AARD
Allergy Asthma Respir Dis 6(1):47-53, January 2018 https://doi.org/10.4168/aard.2018.6.1.47
pISSN: 2288-0402
eISSN: 2288-0410
ORIGINAL ARTICLE

급성모세기관지염의 원인 바이러스에 따른 중증도 차이

이수진, 박상규, 김지현, 조성민
동국대학교 일산병원 소아청소년과

Bronchiolitis severity according to the infected viruses

Su Jin Lee, Sang Kyu Park, Ji Hyun Kim, Sung Min Cho
Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Purpose: The aim of this study was to evaluate the severity of disease in children with acute bronchiolitis according to the type of infected virus.
Methods: From November 2007 to May 2015, 768 patients under 2 years of age who underwent real time-polymerase chain reaction of nasopharyngeal aspirates admitted to the Department of Pediatrics of Dongguk University Ilsan Hospital for acute bronchiolitis were enrolled. Severe bronchiolitis was defined as presence of one or more kinds among tachypnea, chest retraction, needs of O_2 inhalation or ventilator care.
Results: The severity of bronchiolitis was increased with shorter fever duration ($P<0.001$) and previous wheezing episodes ($P=0.005$). In the case of single infection, respiratory syncytial virus (RSV) A only increased the severity of acute bronchiolitis ($P=0.012$). However, the severity of illness decreased when RSV A coinfected with adenovirus ($P=0.034$), human rhinovirus ($P=0.038$), or human coronavirus NL63 ($P=0.042$). On the other hand, when human rhinovirus was coinfected with enterovirus ($P=0.013$) or parainfluenza 3 ($P=0.019$), the severity was increased. When human metapneumovirus coinfected with human bocavirus, the severity was increased ($P=0.038$).
Conclusion: Acute bronchiolitis was associated with increased severity only when RSV A infected solely, but several viruses increased or decreased the severity when coinfection occurred. Therefore, it may be helpful in predicting the course of the acute bronchiolitis according to the affected virus. (*Allergy Asthma Respir Dis 2018;6:47-53*)

Keywords: Bronchiolitis, Infant, Respiratory syncytial virus, Severity

서 론

세기관지염은 세기관지와 같은 하부호흡기의 감염질환으로 영아와 어린 소아가 입원하게 되는 흔한 원인 중 하나이다.[1] 세기관지염은 주로 생후 2세 이전의 영아에서 주로 발생하며, 콧물, 기침 등의 상기도 감염 증상과 함께 천명음이나 나음 등의 하부기도 감염 징후를 나타내는데,[2,3] 가벼운 증상이나 징후를 보이는 경우부터 식욕 저하, 기면, 빈호흡, 비익확장, 심한 흉골함몰, 저산소혈증($SpO_2<95\%$)을 보이는 경우까지 다양한 정도의 차이를 보인다.[4-7] 주로 바이러스에 의해서 감염이 되는데, 바이러스가 직접 말단 기관지의 상피세포를 손상시키거나 염증반응으로 인한 상피세포의 부종, 과도한 점액 등이 작은 직경의 기도에 폐색을 유발하고 급기야는 무기폐를 일으키게 된다.[6-8]

중증 세기관지염은 빈호흡, 비익확장, 흉골함몰 등의 호흡노력이 증가하는 경우, 저산소혈증, 무호흡, 급성호흡부전이 보일 경우로 정의한다.[9,10]

이러한 중증 세기관지염의 경우 호흡부전으로 인공 환기를 시행하게 되거나 심하면 사망하는 경우도 발생할 수 있다.[6] 그러므로 중증 세기관지염의 경우 집중 치료실에 입원하거나 (전신) 스테로이드 투여, 산소흡인, 가온 가습 고유량 비강 캐뉼라(heated humidified high-flow nasal cannula)요법, 지속적 양압 환기법(continuous positive airway pressure), 기도 삽관 등과 같은 치료와 집중적인 감시와 대비가 요구된다.[2,4,6]

세기관지염의 원인 바이러스로는 respiratory syncytial virus

Correspondence to: Ji Hyun Kim https://orcid.org/0000-0001-8493-2881
Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea
Tel: +82-31-961-7190, Fax: +82-31-961-7188, E-mail: eogurdl@gmail.com
Received: March 10, 2017 **Revised:** October 24, 2017 **Accepted:** October 24, 2017

© 2018 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

(RSV), human rhinovirus (hRV), parainfluenza virus (PIV), human metapneumovirus (hMPV), enterovirus (ETV), influenza virus (Flu), adenovirus (ADV), human coronavirus (hCoV), human bocavirus (hBoV) 등이 있다.[2,3,6,11]

