

## 호흡기 바이러스 및 아토피 소견이 세기관지염의 중증도에 미치는 영향

대구파티마병원 소아청소년과

김현정 · 김종희 · 강임주

=Abstract=

### Association of Respiratory Viral Infection and Atopy with Severity of Acute Bronchiolitis in Infants

Hyun Jeong Kim, MD, Jong Hee Kim, MD, Im Ju Kang, MD

*Department of Pediatrics, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea*

**Purpose :** We investigated the influence of respiratory virus and atopic characteristics on the severity of bronchiolitis.

**Methods :** Four hundred and eighteen infants <2-years-old and hospitalized at Daegu Fatima Hospital with bronchiolitis from March 2007 to February 2010 were evaluated. They were detected for specific respiratory viruses in nasopharyngeal aspirates by multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction. Clinical severity score, based on respiratory rate, wheezing, chest retraction, and oxygen saturation was assessed at admission. According to the scores, all patients were divided into a mild to moderate bronchiolitis group and a severe group. Clinical data related to host factors, including atopic characteristics and respiratory viruses, were compared among individual groups. Multivariate logistic regression analyses were performed to identify independent risk factors for severe bronchiolitis.

**Results :** A single virus was identified in 365 infants (87%) and multiple viruses in 53 (13%). Respiratory syncytial virus (RSV) was the most common virus detected (51%). RSV and rhinovirus were the viruses most frequently identified in mixed infections in infants hospitalized with bronchiolitis. Infants with coinfections were 3.28 times (95% confidence interval, 1.36 to 7.89) more at risk for severe bronchiolitis than those with a single infection. Host factors associated with more severe bronchiolitis included male gender, younger age, prematurity, and chronic cardiorespiratory illness. Type of viruses, personal and family history of atopy, and passive smoking were not significantly associated with bronchiolitis severity.

**Conclusion :** Viral coinfections and host factors, including male gender, younger age, prematurity, and chronic cardiorespiratory illness are relevant risk factors for infants with severe bronchiolitis. [*Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2011;21:302-312]

**Key Words :** Respiratory virus, Coinfections, Severe bronchiolitis, Atopy, Host factors

## 서 론

접수: 2011년 8월 24일, 수정: 2011년 9월 21일

승인: 2011년 10월 13일

책임저자: 강임주, 대구광역시 수성구 매호동 1344-16

강임주 연합 소아청소년과의원

Tel: 053)794-7511 Fax: 053)794-7512

E-mail: imjukang@hanmail.net

세기관지염은 2세 이하의 영아에서 입원을 요하는 가장 흔한 호흡기 질환이다.<sup>1-5)</sup> 호흡기 바이러스가 하기도에 감염되어 발생하며 원인균으로는 respiratory syncytial virus

(RSV)가 가장 흔한 것으로 알려져 있으나,<sup>1-5)</sup> 라이노바이러스(rhinovirus, RV) metapneumovirus (MPV), 파라인플루엔자 바이러스(parainfluenza virus, PIV)와 인플루엔자 바이러스(influenza virus, IF) 등의 다른 호흡기 바이러스 감염과도 관련이 있으며<sup>4-7)</sup> 중복 감염도 많게는 30%까지 보고된다.<sup>3,5,8)</sup> 대부분의 환아는 경한 임상 경과를 보이지만,<sup>3)</sup> 1-3%에서는 입원치료를 요하며<sup>4-6)</sup> 이 중 15%는 심한 경과를 거쳐 장기입원 및 인공호흡기 치료를 요하는 경우도 있다.<sup>6)</sup> 뿐만 아니라 중증 세기관지염의 경우 반복성 천명이 생길 가능성이 있으며,<sup>1-4)</sup> 소아 천식이 발병할 가능성이 12배 높다는 보고도 있다.<sup>9-12)</sup> 이처럼 세기관지염의 중증도가 예후에 상당한 영향을 미칠 수 있다. 중증 세기관지염의 위험인자로는 6주 이하의 영아나 37주 미만의 미숙아, 만성 폐 질환, 선천성 심장 질환, 면역결핍 질환 등이 알려져 있다.<sup>2-6)</sup> 최근 감염된 바이러스 종류 및 바이러스 아형에 따라 중증도가 다르게 나타나고<sup>2,3)</sup> 특히 중복 감염이 중증도에 상당한 영향을 미친다는 보고가 있으며,<sup>4,5)</sup> 아토피 가족력이나<sup>13-16)</sup> 환아의 아토피 소견<sup>15)</sup> 및 간접 흡연이<sup>17-19)</sup> 중증 세기관지염과 관련이 있다는 보고도 있다. 그러나 일부에서는 세기관지염의 중증도가 바이러스<sup>2-5)</sup> 및 아토피 소견과는 무관하거나 방어적 효과를 나타내며<sup>18-20)</sup> 이미 존재하는 폐기능 감소<sup>15,21)</sup> 및 유전적 요인과 관련이 있다고 제시한다.<sup>22-24)</sup> 실제 세기관지염으로 입원한 환아의 50% 이상이 알려진 위험인자가 없는 건강한 환아들이며 일부에서 중증 세기관지염이 발생한다.<sup>25)</sup> 이와 같이 중증 세기관지염의 위험요인에 대해서 아직 완전히 설명되지 않고 있다. 따라서 저자들은 호흡기 바이러스 및 아토피 소견이 세기관지염의 중증도에 미치는 영향을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2007년 3월에서 2010년 2월까지 대구파티마병원 소아청소년과에 세기관지염으로 입원한 2세 이하의 환아 1,286명 중 호흡기 바이러스 검사를 시행하지 않은 환아들을 연구 대상에서 제외한 후 비인두 흡입 검체에서 다중 역전사 중합연쇄반응검사를 이용하여 1종 이상의 호흡기 바이러스가 검출된 환아 495례를 대상으로 선정하였다. 이 중 혈액 검사로 호산구, immunoglobulin E (IgE), eosinophilic cationic protein (ECP), 특이 IgE 등의 알레르기 검사를 시행한 418례를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 세기관지염은 콧물, 기침 증상 등의 상기도 감염 후 빈호흡, 흉곽 함몰, 청진상 천명이 들리는 경우 중 적어도 2가지 이상이 관찰되는 경우를 임상적으로 판단하여 정의하였다.<sup>20)</sup> 세기관지염의 중증도는 호흡수, 천명, 흉부 함몰, 산소포화도의 4가지 항목에 각각 0에서 3점으로 속련된 소아청소년과 전공의가 직접 점수를 매겨 0-6점을 경중, 7-9점을 중등도, 10-12점을 중증으로 나누어 경중 및 중등도군과 중증군으로 구분하였고, (Table 1) 두 군에서 바이러스 종류 및 아토피 소견을 비교하였다. 입원 후에 세기관지염의 중증도가 변할 수 있으므로 항목별 점수는 매일 체크하였고 입원 중 가장 높았던 점수를 채택하였다. 아토피피부염 병력은 소양증을 동반한 피부 질환으로 홍반과 인설 등의 특징적인 증상을 가진 환아 중 Hanifin & Raika 진단기준에 따라 주 증상 3가지, 부증상 3가지 이상을 만족하는 경우로 하여<sup>26)</sup> 현재 증상이 있거나 과거력상 아토피피부염이 있는 경우도

