epidemiology, Seasonality

서론

크룹(croup)은 후두부위의 염증과 부종으로 인해 개 짖는 듯한 기침(barking cough), 흡기 시 협착음(inspiratory stridor), 쉼 목소리의 특징적인 증상을 보이는 질환이다.¹⁻⁴ 크룹은 급성상기도폐쇄의 주된 원인이 되는 질환으로 잘 알려져 있으나, 해부학적인 역할 및 기관과 기관지에도 감염이 있을 수 있음을 고려하였을 때 하기도감염으로 분류하여 정의한다.^{1,4} 하기도감염으로 응급실과 외래로 내원하는 전체 환자의 15% 정도를 차지하며 5% 내지 8%에서 입

원치료가 필요한 것으로 알려져 있다.^{5,7} 미국의 연구에서 연간 약 2만 명에서 6만 명가량의 환아들이 크룹으로 입원치료를 받으며, 이로 인해 한해 약 800억 원의 의료비용이 소요된다.⁸ 사망률은 3만 명당 1명 정도로 높지 않으나 입원하는 환자의 1% 내지 3%는 집중 치료실 치료와 기계환기가 필요하다.^{4,9}

크룹의 호발 연령은 주로 유소아에서 발생하여 5세 미만의 환아가 90%가량을 차지하고 특히 1세에서 2세 사이가 가장 많으며 6개월 미만은 드물다.^{5,6} 성별은 남아에서 1.4배에서 1.9배 정도 더 많이 발생한다고 알려져 있다.^{5,8} 계절적 변동은 북미 대륙에서 주로 10월

Correspondence to: Yong Han Sun  <https://orcid.org/0000-0003-1527-6782>
Department of Pediatrics, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine,
21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea
Tel: +82-32-460-3224, Fax: +82-32-460-2362, E-mail: chdshy@gjihospital.com
Received: September 5, 2018 Revised: October 16, 2018 Accepted: October 16, 2018

© 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/>).

에 유행하고 특히 이런 현상은 홀수년에 심해지며 1월과 2월에 작은 유행이 있다.⁸ 크룹의 계절적 변동은 호흡기 바이러스 유행과 맞물려 있어¹⁰ 10월의 유행은 parainfluenza virus (PIV) 1형과 연관되어 있으며, 1월과 2월의 유행은 respiratory syncytial virus (RSV)나 influenza virus (IFV)가 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^{5,8,11-13}

2000년대에 들어서 새롭게 확인된 human bocavirus (HBoV)와 human metapneumovirus (hMPV)는 크룹과 연관성이 있는 것이 보고되었고, human coronavirus (HCoV)의 새로운 아형인 NL63형도 역시 관련이 있는 것으로 알려졌다.^{11,14-16} 그러나 새롭게 발견되는 바이러스가 정확히 크룹에서 어떤 역할을 하는지에 대한 연구는 없었다.

대부분의 유럽과 아시아 지역 특히, 우리나라의 경우 크룹과 관련된 역학조사와 같은 포괄적인 연구가 부족한 실정이다. Jeon 등¹⁷의 국내 연구에서 크룹의 원인 바이러스로 PIV 1형이 가장 높게 검출되었고, PIV 3형과 human rhinovirus (HRV)의 순으로 많았으며 여름과 가을에 유행하는 모습을 보였다. Yeo 등¹⁸의 연구에서 크룹의 호발 연령은 1-2세 환아로 가을에 유행하였다. 앞선 국내에서 발표된 연구 결과들은 표본 수가 30명에서 300명 사이로 집단의 수가 크지 않았고, 연구 기간이 2년에서 3년 8개월 정도로 역학적 특징에서 유행 양상을 보기는 기간이 짧아 분석의 한계점이 있다.

이 연구는 2009년 10월에서 2017년 9월까지 비교적 장기간 동안 크룹으로 진단받은 환아들의 성별, 연령 등 역학적 자료를 조사하였다. 우리나라에서 크룹의 계절적 유행과 함께 시간적으로 변동하는 양상을 평가하였고, 원인으로 호흡기바이러스검사 결과를 분석하였으며 이를 통해 새롭게 확인된 바이러스의 역할을 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 2009년 10월부터 2017년 9월까지 가천대학교 의과대학 길병원 소아청소년과에 입원한 18세 이하의 하기도감염에서 크룹으로 진단받은 환아를 대상으로 하였다.

하기도감염의 진단은 Denny와 Clyde⁴가 분류한 하기도감염의 진단 기준을 사용하였고, 의무기록을 확인하여 입원 당시 기록과 주진단명을 확인하였다. 입원 시 임상적 증상과 소견을 기준으로 개 짙는 듯한 기침, 신 목소리, 흡기 시 협착음의 증상을 보이는 경우를 크룹으로 진단하였다.

크룹으로 진단받은 환아의 의무기록을 후향적으로 고찰하여 연령, 성별, 진단명, 입원 날짜, 호흡기바이러스검사 시행 여부 및 결과를 조사하였다. 또한 의무기록에서 주진단명과 입원 당시 진단 기준에 해당되는 증상이나 소견을 기록한 내용을 확인하였다. 환아의 입원시점 당시 의무기록상에 이물 흡인, 후두개열, 천식, 세균성 기관지염, 선천기형의 소견이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 이

연구는 가천대학교 길병원 임상시험윤리위원회로부터 승인을 받아 진행하였다(승인번호: GBIRB2018-160).

2. 방법

1) 호흡기바이러스검사

환아의 비인두에서 멸균된 면봉을 이용하여 비인두면봉법(nasopharyngeal swab)을 통해 바이러스 검체를 수집하였고, 비인두 검체는 바이러스 수송용 배지에 넣은 후 검사 전까지 4°C에서 냉장 보관을 하였다.

바이러스 분석은 다중 역전사 중합효소 연쇄반응(multiplex reverse transcriptase polymerase chain reaction [PCR])을 이용하여 각각 표적이 되는 바이러스 유전자를 증폭하였고 이를 분석하여 확인하였다. 검사항목은 연도별로 차이가 있었다. 2009년 10월부터 2012년 6월까지 실시간 역전사 중합효소 연쇄반응(real time reverse transcriptase PCR Seeplex RV12 ACE Detection Kit, Seegen, Seoul, Korea)을 이용하여 IFV A형과 B형, RSV A형과 B형, PIV 1, 2, 3형, adenovirus (ADV), HCoV 229E/NL63형과 OC43/HKU1형, hMPV, HRV 검사가 포함된 12가지 바이러스를 확인할 수 있었다. 2012년 7월부터 PIV 4형, HBoV, human enterovirus (HEV), HCoV 아형을 229E, NL63, OC43형으로 분리 분석하여 총 16가지 바이러스를 확인할 수 있었다.