감염된 바이러스의 종류에 따라 하부호흡기감염의 중증도가 달라지는가에 대한 연구들이 있어 왔는데, 증상이 없는 대조군과 비교하였을 때 호흡기 증상이 있는 질환군에서 hMPV, RSV의 감염 빈도가 높으며, hBoV는 다른 바이러스와 중복 감염(coinfection)되었을 때 중증도가 증가한다고 하였다.[12] 다른 연구에서는 바이러스 종류나 중복 감염 여부는 중증도와 관련이 없으나 RSV의 유전체의 양(genomic load)이 많을 때 입원 기간과 산소 또는 인공환기기의 사용 빈도가 증가한다고 보고하였다.[4]

이 연구는 위의 연구를 토대로 중증 세기관지염의 발생과 관련된 일반적인 인자와 함께 이환된 바이러스 종류에 따라 세기관지염의 중등도 차이가 있는지를 확인하고자 하였다.[6,8,10]

대상 및 방법

1. 대상

2007년 11월부터 2015년 5월까지 급성 세기관지염으로 동국대학교 일산병원 소아청소년과에 입원한 환자 중 비인두 흡인물을 채취하여 중합효소연쇄반응(real time-polymerase chain reaction, RT-PCR)검사를 실시한 2세 미만의 소아 768명을 대상으로 하였다. 세기관지염은 상기도 감염 증상과 천명음 등 하부기도감염 징후가 동반된 임상적 증후군으로 정의하였다.

급성세기관지염과 관련된 일반적 사항에 대해서는 병력청취를 통해 형제 유무, 알레르기비염과 같은 알레르기질환의 가족력 여부, 이전에 천명음을 동반한 호흡기감염 병력(wheezing episode) 여부를 확인하였다. 이때, 알레르기질환의 가족력은 부모 중에 한 명이라도 있는 경우로 정하였다.

중증 세기관지염은 환자가 빈호흡, 흉골함몰, 산소흡인 치료, 기계적 환기를 시행했는지 확인하여 이 중 한 가지라도 해당이 되는 경우로 정의하였다. 빈호흡은 0–6개월 소아의 경우 70회/분 이상일 때, 6개월 이상의 소아의 경우 40회/분 이상일 때로 정의하였다. 산소흡인 치료는 산소포화도(O_2 saturation)가 95% 미만이거나 호흡곤란, 빈호흡, 청색증을 보이는 환아를 대상으로, 비강 캐뉼라, 단순 마스크, 벤투리 마스크 등을 통해서 저유량(low flow)뿐 아니라 고유량(high flow) 산소 공급을 받은 경우로 정의하였다.

2. 바이러스검사 방법

1) 검체의 채취와 보관

모든 검체는 표준 프로토콜에 따라서 의사가 대상 소아들의 비인두에 universal transport medium에 동봉된 비인두 면봉을 이용하여 채취하였고, 바로 검사가 시행되지 못한 경우 검체들은 72시간까지 냉장 보관(2°–8°C)하였다.

2) 바이러스의 진단

검체에 RV (respiratory virus) 16 IC (internal control) 10 μL를 넣은 후 Ribo_spin vRD (Viral RNA/DNA Extraction Kit, GeneAll, Seoul, Korea)를 이용하여 핵산 추출을 한 후, SEEPREP12 Viral NA Kit (NorDiag ASA, Oslo, Norway)를 이용하여 시료를 정제하였다. Reverse transcription은 cDNA Synthesis Automix (Seegene, Seoul, Korea)를 이용하여 검사하였다. 마지막으로 CFX96 Real-time PCR System (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)을 이용한 데이터 분석으로 바이러스를 동정하였다.[13-16] RSV (A/B), hRV, Flu (A/B), ADV, hMPV, PIV (1/2/3/4), hCoV (229E/NL63/OC43), ETV, hBoV 등 총 16가지 바이러스에 대한 정성 검사 및 정량 검사로 진행되었다.

3. 통계 분석

통계 분석은 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 비연속 변수에 대한 비교 분석은 chi-square test, Fisher exact test를 이용하였고, 연속 변수에 대한 비교 분석 중 일반사항 비교는 Student *t*-test를 이용하였다.

연속 변수는 평균 ± 표준편차, 비연속 변수는 빈도(%)로 기술하였다. 유의수준 $P < 0.05$ 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 소아의 특징

연구에 포함된 대상자는 총 768명으로 남아가 481명(62.6%), 여아가 287명(37.4%)이었다. 연령은 12개월 미만이 583명(75.9%)으로 가장 많았고 1세 이상 2세 미만은 185명(24.1%)으로 나타났고, 형제가 있는 경우가 440명(57.3%), 형제가 없는 경우는 328명(42.7%)으로 나타났다.