**Table 1. Clinical Severity Score (Modified from Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Pediatrics 1983;71:13-8, with permission of American Academy of Pediatrics) [42].**

Parameters	0	1	2	3
Respiratory rate (breaths/min)	<30	31-45	46-60	>60
Wheezing	None*	Terminal expiratory or heard only with stethoscope	Entire expiration or on expiration without stethoscope	Inspiration and expiration without stethoscope
Chest retraction	None	Intercostal only	Tracheosternal	Severe with nasal flaring
TcSaO <sub>2</sub> (%)	≥99	96-98	93-95	<93

\*If no wheezing is audible due to minimal air entry, score 3.  
Tc, transcutaneous.

포함하였다. 혈중 호산구의 증가는 혈중 호산구 비율이 4% 이상인 경우로 하였으며,<sup>27)</sup> 혈청 IgE 증가는 같은 연령층의 한국 소아 정상 최고치인 47 IU/mL 이상으로 하였다.<sup>28)</sup> 측정된 IgE 값의 최저치와 최고치의 범위 차이가 커서 log변환을 시행하였다. 간접 흡연은 최근 3년간 1개월에 2주 이상 집안에서 가까운 가족 흡연자에 대한 노출이 있었던 경우로 하였다.<sup>29)</sup> 아토피 가족력은 양친이나 형제간 중 한명 이상이 천식, 알레르기비염, 아토피피부염 또는 아나필락시스가 있는 경우로 하였다.<sup>1)</sup> 의무 기록을 통해 기저 질환을 조사하였으며 만성 폐 질환은 신생아 호흡 곤란 증후군이나 기관지폐 형성 이상이 있는 경우로, 선천성 심 질환은 심실 중격 결손이나 심방 중격 결손, 대동맥 협착이 포함되었으며 신경학적 질환은 영아 연축과 뇌성마비가 포함되었다.

## 2. 방 법

### 1) 검체의 채취 및 보관

입원 첫날 호흡기 바이러스 검사를 위해 무균의 카테터를 환자의 콧구멍으로 삽입하여 비인두 흡인을 통해 검체를 수집하였다. 만약 채취가 어려울 때는 소독된 식염수를 비강에 한두 방울 주입 후 시도하였고 검체는 가능한 빨리 검사실로 보냈으며 이것이 지연될 경우에는 검사 전까지 4°C에서 보관 하였다.

### 2) 다중 역전사 중합연쇄반응

준비된 검체 200 µL에서 ExiPrep Viral DNA/RNA Extraction Kit (BioneerCorp, Daejeon, Korea)를 사용

하였으며 50 µL의 viral RNA를 추출하였다. 호흡기 바이러스 검사는 다중 역전사 연쇄중합반응 키트인 Seeplex (Seegene Inc., Seoul, Korea)를 사용하여, RSV A·B, RV, PIV 1·2·3, MPV, IF A·B, 코로나바이러스 (hCV-229E/NL43, hCV-OC43; corona virus, CoV), 아데노바이러스(adenovirus, ADV) 등 12종의 호흡기 바이러스를 검출하였다.

### 3) 항원 특이 IgE 농도

Pharmacia CAP System (Pharmacia, Upsala, Sweden)을 이용하여 *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, dog hair, milk, egg white, soybean 등 6종의 흡입 및 음식항원 대한 특이 IgE 치를 검사하여, 0.35 kU/mL 이상인 class 1 이상을 양성으로 정의하였다.<sup>25)</sup>

### 4) 통계방법

통계분석은 SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 실시하였다. 비연속 변수는 Chi-square test, 연속 변수는 Independent T-test를 시행하였다. 중증 세기관지염과 위험요인의 관계는 Univariate logistic regression analysis 및 Multivariate logistic regression analysis를 시행하였다. 승산비와 95% 신뢰구간으로 표시하였으며, 모든 분석에서 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

Table 2. Demographic Features of Studied Subjects

	Mild to moderate (n=378)	Severe (n=40)	Total (n=418)	P-Value*
Age, mo				0.000
3	35 (9.3)	12 (30.0)	47 (11.2)	
3-6	109 (28.9)	19 (47.5)	128 (30.6)	
7-12	99 (26.2)	5 (12.5)	104 (24.9)	
13-24	135 (35.7)	4 (10.0)	139 (33.3)	
Sex				0.018
Male	241 (63.8)	33 (82.5)	274 (65.6)	
Female	137 (36.2)	7 (17.5)	144 (34.4)	
Season				0.184
Spring	55 (14.6)	9 (22.5)	64 (15.3)	
Summer	54 (14.3)	3 (7.5)	57 (13.6)	
Autumn	115 (30.4)	13 (32.5)	128 (30.6)	
Winter	154 (40.7)	15 (37.5)	169 (40.4)	

Values are presented as no. of cases (%).