2) 자료의 분석

크룹으로 진단받은 환아의 연령대별 분포를 보기 위해 1세 미만, 1-2세, 2-3세, 3-4세, 4-5세, 5-7세, 7세 이상으로 분류하였고, 각 그룹의 빈도 및 그룹별 바이러스 분포도를 조사하였다.

크룹의 유행 양상을 보기 위해 환아의 입원일을 기준으로 월에 해당하는 계절로 분류하여 계절적 변동을 확인하였다. 8년 동안 시간적 변화에 따른 크룹의 유행 양상과 함께 바이러스의 연관성을 보기 위해서 1개월 단위로 나누어 크룹과 각 바이러스의 빈도를 조사하여 경향성을 분석하였고, 매월 유행 여부는 한 달 평균 입원하는 환아 수의 평균값과 사분위수를 참고하여 크룹의 빈도가 15보다 클 경우 유행하는 것으로 간주하였다.¹⁹

3) 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics version 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 크룹으로 진단받은 환아의 연령은 평균과 표준편차로 나타냈으며, 원인이 되는 바이러스가 차지하는 비율 및 크룹의 계절성을 보기 위해 빈도분석을 시행하여 결과를 해석하였다. 검출된 바이러스마다 연령의 차이를 보기 위해 평균연령 비교는 Student *t*-test를 시행하였고 등분산이 기각된 경우는 Mann-Whitney test를 시행하였다. 해마다 입원하는 환아 수는 Pearson correlation coefficients를 이용하여 증가나 감소의 경향성

을 분석하였다. P-value는 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것이라 정의하였다.

결 과

1. 하기도감염의 임상 진단

2009년 10월부터 2017년 9월까지 하기도감염으로 27,330명이 입원하였다. 하기도감염에서 폐렴은 18,076명(66.1%)으로 가장 많았고, 세기관지염은 5,497명(20.1%), 기관지염은 2,704명(9.9%) 순이었으며 크룹은 1,053명(3.9%)을 차지하였다. 하기도감염 전체의 연령별 분포를 보면 1세 미만이 7,957명(29.1%)으로 가장 높은 비율을 보였으며 연령이 증가함에 따라 수가 감소하는 경향을 보였다. 이에 비하여 크룹은 1세 미만이 224명(21.3%)이었으며, 1-2세에 526명(50.0%)으로 증가되었다가 이후 연령이 증가함에 따라 수가 감소하였다(Fig. 1).

2. 성별 및 연령의 분포

크룹 환자의 성별은 남아가 648명(61.5%), 여아가 405명(38.5%)으로 남녀비는 1.6:1이었다. 모든 연령에서 남아의 빈도가 높았으며, 특히 가장 높은 남녀비를 보이는 연령은 5-7세 미만으로 남아가 3.2배 많았다(Table 1). 평균연령은 21.2 ± 14.5개월로 생후 1개월 미만의 발생은 없었으며 2개월부터 10세 9개월까지 분포하였다. 1-2세 환아가 526명으로 전체 50.0%로 가장 높은 빈도를 보였고 3세 이후에 급격히 감소하였다. 3세 미만의 환아가 938명으로 전체 89.1%를 보여 크룹의 대부분을 차지하였다.

3. 크룹의 원인 바이러스의 검출빈도

전체 1,053명 중 747명에서 호흡기바이러스검사를 시행하여 70.9%의 시행률을 보였고, 검사를 시행한 747명 중 657명에서 바이러스가 검출되어 88.0%의 양성률을 보였다. 바이러스가 단독으로 검출된 경우는 466명(70.9%)을 차지하였고, 중복감염은 191명

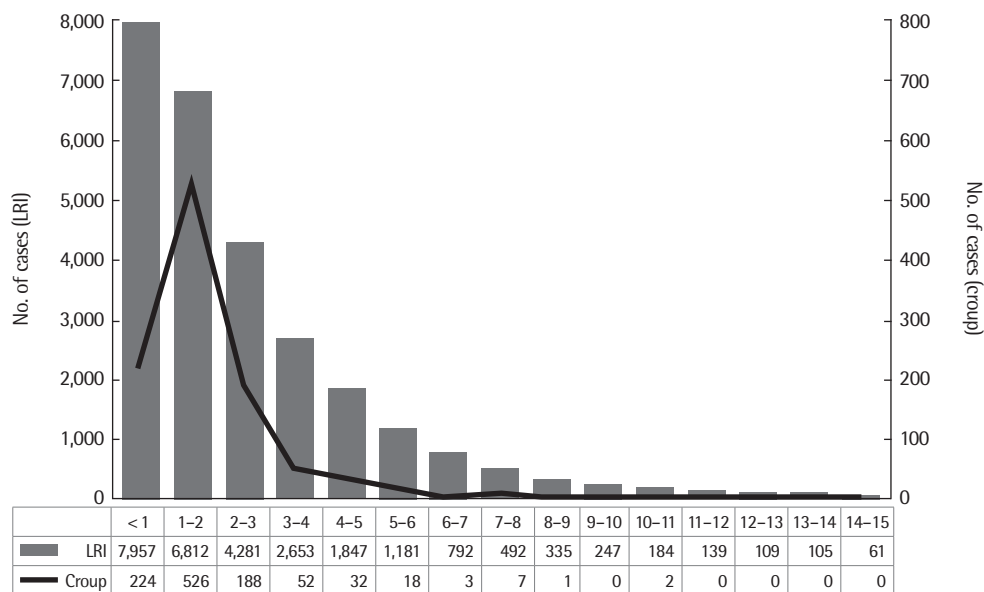


Fig. 1. Frequency of lower respiratory infections and croup by age group. Values are presented as number. LRI, lower respiratory infection.