평균 입원 기간은 5.74일로 4일간 입원한 환아가 188명(24.5%)으로 가장 높은 비율을 보였고, 5일 169명(22.0%), 6일 132명(17.2%), 8일 이상 입원한 경우는 125명(16.3%)이었다. 기계적 환기 치료가 필요했던 환아는 62명(8.1%)이었다. 발열 기간은 입원하기 전부터, 또는 입원 기간 동안 발열 징후가 동반된 경우로 정의하였는데, 발열 징후가 없었던 환아가 343명(44.7%)으로 가장 높은 비율이었고, 1일 94명(12.2%), 2일간의 발열이 있었던 환아는 86명(11.2%) 순서를 보였다(Table 1).

2. 중증도에 영향을 미치는 일반적인 요인

급성세기관지염을 중증도에 따라 중증군(n=499명)과 경증 및 중증도(nonsevere)군(n=269명)으로 나누었을 때 중증군에서 남아(64.3%)의 빈도가 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(*P*=0.185). 중증군의 평균 나이는 2.62개월로 경증 및 중증도군(평균 3.39개월)에 비해 어렸으나 통계적으로 유의하지 않았다(*P*=0.054). 중증군의 평균 입원 기간은 6.35일로 더 길었고(*P*<0.001), 발열 기간은 평균 1.6일로 더 짧게 나타났다(*P*<0.001). 중증군에서 형제가 있는 경우가 많았으나(57.9%) 통계적으로 유의하지 않았다(*P*=0.634). 이전 천명음을 동반한 호흡기감염을 보였던 환자에서(16.6%) 유의하게 중증 세기관지염의 빈도가 높았다(*P*=0.005) (Table 2).

Table 1. Clinical characteristics of hospitalized children with acute bronchiolitis

Characteristic	Number (%)
Sex	
Female	287 (37.4)
Male	481 (62.6)
Age (yr)	
≤1	583 (75.9)
>1, <2	185 (24.1)
Hospitalization period (day)	
<3	96 (12.5)
4	188 (24.5)
5	169 (22)
6	132 (17.2)
7	58 (7.6)
≥8	125 (16.3)
Fever (day)	
None	343 (44.7)
1	94 (12.2)
2	86 (11.2)
≥3	245 (31.8)
Ventilator care, yes	62 (8.1)
Siblings, yes	440 (57.3)

3. 감염된 바이러스의 빈도

중복 감염을 포함하여 세기관지염으로 입원한 환자들의 원인 바

Table 2. Clinical characteristics of hospitalized children with acute bronchiolitis analyzed according to disease severity

Characteristic	Nonsevere (n=269)	Severe (n=499)	*P*-value
Age (mo)*	3.39	2.62	0.054
Hospitalization period (day)*	4.2	6.35	<0.001
Fever (day)*	2.20	1.60	<0.001
ICU hospitalization (day)*	0	0.05	0.001
CRP (mg/dL)*	1.05	1.20	0.261
Lymphocyte (%)*	55.99	52.94	0.006
Male sex†	160 (59.5)	321 (64.3)	0.185
Siblings, yes†	151 (56.1)	289 (57.9)	0.634
Previous wheezing episode†	25 (9.3)	83 (16.6)	0.005
Allergic disease family history†	2 (0.7)	8 (1.6)	0.316
Previous admission history†	53 (19.7)	145 (29.1)	0.005

Values are presented as mean or number (%). CRP: normal range, 0–0.5 mg/dL; lymphocyte: normal range, 20%–50%.
ICU, intensive care unit; CRP, C-reactive protein.
*Student *t*-test. †Chi-square test.