\*P-value represents the comparisons between mild to moderate and severe bronchiolitis in each parameter.

## 결 과

### 1. 연구 대상군의 특징

대상 환자 총 418명 중 경증 및 중등도 군이 378명 (90.4%), 중증군이 40명 (9.6%)이었다. 평균 연령은 생후 10개월이었으며 남자는 274명 (66.6%), 여자는 144명 (34.4%)이었다. 연령별 분포를 보면 연령이 어릴수록 중증 세기관지염의 빈도가 의미 있게 높았으며, ( $P=0.000$ ) 성별로는 남아가 여아보다 중증 세기관지염이 의미 있게 높은

것으로 나타났다. ( $P=0.018$ ). 계절 분포는 두 군에서 유의한 차이가 없었다. ( $P>0.05$ , Table 2)

### 2. 출생력 및 기저 질환과 중증 세기관지염의 관계

재태 연령이 어릴수록 중증군의 빈도가 의미 있게 높았으며, ( $P=0.000$ ) 출생 체중 2,500 g 미만의 저체중 출생아에서 중증군이 유의하게 많았다. ( $P=0.000$ ) 자연분만과 제왕 절개로 구분한 출생방법에 따른 차이는 없었다. 기저 질환별로는 만성폐질환이 있는 경우와 선천성 심 질환이 있는 경우 각각 중증 세기관지염의 빈도가 의미 있게 높았으나, ( $P=0.000$ ,  $P=0.043$ ) 신경학적 질환은 중증군에서 레가 없어 통계학적 유의성을 도출하기 어려웠다. ( $P=0.645$ ,

**Table 3. Birth History and Preexisting Disease of Studied Subjects**

Variable	Mild to moderate (n=378)	Severe (n=40)	Total (n=418)	P-Value*
Gestational age, wk				
<32	9 (2.4)	7 (17.5)	16 (3.8)	0.000
32-36	28 (7.4)	8 (20.0)	36 (8.6)	
≥37	341 (90.2)	25 (62.5)	366 (87.6)	
Birth weight, gm				
<2,500	24 (6.3)	12 (30.0)	36 (8.6)	0.000
≥2,500	354 (93.7)	28 (70.0)	382 (91.4)	
Delivery method				
C-sec	145 (38.4)	20 (50.0)	165 (39.5)	0.152
NVD	233 (61.6)	20 (50.0)	253 (60.5)	
CLD	8 (2.1)	9 (22.5)	17 (4.1)	0.000
CHD	8 (2.1)	3 (7.5)	11 (2.6)	0.043
ND	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0.645

Values are presented as no. of cases (%).

C-sec, cesarean section; NVD, normal vaginal delivery; CLD, chronic lung disease; CHD, congenital heart disease; ND, neurologic disease.

\*P-value represents the comparisons between mild to moderate and severe bronchiolitis in each parameter.

**Table 4. Atopic Family History and Past History of Studied Subjects**

	Mild to moderate (n=378)	Severe (n=40)	Total (n=418)	P-Value*
Family Hx. of atopy	183 (48.4)	14 (35.0)	197 (47.1)	0.594
Personal Hx. of AD	142 (37.6)	10 (25.0)	152 (36.4)	0.116
Previous wheezing episodes				
1st	234 (61.9)	29 (72.5)	263 (62.9)	0.187
2nd	83 (22.0)	7 (17.5)	90 (21.5)	0.514
≥3rd	61 (16.1)	4 (10.0)	65 (15.6)	0.308
Passive smokers	177 (46.8)	25 (62.5)	202 (48.3)	0.059

Values are presented as no. of cases (%).

Hx, history; AD, atopic dermatitis.

\*P-value represents the comparisons between mild to moderate and severe bronchiolitis in each parameter.

Table 3)

### 3. 아토피 가족력 및 환자의 아토피피부염과 중증 세기관지염의 관계

아토피 가족력은 두 군에서 유의한 차이가 없었다. ( $P > 0.05$ ) 환자의 아토피피부염 또한 두 군에서 유의한 차이가 없었다. ( $P = 0.116$ ) 환자의 과거력상 천명 횟수는 첫 번째가 경증 및 중등도 군에서 234례(62%), 중증군에서 29례(72%)로 가장 높은 빈도를 차지했으나 두 군에서 의미 있는 차이를 보이지 않았고, ( $P = 0.187$ ) 천명 횟수에 따른 중증도의 차이는 없었다. ( $P > 0.05$ ) 간접 흡연은 경증 및 중등

도군에서 177례(46.8%), 중증군에서 25례(62.5%)로 중증군에서 더 높았으나 통계학적 유의성은 없었다. ( $P = 0.059$ , Table 4)

### 4. 호흡기 바이러스의 분포

단일 감염의 경우 경증 및 중등도 군에서 RSV가 190례(50.2%), 중증군에서 21례(52.5%)로 가장 높은 빈도를 차지했으며, 다음으로는 PIV가 42례(10.0%), RV가 35례(8.4%), MPV가 24례(5.7%), ADV가 22례(5.3%), IF가 16례(3.8%), CoV가 15례(3.6%)의 순서로 나타났다. 단일 감염의 경우 각각 바이러스에 따른 중증도 차이가 없었