Table 1. Distribution and incidence by sex according to patient age in patients with croup

Age	Male, n (%)	Female, n (%)	Incidence by sex (M/F)	No. of cases (%)
<1 yr	118 (11.2)	106 (10.1)	1.1	224 (21.3)
0-6 mo	20 (1.9)	11 (1.0)	1.8	31 (2.9)
6-12 mo	98 (9.3)	95 (9.0)	1.0	193 (18.3)
1-2 yr	325 (30.9)	201 (19.1)	1.6	526 (50.0)
2-3 yr	128 (12.2)	60 (5.7)	2.1	188 (17.9)
3-4 yr	37 (3.5)	15 (1.4)	2.5	52 (4.9)
4-5 yr	18 (1.7)	14 (1.3)	1.3	32 (3.0)
5-7 yr	16 (1.5)	5 (0.5)	3.2	21 (2.0)
≥7 yr	6 (0.6)	4 (0.4)	1.5	10 (0.9)
Total	648 (61.5)	405 (38.5)	1.6	1,053 (100)

(29.1%)을 차지하였다. 단독감염에서 PIV 1형이 104명(15.8%)으로 가장 높은 비율을 보였다(Table 2). 두 번째로 빈도가 높은 바이러스는 HRV로 전체 58명(8.8%), 세 번째로 HcoV가 52명(7.9%)이 검

Table 2. Etiologic agents isolated from patients hospitalized with croup

Virus identified	No. of cases (%)
Parainfluenza virus type	
1	104 (15.8)
2	27 (4.1)
3	31 (4.7)
4	2 (0.3)
Influenza virus	
A	37 (5.6)
B	34 (5.2)
Respiratory syncytial virus	
A	47 (7.2)
B	21 (3.2)
Human rhinovirus	58 (8.8)
Human coronavirus	52 (7.9)
Human metapneumovirus	24 (3.7)
Adenovirus	15 (2.3)
Human bocavirus	13 (2.0)
Human enterovirus	1 (0.2)
Mixed	191 (29.1)
Total	657 (100)

출되었다. 네 번째로 RSV A형이 47명(7.2%), 다섯 번째는 IFV A형으로 37명(5.6%), 여섯 번째로 IFV B형이 34명(5.2%)을 차지하였고 그 밖에 PIV 3형이 31명(4.7%), PIV 2형이 27명(4.1%), hMPV가 24명(3.7%), RSV B형이 21명(3.2%), ADV가 15명(2.3%), HBoV가 13명(2.0%)의 순으로 확인되었다. 바이러스 아형을 묶어 비교해 보면 전체 PIV가 164명(25.0%)으로 가장 많은 비율을 보였고 다음으로 IFV가 71명(10.8%), RSV가 68명(10.4%)의 순을 차지하였다.

중복감염된 환아는 191명으로 전체 427예의 바이러스가 확인되었으며, 검출된 바이러스 중 HRV가 92예(21.5%)로 가장 많았고 두 번째는 ADV로 58예(13.6%), 세 번째로 PIV 1형이 50예(11.7%)가 확인되었다(Fig. 2). 각각의 바이러스에서 중복감염이 차지한 비율이 높았던 바이러스를 보면 ADV가 79.5%로 대부분이 중복감염이었고 이어서 HBoV가 77.2%, HRV가 61.3% 순이었다.

4. 연령별 바이러스 분포

연령별로 크룹의 원인이 되는 주요 바이러스가 달라서 1세 미만에서 HcoV가 19명(14.4%)으로 가장 많았고, 1-3세의 연령은 1-2세에서 63명(18.2%), 2-3세에서 16명(14.3%)으로 PIV 1형이 가장 높은 빈도를 보였다. 3세 이상은 3-4세에서 IFV A형이 6명(20.0%), IFV B형이 2명(6.7%), 4-5세는 IFV A형이 1명(6.7%), IFV B형이 4명(26.7%), 5-7세에서 IFV A형 6명(40.0%), IFV B형이 2명(13.3%), 7세 이상에서 IFV B형이 5명(71.4%)으로 IFV A형과 B형이 차지하

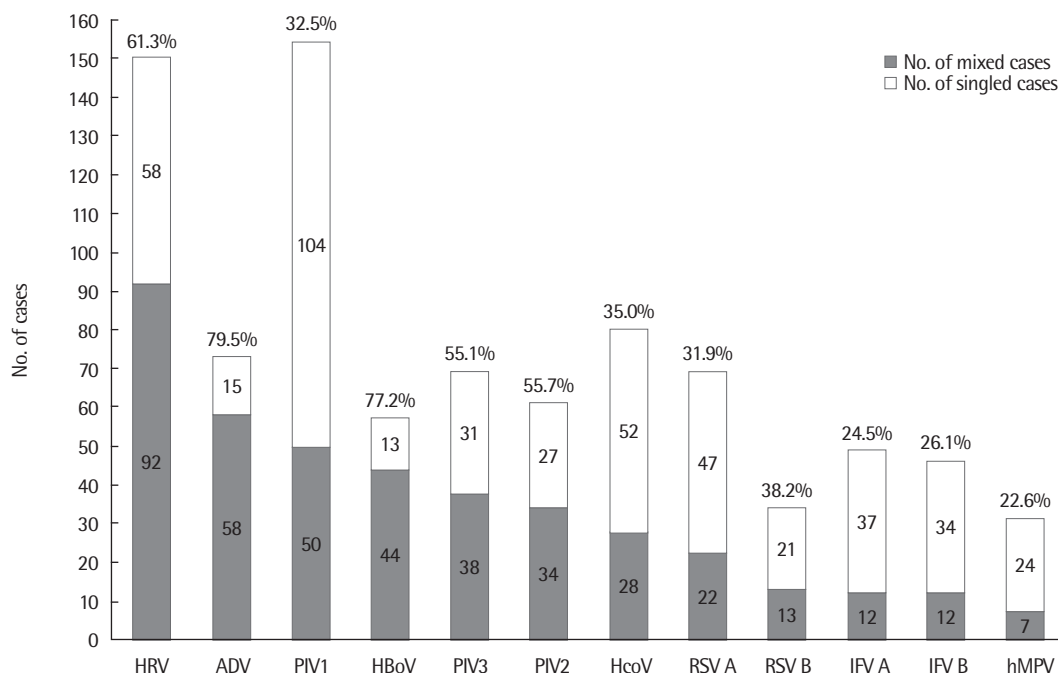


Fig. 2. The number of viral agents in croup patients including mixed infections and simple infections. Percentage is the ratio of each virus that is mixed cases. PIV, parainfluenza virus; RSV, respiratory syncytial virus; ADV, adenovirus; IFV, influenza virus; HcoV, human coronavirus; hMPV, human metapneumovirus; HRV, human rhinovirus; HBoV, human bocavirus.