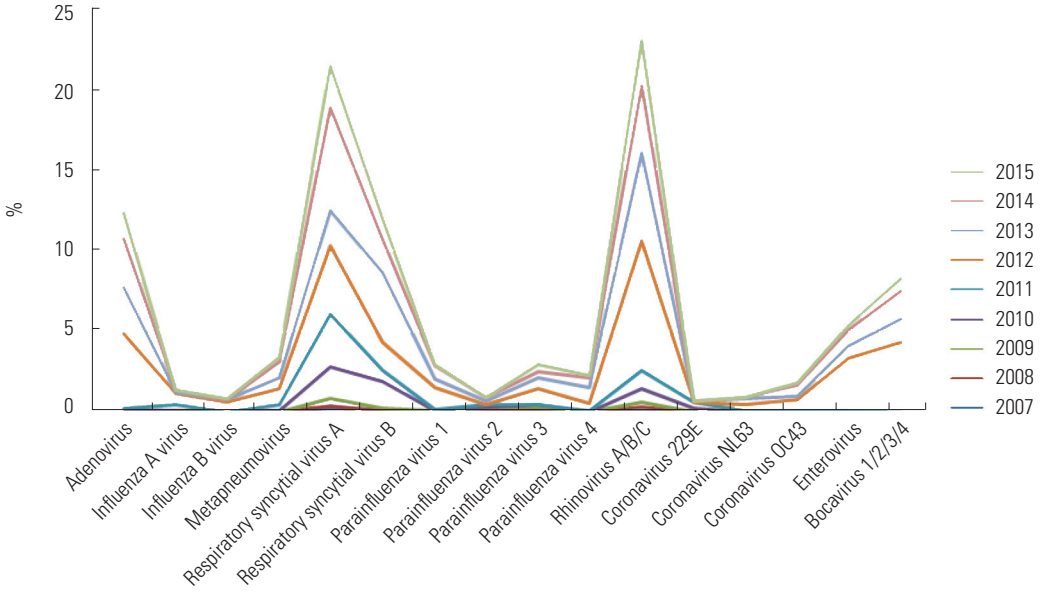

Fig. 1. Year-round change of acute bronchiolitis with 16 respiratory viruses isolated for 768 hospitalized children.

이러스로 RSV (A & B, n=380)와 hRV (n=257)의 빈도가 월등하게 높았고 다음으로 ADV (n=139), hBoV (n=99) 순이었다(Fig. 1).

4. 단독 감염과 중복 감염의 빈도

단독 감염(n=291명)인 경우 RSV A (n=95, 37.7%), RSV B (n=57, 40.7%), hRV (n=53, 20.6%)의 순서로 빈도가 높았다. 16가지 바이러스가 모두 단독 감염보다 중복 감염이 많았다(Table 3).

나이를 구분하여 단독 감염과 중복 감염의 차이를 있는지 보았을 때, 1세 미만 영아에서 hCoV 3가지 유형 중 hCoV 229E에 의한 단일 감염으로 세기관지염을 일으키지 않았고, 1세 이상 2세 미만의 소아에서도 hCoV (229E, NL63, OC43의 3가지 형태)는 단일 감염에 의한 세기관지염을 일으키지 않았다(data not shown).

Table 3. The ratio of single infection to coinfection of respiratory viruses isolated for 768 hospitalized children with acute bronchiolitis

Variable	Total (n)	Single infection, n (%)	Coinfection, n (%)
Adenovirus	139	16 (10.5)	123 (88.5)
Influenza A virus	16	6 (37.5)	10 (62.5)
Influenza B virus	9	3 (33.3)	6 (66.7)
Metapneumovirus	40	13 (32.5)	27 (67.5)
Respiratory syncytial virus A	252	95 (37.7)	157 (62.3)
Respiratory syncytial virus B	140	57 (40.7)	83 (59.3)
Parainfluenza 1	35	10 (28.6)	25 (71.4)
Parainfluenza 2	10	3 (30.4)	7 (70.0)
Parainfluenza 3	33	7 (21.2)	26 (78.8)
Parainfluenza 4	27	9 (33.3)	18 (66.7)
Human rhinovirus	257	53 (20.6)	204 (79.4)
Corona 229E virus	8	0 (0)	8 (100)
Corona NL63 virus	11	3 (27.3)	8 (72.3)
Corona OC43 virus	22	2 (9.1)	20 (90.9)
Enterovirus	60	2 (3.3)	58 (96.7)
Human bocavirus	96	12 (12.5)	84 (87.5)

5. 원인 바이러스에 따른 중증도의 차이

이환된 바이러스의 종류에 따른 세기관지염의 중증도 차이를 단독 감염과 중복 감염으로 나눠서 확인하였다. 단독 감염 중에서는 RSV A 감염만이 심한 세기관지염과 관련이 있었다(P=0.012).

각각의 바이러스가 중복 감염되었을 때 세기관지염의 중증도와의 관련성을 본 분석 결과를 보면, RSV A의 경우에는 ADV (P=0.034), hRV (P=0.038), hCoV NL63 (P=0.042)과 중복 감염되었을 때 오히려 중증도가 감소하였다. 또한, hRV는 ETV (P=0.013), PIV3 (P=0.019)와 중복 감염되었을 때 중증도가 증가하였다. hMPV는 hBoV와 중복 감염되었을 때 중증도가 증가한다(P=0.038) (Table 4).