Table 5. Viral Prevalence in Studied Subjects

Variable	Mild to moderate (n=378)	Severe (n=40)	Total (n=418)	P-value*
RSV A,B	190 (50.2)	21 (52.5)	211 (50.5)	0.883
PIV 1,2,3	40 (10.6)	2 (5.0)	42 (10.0)	0.460
RV	33 (8.7)	2 (5.0)	35 (8.4)	0.338
MPV	23 (6.1)	1 (2.5)	24 (5.7)	0.453
ADV	21 (5.6)	1 (2.5)	22 (5.3)	0.315
IF A,B	16 (4.2)	0 (0.0)	16 (3.8)	0.398
CoV	15 (4.0)	0 (0.0)	15 (3.6)	0.344
Dual Pathogens	40 (10.6)	13 (32.5)	53 (12.7)	0.000

Values are presented as no. of cases (%).

RSV, respiratory syncytial virus; PIV, parainfluenza virus; RV, rhinovirus; MPV, metapneumovirus; ADV, adenovirus; IF, influenza virus; CoV, corona virus.

\*P-value represents the comparisons between mild to moderate and severe bronchiolitis in each parameter.

Table 6. Viral Distribution of Detected Dual Infection Cases

Primary viral agent	Associated virus	Mild to moderate (n=40)	Severe (n=13)	Total (n=53)	P-Value*
RSV A,B	RV	10 (25.0)	3 (23.1)	13 (24.5)	0.571
	CoV	8 (20.0)	3 (23.1)	11 (20.8)	
	ADV	5 (12.5)	3 (23.1)	9 (17.0)	
	IF A,B	2 (5.0)	1 (7.7)	3 (5.7)	
	PIV 1,2,3	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.9)	
RV	PIV 1,2,3	4 (10.0)	2 (15.4)	6 (11.3)	
	ADV	3 (7.5)	0 (0.0)	3 (5.7)	
	CoV	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (1.9)	
PIV 1,2,3	CoV	4 (10.0)	0 (0.0)	4 (7.5)	
	IF A,B	2 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	
	ADV	3 (7.5)	0 (0.0)	3 (5.7)	

Values are presented as no. of cases (%).

RSV, respiratory syncytial virus; PIV, parainfluenza virus; RV, rhinovirus; ADV, adenovirus; IF, influenza virus; CoV, corona virus.

\*P-value represents the comparisons between mild to moderate and severe bronchiolitis in each parameter.

다. ( $P>0.05$ ) 2중 이상의 중복감염은 총 418례 중 53례 (12.7%)였으며 중증군 40례 중에서 13례(32.5%), 경증 및 중등도군 378례 중에서 40례(10.6%)를 차지했으며 중증군에서 의미 있게 높았다. ( $P=0.000$ , Table 5) 중복감염은 RSV와 RV의 혼합이 13례(24.5%)로 가장 높은 빈도를 차지했으며, 중복감염 바이러스 종류에 따른 중증도의 유의한 차이는 없었다. ( $P>0.05$ , Table 6)

### 5. 세기관지염의 중증도에 따른 아토피 검사소견

4% 이상의 호산구 증가 및 혈청 ECP 값은 세기관지염의 중증도에 따른 의미 있는 차이가 없었다. (각  $P=0.650$ ,  $P=0.457$ ) Log IgE 값은 중증 세기관지염에서 더 낮은 것으로 측정되었으며 통계학적으로 유의하였다. ( $P=0.000$ ) 47 이상의 혈청 IgE 증가는 중증군에서 의미 있게 낮은 것으로

나타났다. ( $P=0.004$ ) 음식 항원 감작은 86례(20.6%), 흡입 항원 감작은 34례(8.1%), 음식 및 흡입 항원 동시 감작은 11례(2.6%)로 모두 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. (각  $P=0.467$ ,  $P=0.650$ ,  $P=0.843$ , Table 7)

### 6. 세기관지염의 중증도와 위험요인

중증 세기관지염의 위험요인에 관해 단변량 회귀분석한 결과, 중복감염은 단일 감염에 비해 위험도가 의미 있게 높은 것으로 나타났다. (odds ratio [OR], 4.07; 95% confidence interval [CI], 1.94-8.51) 아토피 피부염(OR, 0.55; 95% CI, 0.26-1.16)과 아토피 가족력(OR, 0.56; 95% CI, 0.27-1.16)은 중증도에 영향을 미치지 않았다. 혈청 IgE 증가는 중증도에 영향을 미치는 것으로 나타났다. (OR, 6.29; 95% CI, 1.49-26.57) 간접 흡연과 세기관

Table 7. Atopic Laboratory Findings of Studied Subjects

	Mild to moderate (n=378)	Severe (n=40)	Total (n=418)	P -Value*
Eosinophilia $\geq$ 4%	30 (7.9)	4 (10.0)	34 (8.1)	0.650
Serum ECP, $\mu$ g/L (mean $\pm$ SD)	14.04 $\pm$ 18.87	17.86 $\pm$ 14.53	14.27 $\pm$ 18.63	0.457
Log IgE (M $\pm$ SD)	2.35 $\pm$ 0.68	1.81 $\pm$ 0.61	2.30 $\pm$ 0.69	0.000
Serum IgE $\geq$ 47 IU/mL	94 (24.9)	2 (5.0)	96 (23.0)	0.004
Specific IgE, IU/mL				
Food	76 (20.1)	10 (25.0)	86 (20.6)	0.467
Inhalants	30 (7.9)	4 (10.0)	34 (8.1)	0.650
Mixed	10 (2.4)	1 (0.2)	11 (2.6)	0.843

Values are presented as no. of cases (%) or mean $\pm$ SD.