Table 3. Age distribution and mean age of children hospitalized with croup for each virus

Age (yr)	PIV			RSV A	RSV B	ADV	IFV A	IFV B	HcoV	hMPV	HRV	HBoV	Cases of croup with isolated
	Type 1	Type 2	Type 3										
0-1	14 (10.6)	10 (7.6)	5 (3.8)	9 (6.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (3.8)	5 (3.8)	19 (14.4)	3 (2.3)	16 (12.1)	3 (2.3)	132
1-2	63 (18.2)	8 (2.3)	19 (5.5)	28 (8.1)	15 (4.3)	11 (3.2)	13 (3.8)	9 (2.6)	24 (6.9)	14 (4.0)	29 (8.4)	8 (2.3)	346
2-3	16 (14.3)	6 (5.4)	5 (4.5)	8 (7.1)	4 (3.6)	2 (1.8)	6 (5.4)	7 (6.3)	6 (5.4)	4 (3.6)	6 (5.4)	2 (1.8)	112
3-4	6 (20.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (20.0)	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0)	30
4-5	4 (26.7)	0 (0)	0 (0)	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	1 (6.7)	4 (26.7)	0 (0)	0 (0)	5 (33.3)	0 (0)	15
5-7	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0)	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	6 (40.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15
≥7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (71.4)	0 (0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0)	7
All ages	104 (15.8)	27 (4.1)	31 (4.7)	47 (7.2)	21 (3.2)	15 (2.3)	37 (5.6)	34 (5.2)	52 (7.9)	24 (3.7)	58 (8.8)	13 (2.0)	657
Age (mo)	21.0±11.7	20.5±16.1	19.2±8.7	19.8±11.1	17.3±5.5	17.9±4.6	30.6±21.1	39.2±29.8	16.9±11.6	22.4±15.6	20.8±17.2	16.4±6.0	

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation. The denominator is the number of cases with isolated virus for each age group.

PIV, parainfluenza virus; RSV, respiratory syncytial virus; ADV, adenovirus; IFV, influenza virus; HcoV, human coronavirus; hMPV, human metapneumovirus; HRV, human rhinovirus; HBoV, human bocavirus.

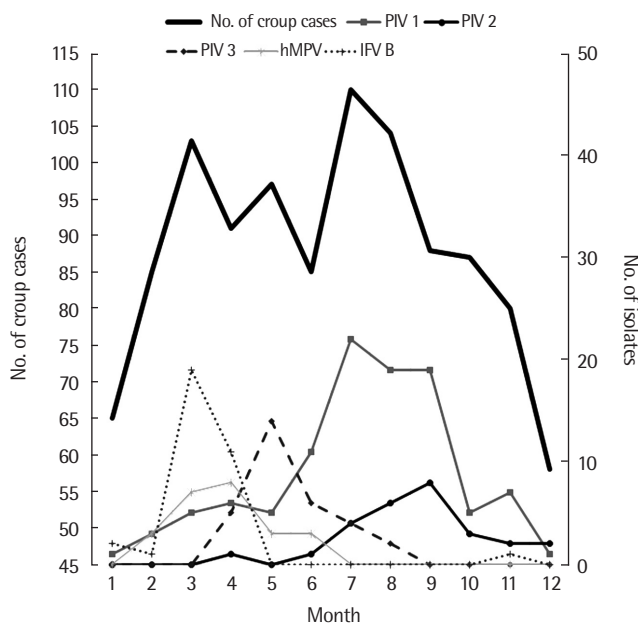


Fig. 3. Monthly incidence of total croup and monthly incidence of croup according to 5 respiratory viruses from 2009 to 2017. PIV, parainfluenza virus; IFV, influenza virus; hMPV, human metapneumovirus.

는 비율이 높았다(Table 3). 각 바이러스의 평균연령을 비교해 보면 HcoV의 평균연령은 16.9±11.6개월로 다른 바이러스보다 유의하게 연령이 낮았으며($P=0.007$), IFV A형의 평균연령은 30.6±21.1개월이었으며($P=0.00001$), IFV B형은 39.2±29.8개월로($P=0.000$), IFV의 평균 연령은 다른 바이러스보다 유의하게 높았다.

5. 크룹의 계절적 유행 양상 및 각 바이러스의 계절적 유행 양상

크룹은 3월에 103명(9.8%), 4월에 91명(8.6%), 5월에 97명(9.2%)으로 봄철에 작은 유행 시기를 보였다(Fig. 3). 7월은 110명(10.4%)으

로 정점을 보이고 8월까지 104명(9.9%)이 발생하여 여름철에 가장 큰 유행을 보였다. 9월부터 점차 감소하여 12월에 58명(5.5%)으로 가장 낮은 저점(trough)을 보였다.

각각의 바이러스의 계절적 유행 양상을 보면 PIV 1형은 6월부터 9월까지 유행하며 7월에 정점을 보여 크룹의 여름철 유행과 일치하였다(Figs. 3, 4). PIV 2형은 7월부터 시작하여 가을철인 9월에 유행하였으며, PIV 3형은 4월부터 시작하여 6월까지 보였고 5월에 정점을 보여 크룹의 봄철 유행 시기와 유사하였다. IFV A형은 1월에 증가하여 2월에 정점을 보였고, IFV B형은 3월에 정점을 보이고 5월에 급감하는 모습을 보였다. IFV B형의 경우 3월에 다른 바이러스보다 빈도가 높아 크룹의 봄철 유행에 영향을 주었고, IFV B형보다는 낮은 빈도지만 hMPV도 4월 봄철에 정점을 보여 봄철 크룹의 유행과 연관성을 보였다. HcoV는 9월부터 2월까지 빈도가 높았으며, RSV A형과 B형은 보통 10월부터 시작하여 1월까지 유행하는 모습을 보였다. RSV B형이 11월에 정점을 보였고, 뒤를 이어 12월에 RSV A형이 정점을 보이며 1월까지 유행하였다.