고 찰

세기관지염은 2세 이전의 영아에서 주로 발생하며, 영아 입원의 가장 흔한 원인이다.[1,2] 사회 경제의 발전이 두드러지면서 환자 수가

Table 4. Correlation of severity with coinfected viruses for 768 hospitalized children with acute bronchiolitis*

Infection	Coinfected viruses						
	ADV (n=139)	hMPV (n=96)	RSV A (n=252)	RSV B (n=140)	hRV (n=257)	ETV (n=60)	hBoV (n=96)
ADV	-	0.239 (0.137)	−0.133 (0.034)†	0.046 (0.589)	−0.002 (0.975)	0.092 (0.484)	0.012 (0.907)
Flu A	0.103 (0.226)	-	0.106 (0.094)	0.053 (0.532)	0.117 (0.061)	0.066 (0.614)	0.134 (0.195)
Flu B	−0.100 (0.239)	-	−0.074 (0.245)	-	−0.085 (0.175)	-	−0.106 (0.306)
hMPV	−0.004 (0.960)	-	0.005 (0.940)	-	−0.081 (0.194)	0.053 (0.688)	0.092 (0.373)
RSV A	−0.051 (0.550)	0.106 (0.516)		−0.057 (0.500)	−0.042 (0.503)	0.073 (0.577)	−0.027 (0.794)
RSV B	0.115 (0.176)	-	−0.050 (0.432)	-	0.077 (0.216)	−0.066 (0.615)	−0.069 (0.507)
hRV	0.015 (0.863)	0.189 (0.242)	−0.131 (0.038)†	0.011 (0.897)		0.195 (0.135)	0.190 (0.064)
PIV 1	−0.098 (0.252)	-	−0.082 (0.197)	-	0.055 (0.378)	0.099 (0.452)	0.085 (0.411)
PIV 2	0.127 (0.136)	-	−0.023 (0.718)	-	0.093 (0.136)	0.172 (0.189)	0.160 (0.118)
PIV 3	−0.070 (0.415)	0.280 (0.080)	−0.023 (0.718)	-	0.146 (0.019)‡	0.152 (0.246)	0.053 (0.609)
PIV 4	−0.057 (0.512)	-	0.015 (0.840)	0.068 (0.481)	0.016 (0.809)	−0.029 (0.826)	−0.114 (0.268)
ETV	0.132 (0.124)	0.271 (0.115)	0.121 (0.106)	−0.010 (0.920)	0.164 (0.013)‡	-	0.170 (0.097)
hCoV 229E	-	-	−0.031 (0.627)	-	−0.031 (0.624)	−0.149 (0.257)	-
hCoV NL63	−0.144 (0.093)	−0.136 (0.437)	−0.152 (0.042)†	-	−0.002 (0.981)	-	-
hCoV OC43	−0.047 (0.587)	-	−0.024 (0.700)	−0.039 (0.651)	0.062 (0.322)	-	−0.106 (0.306)
hBoV	−0.073 (0.397)	0.351 (0.038)‡	−0.034 (0.651)	0.078 (0.418)	0.063 (0.344)	0.035 (0.792)	-

ADV, adenovirus; hMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus; hRV, human rhinovirus; ETV, enterovirus; hBoV, human bocavirus; Flu, influenza virus; PIV, parainfluenza virus; hCoV, human coronavirus.
*Spearman correlation analysis and then chi-square test. †Negative correlation (reduced severity). ‡Positive correlation (elevated severity).

많이 증가하는데 이는 놀이방 등의 집단 시설을 이용하는 경우가 많아지고, 미숙아의 생존율이 높아진 데에 기인한다.[2,3] 세기관지염은 콧물, 기침 등의 상기도감염 증상과 천명음이나 나음 등의 하부기도감염 징후를 나타내며,[2,3] 가벼운 증상이나 징후를 보이는 경우부터 식욕 저하, 기면, 빈호흡, 비익 확장, 심한 흉골함몰, 저산소혈증을 보이는 경우까지 다양한 정도의 차이를 보인다.[5,7,8,10]

중증 세기관지염 환아는 악화 시 호흡 부전에 이를 수 있고,[7,8,11,17] 질환이 호전된 후에도 삶의 질이 감소한다.[18] 세기관지염의 원인 바이러스 중에서[2,3,6] RSV가 세기관지염의 중등도를 증가시키는 것은 이미 알려져 있는 바이다.[6,11] 그러나 위의 결과들은 RSV 단독 감염일 때의 결과이다. 이전의 연구를 살펴보면 호흡기감염 환아에서 단독 감염보다는 중복 감염이 증가하고 있고,[4,6] 원인이 되는 바이러스들의 단독 감염보다 중복 감염이 급성세기관지염의 중등도를 증가시킨다고 보고하여 일관성이 없었다.[19]

이 연구는 실시간 RT-PCR 방법을 시행하여, 검출된 바이러스가 세기관지염의 중증도에 어떤 영향을 주는지와 중복 감염 시 세기관지염의 중증도에 어떤 영향을 미치는지를 확인하였다. 이를 통하여 원인 바이러스의 종류에 따라 세기관지염의 경과를 예측할 수 있으면 중환자실 입원 기간의 단축과 질병의 호전 후 삶의 질 향상에 도움이 될 수 있을 것으로 생각하였다.