ECP, eosinophilic cationic protein; IgE, immunoglobulin E.

\*P-value represents the comparisons between mild to moderate and severe bronchiolitis in each parameter.

Table 8. Univariate and Multivariate Logistic Regression Analysis of Risk Factors of Severe Bronchiolitis

Variable	Univariate analysis		P-value	Multivariate analysis		P-value
	OR	95% CI		aOR	95% CI	
Coinfection (n=53)	4.07	1.94-8.51	0.000	3.25	1.37-7.70	0.008
Personal Hx. of AD (n=152)	0.55	0.26-1.17	0.120	1.36	0.58-3.17	0.477
Family Hx. of atopy (n=197)	0.56	0.27-1.16	0.121	1.62	0.70-3.73	0.261
Serum IgE $\geq$ 47 IU/ml	6.29	1.49-26.57	0.012	4.48	0.93-21.57	0.062
Passive smoker (n=202)	1.89	0.97-3.70	0.062	1.85	0.86-3.97	0.118
Male (n=274)	2.68	1.15-6.22	0.022	2.87	1.13-7.27	0.027
Age $<$ 12 wk (n=47)	4.20	1.96-8.99	0.000	3.41	1.41-8.26	0.007
Prematurity $<$ 37 wk (n=52)	6.81	3.34-13.89	0.000	3.48	1.38-8.82	0.009
Chronic cardiorespiratory illness (n=28)	12.43	4.38-28.29	0.000	4.78	1.51-15.14	0.008

OR, odds ratio; aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; Hx, History; AD, atopic dermatitis.

지염의 중증도의 관계는 통계학적 유의성을 나타내지 않았다. (OR, 1.89; 95% CI, 0.97-3.70) 남아가 여아에 비해 중증도의 위험도가 높은 것으로 나타났고, (OR, 2.68; 95% CI, 1.15-6.22) 3개월 미만의 연령이 3개월 이상에 비해 위험도가 의미 있게 높았으며, (OR, 4.20; 95% CI, 1.96-8.99) 37주 미만으로 출생한 미숙아는 만삭아에 비해 위험도가 유의하게 높았다. (OR, 6.81; 95% CI, 3.34-13.89) 만성 심폐질환은 세기관지염의 중증도에 영향을 끼치는 것으로 나타났다. (OR, 12.43; 95% CI, 4.38-28.29) 여러 독립변수를 보정하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 중복감염은 단일 감염에 비해 위험도가 의미 있게 높은 것으로 나타났다. (adjusted OR [aOR], 3.25; 95% CI, 1.37-7.70) 환자의 아토피피부염 (aOR, 1.36; 95% CI, 0.58-3.17) 과 아토피 가족력 (aOR, 1.62; 95% CI, 0.70-3.73), 혈청 IgE 증가 (aOR, 4.48; 95% CI, 0.93-21.57) 및 간접 흡연 (aOR, 1.85; 95% CI, 0.86-3.97) 은 중증도와 관련이 없는 것으로 나타났다. 남아 (aOR, 2.87; 95% CI, 1.13-7.27), 3개월 미만의 연령 (aOR, 3.41; 95% CI, 1.41-8.26), 37주 미만으로 출생한 미숙아 (aOR, 3.48; 95% CI, 1.38-8.82) 는 각각 세기관지염의 중증도에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 만성 심폐 질환의 위험도는 유의하게 높은 것으로 나타났다. (aOR, 4.78; 95% CI, 1.51-15.14; Table 8)

## 고 찰

본 연구에서 호흡기 바이러스 중복감염은 중증 세기관지염의 독립적인 위험 요인으로 나타났으며 남아, 37주 미만의 미숙아, 3개월 미만의 연령, 만성 심폐질환 또한 세기관지염의 중증도에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 그러나 단일 호흡기 바이러스 종류, 환자의 아토피피부염, 아토피 가족력, 혈청 IgE 증가 및 간접흡연에 따른 중증도의 차이는 없는 것으로 나타났다.

세기관지염은 생후 첫 2년 동안 발생하는 흔한 호흡기 질환으로 이 연령에서 입원 치료를 하게 되는 주요 원인 중 하나이다.<sup>1-5)</sup> RSV가 가장 흔한 원인 바이러스로 알려졌다으며,<sup>1-5)</sup> 세기관지염으로 입원한 환자의 경우 50-90%에서 RSV가 검출되고,<sup>30)</sup> 국내의 한 보고에서도 55.9%에서 검출된 바 있다.<sup>31)</sup> 본 연구에서도 50.5%로 가장 높은 빈도를 차지하여 다른 보고들과 큰 차이가 없었다. 두 번째 흔한 원인으로 MPV, RV가 차지한다고 보고마다 차이가 있으며,<sup>4)</sup> 본 연구에서는 PIV (10.0%), RV (8.4%), MPV (5.7%)의

순이었다. 이러한 차이는 연령군의 차이, 기저 질환 유무, 유행 시기의 차이 등에 기인하는 것으로 생각된다.<sup>4)</sup> 최근 들어 PCR을 이용한 호흡기 바이러스 검출이 시행됨에 따라 RSV 외에 여러 바이러스 검출률이 증가하였으며 중복 검출률 또한 증가하였다.<sup>9,32)</sup>