6. 연도별 유행과 바이러스 변화 분석

2009년 10월부터 2017년 9월까지 8년 동안 전체 하기도감염으로 입원하는 입원 환자 수, 크룹으로 매년 입원하는 입원 환자 수, 하기도감염으로 입원하는 환자 수를 분모로 하여 크룹으로 입원하는 입원 환자 수의 비율을 Pearson correlation coefficients로 분석하였다. 전체 하기도감염으로 입원한 환자($R=-0.34, P=0.001$)와 크룹으로 입원한 환자($R=-0.254, P=0.013$)는 매년 유의하게 감소하는 경향성을 보였다. 하기도감염으로 입원하는 환자 수 대비 크룹으로 입원하는 환자 수의 비율은 양의 상관관계를 보였으나 유의미하지 않았다($R=0.002, P=0.984$).

크룹으로 15명 이상의 유행을 보였던 시점은 2009년은 10월, 2010년은 3-4월, 6월, 9-11월, 2011년은 6-7월, 2012년은 3-4월과

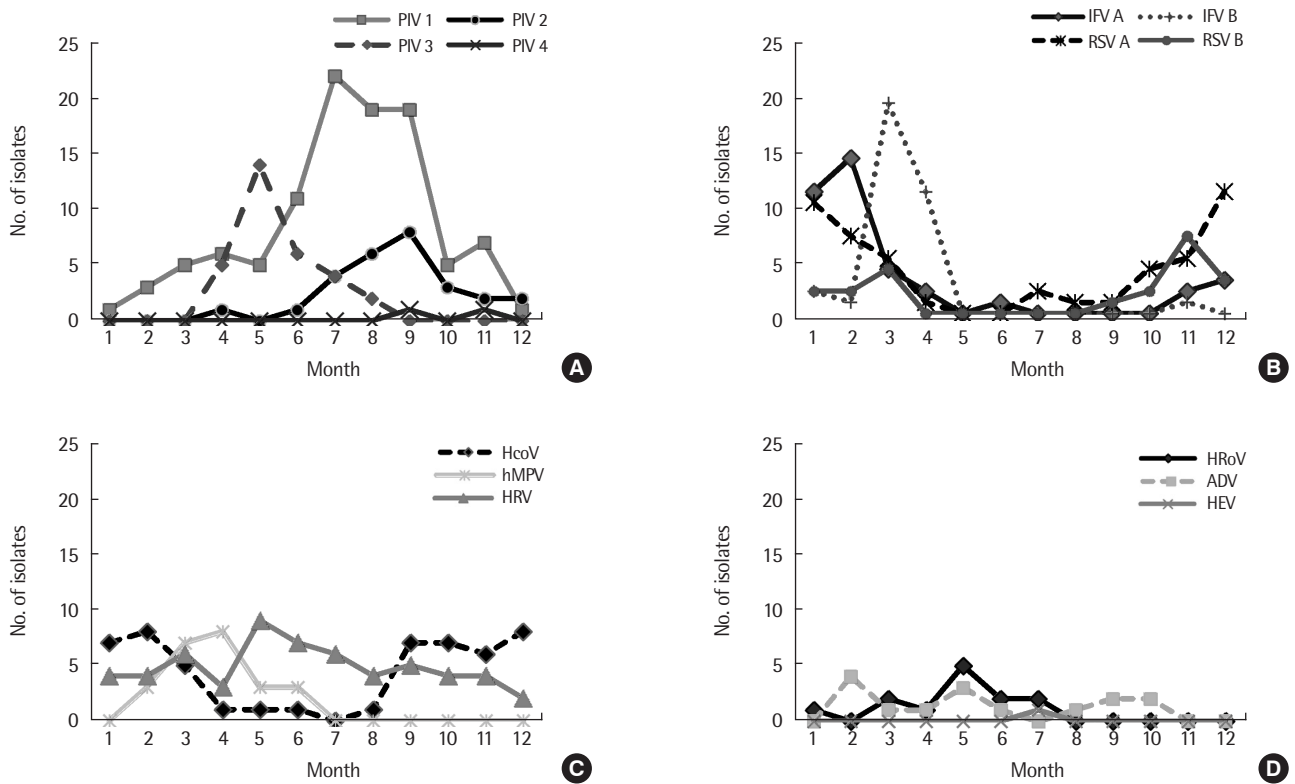


Fig. 4. Monthly incidence of viruses detected in patients with croup from 2009 to 2017. PIV type 1,2,3,4 (A), IFV A,B and RSV A,B (B), HCoV, hMPV and HRV (C), HBoV, ADV and HEV (D). PIV, parainfluenza virus; IFV, influenza virus; RSV, respiratory syncytial virus; HCoV, human coronavirus; hMPV, human metapneumovirus; HRV, human rhinovirus; HBoV, human bocavirus; ADV, adenovirus; HEV, human enterovirus.

7-8월, 2013년은 7월, 2014년은 6-7월, 2015년은 5월과 9월 총 11차례가 있었다(Fig. 5). 원인 바이러스로 확인된 PIV 1형은 연구 기간 초기에 가을철 유행 시기와 연관되어 2010년 9월에 높은 빈도로 확인되었고, 이후 여름철 유행 시기인 2011년 7월, 2012년 7월, 2014년 7월에 검출 빈도가 높아 크룹의 여름철 유행에 영향을 주었다. IFV B형의 유행은 크룹의 봄철 유행 시기와 유사하였는데 2010년 3월과 4월, 2012년 3월에 주로 영향을 주었다. PIV 2형은 2011년 7월과 2015년 9월에 빈도가 높았고, HCoV는 2010년 9월과 10월에 빈도가 높아 크룹의 가을철 유행에 주된 영향을 주었다. 빈도가 많지 않아 크룹의 유행에 주된 영향을 주진 않았지만 바이러스가 유행했던 시기가 hMPV는 2010년 4월과 5월, 2012년 4월, HBoV는 2015년 5월로 크룹의 봄철 유행 시기와 같아 연관성이 있을 수 있었다.