중증 세기관지염의 발생과 관련이 있는 일반적인 인자를 살펴보면 발열 기간이 짧을수록 세기관지염의 중증도가 증가하였다($P<0.001$). 세기관지염의 경우 폐렴처럼 폐실질까지 염증이 있는 경우 외에는 대체로 발열을 동반하지 않는 것으로 알려져 있는데[2] 이번 연구 결과를 통해 발열이 동반된 폐실질의 염증이 세기관지염의 중증도와 관계가 있는 것은 아니라고 추정해 볼 수 있다. 중증군의 평균 나이는 2.62개월로 경증 및 중증도군의 3.39개월보다 조금 더 어렸지만 통계적으로 유의하지 않았다. 이는 세기관지염이 주로 1세 미만의 영아에서 발생하며,[1,2] 두 군 모두 1세 미만으로 수치상 큰 차이가 없기 때문으로 생각한다.

이 연구의 결과 중 이전에 천명음을 동반한 호흡기감염 병력이 있는 전체 환자군에서 세기관지염의 중증도가 유의하게 증가하였는데($P=0.005$), 이는 세기관지염이 천식과 소인적 관계일 수 있다는 이전의 연구들을 뒷받침하는 결과였다.[2,20] 국내의 연구에서 hRV 감염의 경우 천식의 악화와 관련이 있음을 보고하였는데,[20] 이번 연구에서는 이전에 천명음을 동반한 호흡기감염 병력이 있거나 천식, 알레르기비염을 진단받은 적이 있는 환자가 hRV에 감염된 경우 세기관지염의 중증도가 증가하지 않았다($P=0.817$). 이는 천명음 병력을 보호자로부터 병력청취를 통해 확인한 내용이라 제한점이 있는 것으로 생각한다. 그리고 이전 천명음 병력이 있었던 환아가 116명, 알레르기비염 가족력 10명, 천식 과거력이 있는 환자 1명으로 확인되어 각각의 인자들이 세기관지염의 중증도에 영향을 미치는지를 확인하기에는 개별 환자군의 수가 적어서 좀 더 많은 환자군을 대상으로 확인이 필요하겠다.

이 연구에서는 RT-PCR을 통해 세기관지염의 원인 바이러스를 검사했는데, 이 연구에서 시행된 RT-PCR은 반정량검사(+-+++ 으로 표현)로 정확한 바이러스 양을 확인할 수는 없었다. 검출된 바이러스의 양(viral load)에 따라 중증도가 증가한다고 했던 이전 연구와[4,19] 다르게 본원에서 시행한 바이러스 정량 검사 결과로는 세기관지염의 중증도가 유의하게 증가하지 않는 것으로 나타났다($P=0.089$). 따라서 향후에는 바이러스 양을 측정하는 정량 검사를 이용하여 중복 감염 시 세기관지염의 중증도에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구가 필요하겠다.

세기관지염을 일으키는 원인 바이러스로는 RSV (50.1%)가 가장 흔하고 이는 이전의 연구 결과와 일치하였다.[6,13,21,22] 특히 RSV 중 RSV A (32.8%)가 RSV B (18.2%)보다 빈도가 높았는데 이는 국내 연구와 일치하는 결과였다.[5]

급성호흡기감염에서 단일 감염과 중복 감염의 빈도에 대한 이전 연구들은 통일된 결과를 보이고 있진 않았는데,[12,23] 이 연구에서는 단일 감염보다 중복 감염된 경우가 많았다(Table 3). 이러한 동시 감염은 4세 이하의 어린 소아와 입원한 경우 많이 나타나는 것으로 알려져 있는데,[24] 어린 소아는 면역학적으로 미숙하여 잦은 빈도의 호흡기 감염을 앓고, 바이러스 흘림(sheeding)이 오래 지속되는 경우가 흔하여 잔여 바이러스가 지속되어 검출될 수 있을 것으로 생각한다. 단독 감염된 경우만 분리하여 분석했을 때 RSV A, RSV B, hRV의 순서를 보였다. hBoV는 2세 미만의 소아에서는 세기관지염의 단독 감염을 일으켰다는 연구와[13] 달리 이 연구에서는 hBoV가 단독 감염(12.5%)보다 중복감염의 빈도(87.5%)가 높았다(Table 3).