이미 알려진 것처럼 RSV가 세기관지염의 중증도와 관련이 있다는 보고 외에<sup>2,3,33)</sup> 몇몇 연구들은 RV가 중증 세기관지염을 야기한다고 보고하였으며,<sup>1,3,34)</sup> MPV가 중증도와 관련이 있다는 보고도 있다.<sup>3)</sup> 뿐만 아니라 Richard 등<sup>4)</sup>은 중복감염이 단일감염에 비해 집중치료실에서 인공호흡기 치료를 받을 위험도가 2.7배 높다고 보고했으며 Greensill 등<sup>7)</sup>의 연구결과에 의하면 MPV와 RSV의 혼합 감염이 있는 경우 70%에서 인공호흡기 치료를 받았다고 하였고, Semple에 의하면 2세 미만의 영아에서 RSV다.<sup>10)</sup> 그러나 중복감염과 단일감염 비교 시 중증도나 예후의 차이가 없다는 보고도 있다.<sup>3,11)</sup> 본 연구에서는 단일 호흡기 바이러스 종류에 따른 중증도의 차이는 없는 것으로 나타났으며 중복감염은 중증도에 영향을 끼쳤다. 중복감염은 총 418례 중 53례(12.7%)를 차지했으며 RSV와 RV의 검출이 13례(24.5%)로 가장 높은 빈도를 차지하였다. 중복 감염의 경우 RSV와 MPV의 혼합이 가장 흔하다는 보고가 있으나<sup>4,5)</sup> 최근 들어 RSV와 RV의 혼합이 가장 흔하다는 의견도 제시되고 있다.<sup>1,2,5)</sup> 빈번하게 발견되는 바이러스의 종류가 다른 이유는 바이러스의 유행 시기에 따른 검출 시기의 차이가 작용하며, 검출 방법, 최근에 RV 검출률 증가 때문이라고 생각한다.<sup>9)</sup> 연령이 어릴수록 면역체계가 미숙하고 바이러스에 노출된 과거력이 없기 때문에 중복감염이 잘 발생할 수 있으며<sup>9,12)</sup> 만성 심폐 질환이 있는 경우에도 중복감염이 빈번히 발생한다는 근거가 제시되고 있다.<sup>9)</sup> 또한 어린 연령일수록 바이러스의 지속적인 배출이 빈번하게 일어날 수 있고,<sup>8)</sup> ADV는 특히 지속적인 배출이 가능하다.<sup>32)</sup> 따라서 연령 및 기저 질환에 대한 보정이 필요할 것으로 생각되었으며 변수를 보정하여 시행한 다변량 로지스틱 회귀분석에서 중복감염의 위험도는 3.28배를 보였다.

다른 연구에서 밝혀진 바처럼 본 연구에서도 3개월 미만의 영아, 남아, 37주 미만의 미숙아, 만성 심폐 질환이 중증 세기관지염의 위험인자로 유의하였다. 어린 연령군에서 중증 세기관지염의 발병률이 높은 것은 기도의 내경이 작아 기도 저항이 증가하며 급성 염증 반응으로 인한 기도폐쇄에 더 민감한 것 등과 관련이 있을 거라 추측된다.<sup>35)</sup> 남아가 여아에 비해 폐실질의 성장에 대한 기도의 성장이 늦고, 남아에서 폐실질에 대한 기도가 상대적으로 좁아서 하기도 감염

이 더 갖고 심한 증세를 보이는 것으로 제시 되어있다.<sup>14,15)</sup> 미숙아에서 중증 세기관지염이 흔히 발생하는 이유는 폐기능 감소와 면역체계의 미숙함으로 알려졌다.<sup>36,37)</sup> 한 보고에 의하면 만성 폐 질환이 없는 37주 미만의 미숙아에서 생후 첫 1개월 동안 최대호기유량이 감소되어 있는 것 뿐만 아니라 생후 1세경까지 감소된 상태를 유지한다는 사실이 증명되었다.<sup>37)</sup> 따라서 건강한 미숙아에서도 감소된 폐기능으로 인하여 호흡기 바이러스 감염 시 기도 폐쇄가 더 심하게 발생하여<sup>21)</sup> 중증 세기관지염의 위험 요인이 될 거라 생각된다. 미숙아에서는 양적, 질적 모두에서 호중구와 보체계 기능 저하가 관찰되며, chemokine 및 cytokine 조절의 불균형으로 인하여 바이러스에 노출되기 쉬운 조건이라 알려져 있다.<sup>38)</sup> 저체중 출생아 또한 폐혈관 저항 증가 및 폐실질 발달 지연으로 인하여 중증 세기관지염의 독립적인 위험요인으로 알려졌으며 본 연구에서 같은 결과가 도출되었다.<sup>39)</sup> 만성 폐 질환에서 중증 세기관지염이 발생한다는 것은 널리 잘 알려진 사실이다. 만성 폐 질환은 대부분 미숙아들에게서 발생하며 폐표면적의 감소로 인한 가스교환 부족과 관련되며,<sup>39)</sup> 만성 심 질환의 경우 폐 혈류량 증가로 인하여 폐 조직의 손상에 민감하게 될 거라 생각한다.<sup>22)</sup>

최근 연구에 의하면 모친의 흡연이 RSV 감염 후 발생하는 세기관지염의 중증도에 영향을 끼칠 수 있다고 보고한다.<sup>13,14,18,19)</sup> Lanari 등<sup>40)</sup>은 간접 흡연이 세기관지염의 중증도를 악화시킬 수 있다고 증명했으나 본 연구에서는 간접 흡연과 중증 세기관지염의 연관성은 없는 것으로 나타났다.