고 찰

크룹의 유행시기는 북미의 연구에서 가을인 10월로, 홀수 연도에 뚜렷해지며 1월과 2월에 작은 유행이 있다고 알려져 있다.^{5,11,12} 그러나, 이 연구에서 여름철에 큰 유행과 봄철에 작은 유행을 확인할 수 있었고, PIV 1형이 9월에 정점을 보이는 해도 있었지만 대체적으로

7월에 크룹의 여름철 유행과 연동하여 발생하였다. 11번의 크룹의 유행 중 바이러스의 연관성을 확인할 수 있는 시기는 8번이었고, 그 중 PIV 1형은 연구 기간 첫해에 한 차례의 가을철 유행 시기에 영향을 미치고 이후 세 차례의 여름철 유행 시기에 영향을 주었다. 이전의 국내 연구들에서 크룹의 원인 바이러스로 PIV 1형이 차지하는 역할의 중요성과 함께 PIV 1형은 가을에 가장 많이 유행하고 여름철에도 유행한다고 보고하였다.^{17,20} 이전 연구들은 PIV 1형이 국내에서 크룹을 유발하는 주요한 원인으로 보는 이 연구 결과를 뒷받침해 주고 있지만 PIV 1형의 유행 기간은 차이를 보였다. 이들 연구들은 연구 기간이 1년으로 짧거나 집단의 크기가 작았으며, 명확한 달의 구분이 없어 PIV 1형의 유행 시기를 비교하여 분석하는데 한계가 있었다. 3월부터 5월까지 크룹의 작은 유행이 있었는데 연관된 바이러스로 3월에는 IFV B형, 5월은 PIV 3형이 있었다. 외국 연구에서 크룹의 유행은 가을철과 겨울철에 있고 때때로 늦은 봄에 있기도 하였는데, PIV 1형은 가을철에, PIV 3형은 봄철의 유행에, IFV는 겨울철 크룹의 유행에 영향을 주는 원인 바이러스로 알려져 있다.^{5,8,11} 이 연구 결과에서 IFV B형은 3월 초봄에 유행하며 크룹의 봄철 유행에 영향을 미쳤는데, 이는 국내에서 IFV의 유행이 12월과 3월 사이에 있으며 특히나 3월에 IFV B형이 유행하는 결과와 유사하

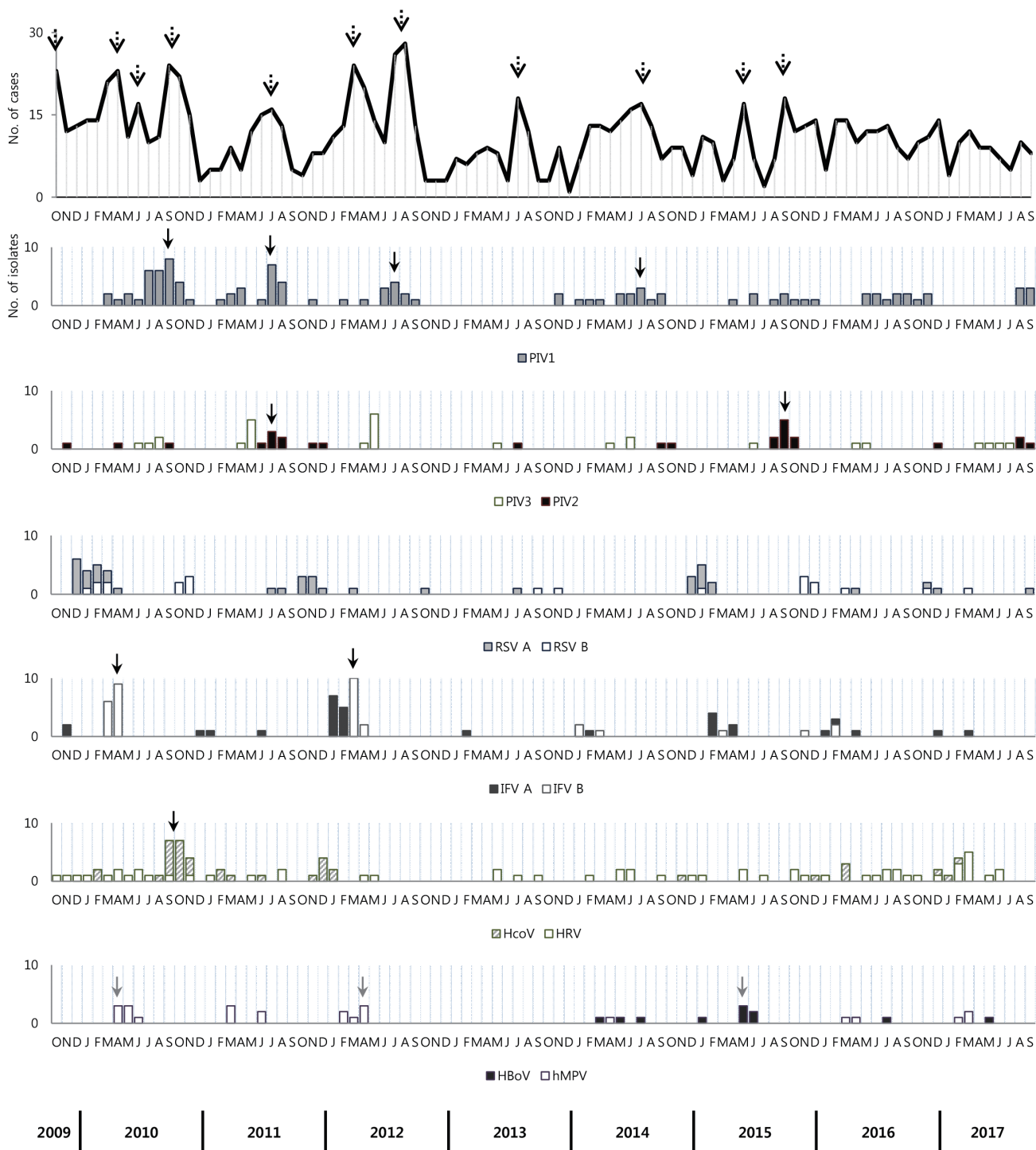


Fig. 5. The number of cases hospitalized with croup and detected respiratory viruses per month for 8 years. The dotted arrows indicate the peaks of croup (more than 15 cases), and the solid arrows indicate viruses that affected peaks of croup. PIV, parainfluenza virus; RSV, respiratory syncytial virus; IFV, influenza virus; HcoV, human coronavirus; HRV, human rhinovirus; HBoV, human bocavirus; hMPV, human metapneumovirus.