나이에 따라 단독 감염과 중복 감염되는 바이러스에 차이가 있는지 보았던 분석에서는 1세 미만의 영아에서는 hCoV 229E는 단일 감염으로 세기관지염을 일으키지 않았고, 1세 이상 2세 미만의 소아에서는 hCoV (229E, NL63, OC43의 3가지 형태), ETV가 단일 감염으로 세기관지염을 일으키지 않았다. Flu B는 1세 이상 2세 미만의 소아에서 세기관지염을 일으키지 않는 것으로 나타났으나, 이러한 결과들은 hCoV, Flu B에 감염된 n 수가 적어 임상적 의미는 분명치 않다.

세기관지염의 중증도가 원인 바이러스와 관계가 있는가에 대한 연구는 아직 통일된 결과를 보이고 있지는 않은 듯하다. 증상이 없는 대조군과 비교하였을 때 질환군에서 hMPV, RSV의 단일 감염 빈도가 높으나 hBoV는 중복 감염이 되었을 때 중증도가 증가한다고 하였다.[12,23] RSV의 경우 소아 급성 호흡기 감염에서 다른 바이러스들과 중복 감염이 되었을 때 질환의 중등도를 증가시키고,[25,26] 호흡기바이러스의 중복 감염이 급성하부호흡기감염의 중등도를 증가시킨다고 하는 연구도 있다.[27] 반면 소아의 호흡기질환에서 단독 감염이 중복 감염보다 산소 치료를 요구하는 경우가 많았고, 입원 기간, 중환자실 입원 치료 기간이 길어지는 것을 보아 중복 감염 여

부는 질환의 중증도와 상관관계가 없다거나,[23,28] RSV는 중복 감염되는 경우가 많지만 질환의 중증도에는 영향을 미치지 않는다고 하였다.[29]

이번 연구에서 각각의 바이러스가 세기관지염의 중증도에 어떻게 영향을 미치는지를 분석했을 때 단독 감염에서는 RSV A만이 세기관지염의 중증도와 관계가 있는 것으로 나타났다($P<0.001$). RSV가 interferon-γ 등과 같은 염증성 사이토카인 생성과 세포성 면역을 자극하고, 이렇게 RSV에 의해 생성된 염증 매개 세포의 부적절한 생성이 결국 RSV 관련 천식과 과민 반응(천명음 병력, 아토피성 피부염 등)을 유발할 수 있다.[30,31] 특히 RSV A의 경우 B에 비해 우점종으로 알려져 있어 이러한 RSV의 특성이 단독 감염만으로도 세기관지염의 중증도를 증가시키는 것이 아닌가 생각한다.[31] 한편 RSV A는 ADV ($P=0.034$), hRV ($P=0.038$), hCoV NL63 ($P=0.042$)과 중복 감염 되었을 때 통계적으로 유의하게 중증도가 감소하였다(Table 4). 이를 통해 같은 RSV A지만 중복 감염된 바이러스의 종류에 따라 중증도가 달라질 수 있음을 알 수 있다. 높은 바이러스 밀도에서 경쟁을 하는 바이러스가 있을 경우 어느 바이러스는 집락(colony)의 약화를 초래할 수 있다고 보고가 있는데,[32] RSV A 역시 특정 바이러스와 이러한 상관관계를 가지는 것이 아닐까 생각해 볼 수 있겠다. 또한 RSV의 경우 체내에서 완전히 제거될 때까지 많은 시간이 소요되는 것으로 알려져 있어 중증도가 감소한 경우 RSV가 검출된 것이 현 감염이 아닐 가능성도 배제할 수 없다.[30]

RSV A 외의 다른 바이러스 단독 감염이 세기관지염의 중증도를 증가시키지는 않는 것으로 나타났지만 몇몇 바이러스는 중복 감염이 되었을 때 중증도를 증가시키는 것으로 확인되었다. hBoV가 hMPV와 중복 감염되었을 때 세기관지염의 중증도가 증가하였는데($P=0.038$) 이는 이전 연구와 일치하는 결과이다.[12] 또한 hRV가 ETV ($P=0.013$), PIV3 ($P=0.019$)과 중복 감염되었을 때 중증도가 증가시키는 것으로 나타났는데, 이는 다른 연구에서는 확인되지 않은 내용이었다. 이처럼 단독 감염 시에는 세기관지염의 중증도를 증가시키지 않는 바이러스들도 중복 감염된 바이러스의 종류에 따라 중증도가 변화하는 것을 확인할 수 있었다(Table 4).