아토피 가족력, 특히 모체의 천식이 있는 경우 심한 RSV 감염과 관련이 된다는 보고가 있으나<sup>15)</sup> 아토피 가족력이 중증 세기관지염을 방어한다는 보고도 있다.<sup>18,35)</sup> La Via 등<sup>41)</sup>에 의하면 천식의 가족력이 RSV 감염후에 발생한 세기관지염의 합병증이나 입원기간에 영향을 끼치지 않는다고 하였다. 6개월 미만의 영아에서 아토피피부염이 있는 경우 RSV 감염 후 세기관지염으로 입원할 위험도가 증가한다는 보고가 있다.<sup>15)</sup> 본 연구에서는 아토피 가족력 및 환자의 아토피 피부염은 세기관지염의 중증도에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 항원감작이 중증 세기관지염과 관련이 없었다는 보고가 있는 것처럼,<sup>18)</sup> 본 연구에서도 같은 결과가 도출되었다. 그러나 동물 연구에서는 항원에 미리 감작된 쥐가 중증 RSV 세기관지염이 발생한다고 알려져 있으며, 일부 연구에서는 중증 세기관지염을 앓았던 환자에서 항원감작이 발생한다고 한다.<sup>18)</sup> 본 연구에서는 대상 환자의 연령이 2세 미만으로 어리고 아직 항원 감작이 되지 않은 경우가 있을 것으로 생각되어 추적검사 및 skin prick test의 추가 검사

가 필요할 것으로 사료된다. 본 연구의 대상환아들에서 측정된 IgE level을 보면 중증 세기관지염에서 의미 있게 낮았으며 이는 연령이 어려 감작이 덜 된 거라 생각한다.

결론적으로 2세 이하의 연령에서 발생한 세기관지염에서 호흡기 바이러스 종류 및 아토피 소견, 아토피 가족력 및 간접 흡연이 중증도에 영향을 미치지 않지만, 중복 감염은 중증 세기관지염의 독립적인 위험요인으로 나타났다. 호흡기 바이러스 감염 요인뿐만 아니라 폐기능 및 면역체계와 관련된 숙주요인과의 복합적인 상호작용으로 세기관지염의 중증도가 결정된다고 생각된다. 중증 세기관지염이 질병의 경과나 예후에 영향을 미칠 수 있으므로 세기관지염의 중증도에 영향을 주는 위험요인들을 파악하는 것이 중요하다. 위험 요인에 노출된 세기관지염 환아들을 조기 발견하여 폐저항, 기도 폐쇄 등이 적게 일어나는 방향으로 일찍 치료하는 것이 중요할 것이라 생각한다.

그러나 본 연구의 경우 몇 가지 한계점이 있다. 첫째, 바이러스 검출과 알레르기 검사를 시행하였던 입원 환아만을 대상으로 하여 세기관지염으로 진단받았으나 외래치료를 하였던 환아 및 바이러스가 검출되지 않은 세기관지염 환아, 무증상의 바이러스가 검출된 환아가 대상에서 제외되었고, 둘째, 환아의 의무기록을 근거로 한 후향적 연구이므로 누락된 일부 기록이 결과에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각하며, 셋째, 중복감염의 경우 동시 감염에 의해 중증 세기관지염이 유발되었는지 아니면 연속 감염에 의해 세기관지염이 악화된 건지 명확하지 않다는 점, 넷째, 호흡기 세균 감염에 대한 검사가 이루어지지 않아 세균이 중증도에 영향을 끼칠 수 있다는 점이 고려되지 않은 점, 다섯째, RSV, PIV, IF, RV 등의 바이러스 아형별에 따른 중증도 차이 분석 및 바이러스 양 측정이 되지 않았다는 점, 여섯째, 중복감염의 경우 어느 바이러스가 중증도에 영향을 끼쳤는지 확인할 수 없다는 점 등은 본 연구에서 제한점이라 생각할 수 있겠다. 향후 이를 보완한 전향적 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

## 요 약

**목적 :** 세기관지염은 2세 이하의 영아에서 입원을 요하는 가장 흔한 호흡기 질환으로 중증도가 예후에 상당한 영향을 미친다. 최근 호흡기 바이러스 및 바이러스 중복감염, 아토피 가족력과 아토피 소견이 중증 세기관지염과 관련이 있다는 보고가 제시되고 있지만 아직 논란의 여지가 있다. 따라서 저자들은 호흡기 바이러스 및 아토피 소견이 세기관지염의 중증도에 미치는 영향을 알아보기 위해 본 연구를

시행하였다.

**방법**: 2007년 3월부터 2010년 2월까지 대구과타마병 원 소아청소년과에 상기도 감염 후 빈호흡, 흉곽 함몰, 청진 상 천명이 들리는 경우 중 적어도 2가지 이상을 주소로 입원한 2세 이하의 세기관지염 환아에서 비인두 흡입으로 얻은 검체로 12종 바이러스를 포함한 다중 역전사 중합연쇄반응법을 이용하여 1종 이상의 바이러스가 검출되고 아토피 검사를 시행한 418례를 대상으로 하였다. 대상자를 호흡 수, 천명 정도, 청색증 유무, 호흡 부근의 사용 정도에 따라 경증 및 중등도 군과 중증 군으로 구분하여 두 군에서 바이러스 종류 및 아토피 소견 등을 비교하였다.

**결과**: 총 418례의 세기관지염 환아 중 중증 환아는 40례(9.6%)였으며, 3개월 이하의 어린 영아와 남아에서 중증 환아의 빈도가 각각 의미 있게 높았으며 재태 기간 37주 미만아, 그리고 만성 폐 질환 및 선천성 심장 질환이 있는 경우 중증 환아의 빈도가 각각 의미 있게 높았다. 2종 이상의 중복 감염은 53례(12.7%)였고, RSV와 RV의 중복 감염이 가장 높은 빈도로 나타났다. 호흡기 바이러스 종류에 따른 중증도 차이는 없었으나 중복 감염은 세기관지염의 중증도에 영향을 끼치는 것으로 나타났다. 환아의 아토피피부염 및 아토피 가족력, 혈청 IgE 증가 및 간접 흡연은 중증도에 영향을 미치지 않았다.