였으나,^{21,22} 외국에서 겨울철 크룹의 유행은 IFV와 관련성이 있다는 보고와 차이를 보였다.⁸ 미국 내 버팔로 지역에서 국내 연구와 비슷하게 크룹이 여름철에 유행하였는데 여기에는 PIV 3형이 영향을 미

쳤던 것으로 추론하였다.²³ 북유럽 지역에서 시행한 또 다른 연구의 크룹은 3월과 10월 두 번의 유행 시기를 보였으며 각 유행시기마다 3월은 PIV가, 10월에는 HRV의 빈도가 높아 유행 바이러스가 국내

의 결과와 차이를 보여 지역과 나라에 따라 크룹의 유행 시기가 다르고 관련된 바이러스가 차이가 있을 수 있음을 알 수 있었다.¹¹

검사의 발전을 통해서 다양한 바이러스의 검출이 가능하게 되었는데, 2000년대에 들어서 PCR 기법을 이용한 검사의 도입으로 하기도감염의 원인 바이러스로 hMPV나 HBoV, HcoV의 새로운 아형이 확인되었고, 이들 중 국내 연구에서 HcoV의 새로운 아형인 NL63형이 크룹과 연관성이 있음이 알려졌다.^{14,15,24} 이 연구도 HcoV의 아형의 분석을 시행하였으나 연구 기간 중간에 호흡기바이러스검사방법이 달라져 NL63형의 단독감염만 확인할 수 없어 결과에서 언급하기 어려웠다. 연구에서 HcoV의 단독감염은 52명이 확인되었고, 그중 HcoV 229E/NL63형이 함께 확인된 경우가 30명(57.7%), 검사 방법이 바뀐 이후 NL63형만 확인된 경우가 11명(21.2%)으로 HcoV의 경우에 NL63형이 포함된 아형이 전체 41명(78.8%)으로 가장 많았다. hMPV는 전체적인 빈도가 높지 않으나 이 연구에서 3월과 4월 크룹의 유행과 비슷한 시기에 유행하는 것을 볼 수 있었다. 이를 통해서 크룹을 유발하는 주요한 바이러스는 아니지만 hMPV의 국내 유행 시기가 4월이며 크룹의 유행과 연관성이 있어 이에 대한 연구는 더 필요할 것으로 생각한다.²⁵ HBoV의 경우 북유럽에서 시행한 연구에서 144명의 크룹 환자 중 18명(12.5%)에서 확인이 되어 높은 빈도를 보였지만 그중 중복감염으로 확인된 경우가 13명(72.2%)이나 보여 주요 원인으로 연관성을 설명하기는 어려웠다.¹¹ 이 연구도 HBoV가 2015년 5월 한 차례 유행과 관련이 있었으나 바이러스의 빈도가 높지 않고 중복감염의 비율이 77.2%로 높아 크룹을 일으키는 중요한 원인 바이러스로 보기에 어려운 점이 있었다.

크룹은 주로 5세 미만의 소아질환으로 정점의 연령은 1세에서 2세 사이였으며, 평균연령은 약 20개월로, 6개월 미만은 드문 것으로 알려져 있다.^{5,12} 이 연구는 1-2세 연령의 환아가 크룹의 절반을 차지하였고, 3세 이상은 드물어 이전 연구들과 비슷한 결과를 보였다. 연령별로 분포된 바이러스의 양상을 보면 대부분의 연령에서 PIV 1형은 주요한 원인이었으나 1세 미만의 환자에서 HcoV의 빈도가 가장 높았고 HcoV에 감염된 환자의 평균 연령도 의미 있게 낮아 어린 연령에서 크룹의 주요 원인이 되는 것을 알 수 있었다. 국내의 크룹을 대상으로 시행한 연구도 HcoV NL63형의 연령대가 다른 바이러스보다 의미 있게 낮아 이 연구 결과와 유사하였다.¹⁵ 3세 이상의 연령대는 IFV의 빈도가 높았는데 이런 결과는 5세 이상의 환자에서 크룹의 원인 바이러스로 IFV A형과 B형을 중요한 요인으로 본 Denny 등⁵의 연구 결과와 같았다.

연구 기간 동안 매년 크룹으로 입원하는 환자 수가 의미 있게 감소하는 양상을 확인하였다. 이는 하기도감염으로 입원하는 환자 수의 감소로 인한 것으로 보였다. 다만 하기도감염에서 크룹이 차지하는 비율은 유의미한 결과는 아니지만 오히려 증가하는 경향성을 보여 하기도감염에서 크룹이 차지하는 비율의 변화를 앞으로 주시하며 지켜봐야 할 것이다. 캐나다 온타리오주에서 크룹으로 입원

한 환아들을 대상으로 시행한 연구를 보면 1992년 Canadian Pediatric Society에서 진료지침을 적용하고 1994년 겨울 이후에 크룹 환자의 입원율이 감소하는 것을 보여주었다.¹² Corticosteroid의 사용은 사용하지 않은 그룹에 비하여 입원 기간을 1/3가량 낮추고 증상이 심한 크룹에서 약 5배 정도 기관 삼관의 빈도를 낮춰준다는 연구 결과를 통해 크룹의 치료에서 corticosteroid의 효과가 입증되어 있다.²⁶⁻²⁸

이 연구의 한계점은 크룹으로 입원한 환자만 포함되어 응급실이나 외래 환자의 자료를 반영하지 못해 입원과 외래 환자의 차이가 있을 수 있음을 완전히 배제하지 못하였다는 점이다. 두 번째는 호흡기 바이러스검사 시행률이 일정하지 못하여 정확한 원인 바이러스를 알 수 없었다는 점으로 2009년 10월, 2010년 6월, 2013년 7월 총 3년의 유행 시기에서 영향을 주는 바이러스를 찾기 어려웠는데 이는 당시 바이러스검사 시행률이 낮거나 여러 가지 바이러스들이 골고루 검출되었기 때문이었다. 역학적 특성은 지역의 차이뿐만 아니라 시간에 따라 달라질 수 있다. 적절한 집단의 모집과 환자의 평가 및 진단에 대한 프로토콜을 마련하여 오랜 기간 시행할 수 있는 전향적인 연구가 계획된다면 이러한 한계점들을 극복할 수 있을 것이다.