**결론**: 중증 세기관지염의 위험인자로 3개월 미만의 영아, 남아, 재태 기간 37주 미만아, 만성 심폐 질환이 있는 경우, 호흡기 바이러스 중복감염이 유의하였다. 중증도가 반복성 천명이나 소아 천식 등 예후와 상당한 관련이 있는 것으로 되어 있어 이들 고위험 환아들을 조기 발견하여 일찍 치료하는 것이 중요할 것이라 생각한다. 그러나 본 연구는 입원 환아만을 대상으로 한 후향적 연구이므로 향후 이를 보완한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsofia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1285-9.
2. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children—a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:39-45.
3. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A, Forget C, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One* 2009;4:e4596.
4. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:213-7.
5. Deng Yu, Chen Jiehua, Bai Hua, Wang Lijia, Liu Wei, Yang Xiqiang, et al. The severity of bronchiolitis is not dependent on the co-infection of RSV with other respiratory viruses. *J Pediatr Infect Dis* 2010;5:255-61.
6. Bueno FU, Piva JP, Garcia PC, Lago PM, Einloft PR. Outcome and characteristics of infants with acute viral bronchiolitis submitted to mechanical ventilation in a Brazilian pediatric intensive care. *Rev Bras Ter Intensiva* 2009;21:174-82.
7. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:372-5.
8. 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.
9. Drews AL, Atmar RL, Glezen WP, Baxter BD, Piedra PA, Greenberg SB. Dual respiratory virus infections. *Clin Infect Dis* 1997;25:1421-9.
10. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191:382-6.
11. Portnoy B, Eckert HL, Hanes B, Salvatore MA. Multiple respiratory virus infections in hospitalized children. *Am J Epidemiol* 1965;82:262-72.
12. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Koskenvuo M, Ruuskanen O. Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *J Med Virol* 2004;72:695-9.
13. Al-Shehri MA, Sadeq A, Quli K. Bronchiolitis in Abha, Southwest Saudi Arabia: viral etiology and predictors for hospital admission. *West Afr*

- J Med 2005;24:299-304.
14. Damore D, Mansbach JM, Clark S, Ramundo M, Camargo CA Jr. Prospective multicenter bronchiolitis study: predicting intensive care unit admissions. *Acad Emerg Med* 2008;15:887-94.
  15. Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EA, Jensen H, Nielsen J, Benn CS, et al. Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics* 2006;118:e1360-8.
  16. Miller EK, Williams JV, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, et al. Host and viral factors associated with severity of human rhinovirus-associated infant respiratory tract illness. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:883-91.
  17. Simoes EA, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(2 Suppl):S13-8.
  18. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics* 2005;115:e7-14.
  19. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Wu P, et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics* 2007;119:1104-12.
  20. Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, Keness Y, Wolf D, Amirav I, et al. Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:e7-e10.
  21. Broughton S, Bhat R, Roberts A, Zuckerman M, Rafferty G, Greenough A. Diminished lung function, RSV infection, and respiratory morbidity in prematurely born infants. *Arch Dis Child* 2006;91:26-30.
  22. Saleh Zaid Al-Muhsen. Clinical profile of Respiratory Syncytial Virus (RSV) bronchiolitis in the intensive care unit at a TertiaryCareHospital. *Curr Pediatr Res* 2010;14:75-80.
  23. El Saleeby CM, Li R, Somes GW, Dahmer MK, Quasney MW, DeVincenzo JP. Surfactant protein A2 polymorphisms and disease severity in a respiratory syncytial virus-infected population. *J Pediatr* 2010;156:409-14.
  24. Grimwood K, Cohet C, Rich FJ, Cheng S, Wood C, Redshaw N, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis hospital admission in New Zealand. *Epidemiol Infect* 2008;136:1333-41.
  25. Castro M, Schweiger T, Yin-Declue H, Ramakumar TP, Christie C, Zheng J, et al. Cytokine response after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:726-33.e3.
  26. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980;92:44-7.
  27. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
  28. Lee HB, Park KC, Yang S, Kim YJ, Oh JW, Moon SJ, et al. A study of serum total and house dust mite-specific IgE, and ECP levels in healthy Korean children under 7 years of age. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 1999;9:157-66.
  29. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TA, Patrie J, McLaughlin AP, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:239-47.
  30. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28.
  31. 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 (Korea)* 2007;17:344-53.
  32. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009;98:123-6.
  33. Garcia CG, Bhoire R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 2010;126:e1453-60.
  34. Louie JK, Roy-Burman A, Guardia-Labar L,

- Boston EJ, Kiang D, Padilla T, et al. Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009 ;28:337-9.
35. Nascimento MS, Souza AV, Ferreira AV, Rodrigues JC, Abramovici S, Silva Filho LV. High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:1133-7.
36. Friedrich L, Stein RT, Pitrez PM, Corso AL, Jones MH. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:442-7.
37. Hoo AF, Dezateux C, Henschen M, Costeloe K, Stocks J. Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr* 2002; 141:652-8.
38. Weisman LE. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(2 Suppl):S33-7.
39. Semple MG, Dankert HM, Ebrahimi B, Correia JB, Booth JA, Stewart JP, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants is associated with reduced airway interferon gamma and substance P. *PLoS One* 2007;2: e1038.
40. Lanari M, Giovannini M, Giuffre L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, et al. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2002;33: 458-65.
41. La Via WV, Grant SW, Stutman HR, Marks MI. Clinical profile of pediatric patients hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Clin Pediatr (Phila)* 1993;32:450-4.
42. Tal A, Bavliski C, Yohai D, Bearman JE, Goro-discher R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983;71:13-8.