이 연구는 국내에서 처음으로 이루어진 장기간의 조사를 통해 크룹의 계절적 유행과 시간적 변동에 따른 원인 바이러스의 연관성을 확인할 수 있었다는 점에서 의미를 가질 수 있다. 국내의 크룹은 이전 북미 지역 연구와 다르게 여름철과 봄철 두 번의 유행 시기를 보이며 겨울에 저점을 보이는 계절적인 변동을 볼 수 있었다. 원인 바이러스로 PIV 1형이 중요하나 그 외 다양한 바이러스가 영향을 주었는데 크룹의 유행과 연관되어 PIV 2, 3형, IFV B형, HcoV가 계절적 변화에 주요한 영향을 주는 역할을 하는 것을 확인하였다. 크룹을 일으키는 원인 바이러스별로 호발하는 연령대에 차이가 있었는데, HcoV는 연령대가 낮은 환자의 원인이 되는 데 비하여 IFV는 연령대가 높은 환아들에게 크룹을 일으키는 경향이 있어 연령의 차이에 따라 크룹의 원인 바이러스가 다를 수 있음을 알 수 있었다. 이 연구를 통해 하기도감염으로 입원을 하거나 외래를 방문하는 환아들에서 중요한 부분을 차지하는 크룹의 역학 자료를 얻어 크룹의 유행 시기에 의심 증상을 보이는 환아를 진단하고 원인 바이러스를 예측하여 이를 통해 적절한 치료를 계획하는 데 도움이 될 것이며, 더 나아가 효과적인 진료지침을 마련하여 질환의 예방 정책에 대한 수립에도 중요한 역할을 할 것이다.

REFERENCES

1. Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in non-hospitalized children. *J Pediatr* 1986;108(5 Pt 1):635-46.
2. Petrocheilou A, Tanou K, Kalam pouka E, Malakasioti G, Giannios C, Kaditis AG. Viral croup: diagnosis and a treatment algorithm. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:421-9.

3. Ausejo M, Saenz A, Pham B, Kellner JD, Johnson DW, Moher D, et al. The effectiveness of glucocorticoids in treating croup: meta-analysis. *BMJ* 1999;319:595-600.
4. Cherry JD. Croup (laryngitis, laryngotracheitis, spasmodic croup, laryngotracheobronchitis, bacterial tracheitis, and laryngotracheobronchopneumonitis). In: Feign RD, Cherry J, editors. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia (PA): Elsevier, 2004:254-68.
5. Denny FW, Murphy TF, Clyde WA Jr, Collier AM, Henderson FW. Croup: an 11-year study in a pediatric practice. *Pediatrics* 1983;71:871-6.
6. Lee DR, Lee CH, Won YK, Suh DI, Roh EJ, Lee MH, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with croup and epiglottitis who visited 146 Emergency Departments in Korea. *Korean J Pediatr* 2015;58:380-5.
7. Rosychuk RJ, Klassen TP, Voaklander DC, Senthilselvan A, Rowe BH. Seasonality patterns in croup presentations to emergency departments in Alberta, Canada: a time series analysis. *Pediatr Emerg Care* 2011;27:256-60.
8. Marx A, Török TJ, Holman RC, Clarke MJ, Anderson LJ. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. *J Infect Dis* 1997;176:1423-7.
9. Bjornson CL, Johnson DW. Croup. *Lancet* 2008;371:329-39.
10. Monto AS. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(1 Suppl):S58-64.
11. Rihkanen H, Rönkkö E, Nieminen T, Komsu KL, Rätty R, Saxen H, et al. Respiratory viruses in laryngeal croup of young children. *J Pediatr* 2008;152:661-5.
12. Segal AO, Crighton EJ, Moineddin R, Mamdani M, Upshur RE. Croup hospitalizations in Ontario: a 14-year time-series analysis. *Pediatrics* 2005;116:51-5.
13. Laurichesse H, Dedman D, Watson JM, Zambon MC. Epidemiological features of parainfluenza virus infections: laboratory surveillance in England and Wales, 1975-1997. *Eur J Epidemiol* 1999;15:475-84.
14. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
15. Sung JY, Lee HJ, Eun BW, Kim SH, Lee SY, Lee JY, et al. Role of human coronavirus NL63 in hospitalized children with croup. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:822-6.
16. van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, Stang A, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med* 2005;2:e240.
17. Jeon IS, Cho WJ, Lee J, Kim HM. Epidemiology and clinical severity of the hospitalized children with viral croup. *Pediatr Infect Vaccine* 2018;25:8-16.
18. Yeo CY, Lee SU, Cho YK, Jung HY, Ma JS. A clinical study on the patients with viral croup. *Chonnam Med J* 2006;42:187-91.
19. Park YG, Shin EC, Meng KH. A statistical standard for detecting epidemic of notifiable acute communicable diseases in Korea. *Korean J Epidemiol* 1997;19:73-80.
20. 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.
21. Lee SJ, Shin EW, Park EY, Oh PS, Kim KN, Yoon HS, et al. Epidemiology and clinical analysis of acute viral respiratory tract infections in children (September, 1998-May, 2003). *Korean J Pediatr* 2005;48:266-75.
22. Kwon JH, Chung YH, Lee NY, Chung EH, Ahn KM, Lee SI. An epidemiological study of acute viral lower respiratory tract infections in hospitalized children from 2002 to 2006 in Seoul, Korea. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2008;18:26-36.
23. Welliver RC. Croup: continuing controversy. *Semin Pediatr Infect Dis* 1995;6:90-5.
24. Kahn JS. Newly discovered respiratory viruses: significance and implications. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:478-83.
25. Lee SJ, Lee SH, Ha EK, Sheen YH, Sung MS, Jung YH, et al. Prevalence of respiratory virus infection with regard to age, sex, and seasonality factors: a single center experience against children hospitalized during the 10 years. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:320-5.
26. Griffin S, Ellis S, Fitzgerald-Barron A, Rose J, Egger M. Nebulised steroid in the treatment of croup: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Gen Pract* 2000;50:135-41.
27. Kairys SW, Olmstead EM, O'Connor GT. Steroid treatment of laryngotracheitis: a meta-analysis of the evidence from randomized trials. *Pediatrics* 1989;83:683-93.
28. Russell K, Wiebe N, Saenz A, Ausejo SM, Johnson D, Hartling L, et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD001955.