hMPV가 RSV와 중복 감염되었을 때 중증도가 증가한다는 연구가 있지만,[33] 이번 연구 결과에서는 hMPV가 hBoV와 중복 감염되었을 때 중증도가 증가하고 다른 바이러스와의 중복 감염 시에는 중증도에 유의하게 영향을 미치지 않았다는 점이 이전 연구와 다르다. 이는 이 연구에서는 hMPV가 768명 중 40명으로 다른 연구에 비해 상대적으로 n 수가 적은 것이 한 가지 이유일 수 있겠다. 이처럼 특정 바이러스가 중복 감염되었을 때 일관적으로 중증도를 증가시키는 것이 아니기 때문에 이러한 결과의 해석은 주의가 필요하며 향후 바이러스 사이의 역학 관계에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

마지막으로 이번 연구에서 중증 환자군의 정의를 빈호흡, 흉골함몰, 산소흡인 치료, 기계적 환기 시행 여부의 4가지 항목 중 한가지라도 해당되는 경우로 하였는데 중증도 정도의 기준에 해당하는 가지 수를 달리하여 비교하였을 때에도 결과가 달라지지 않았다. 중증도를 각 항목별로 점수 체계화(scoring system)해서[9] 분석하면 더 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각하나, 이 연구는 후향적 연구라는 제한점이 있었다.

그럼에도 불구하고 이 연구는 급성세기관지염을 일으키는 바이러스의 상관관계에 대해서 자료를 제시함으로써, 질환의 경과를 예측하고 대비함에 있어 의미 있는 연구로 생각한다.

REFERENCES

1. Roh EJ, Won YK, Lee MH, Chung EH. Clinical characteristics of patients with acute bronchiolitis who visited 146 Emergency Department in Korea in 2012. Allergy Asthma Respir Dis 2015;3:334-40.
2. Coastes BM. Wheezing in infants:bronchiolitis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia (PA): Elsevier, 2016:2044-8.
3. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:119-26.
4. 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.
5. Kang SY, Hong CR, Kang HM, Cho EY, Lee HJ, Choi EH, et al. Clinical and epidemiological characteristics of human metapneumovirus infections, in comparison with respiratory syncytial virus A and B. Pediatr Infect Vaccine 2013;20:168-77.
6. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics 2014;134:e1474-502.
7. Park HJ, Kim JH, Chun YH, Lee SY, Kim SY, Kang JH. Clinical manifestations, management, and natural course of infants with recurrent bronchiolitis or reactive airways disease. Pediatr Infect Vaccine 2014;21:37-42.
8. Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. Am J Clin Pathol 1998;109:101-9.
9. Jeong Y, Hwang JH, Kwon JY, Shin J, Kwon JH, Han K, et al. Prediction of the severity and length of hospital stay in infants with acute bronchiolitis using the severity score. Allergy Asthma Respir Dis 2016;4:429-35.
10. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. J Infect Dis 1997;175:814-20.
11. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med 2012;166:700-6.
12. Rhedin S, Lindstrand A, Rotzén-Östlund M, Tolfvenstam T, Ohrmalm L, Rinder MR, et al. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. Pediatrics 2014;133:e538-45.
13. 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.
14. Kim KH, Lee JH, Sun DS, Kim YB, Choi YJ, Park JS, et al. Detection and

clinical manifestations of twelve respiratory viruses in hospitalized children with acute lower respiratory tract infections: focus on human metapneumovirus, human rhinovirus and human coronavirus. Korean J Pediatr 2008;51:834-41.
15. 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.
16. Huguenin A, Moutte L, Renois F, Leveque N, Talmud D, Abely M, et al. Broad respiratory virus detection in infants hospitalized for bronchiolitis by use of a multiplex RT-PCR DNA microarray system. J Med Virol 2012;84:979-85.
17. Hasegawa K, Pate BM, Mansbach JM, Macias CG, Fisher ES, Piedra PA, et al. Risk factors for requiring intensive care among children admitted to ward with bronchiolitis. Acad Pediatr 2015;15:77-81.
18. Rolfsjord LB, Skjerven HO, Carlsen KH, Mowinckel P, Bains KE, Bakkeheim E, et al. The severity of acute bronchiolitis in infants was associated with quality of life nine months later. Acta Paediatr 2016;105:834-41.
19. Mikalsen IB, Halvorsen T, Øymar K. The outcome after severe bronchiolitis is related to gender and virus. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:391-8.
20. Kim WK. Human rhinoviruses and asthma in children. Korean J Pediatr 2010;53:129-35.
21. Rodriguez R, Ramilo O. Respiratory syncytial virus: how, why and what to do. J Infect 2014;68 Suppl 1:S115-8.
22. Boivin G, Caouette G, Frenette L, Carbonneau J, Ouakki M, De Serres G. Human respiratory syncytial virus and other viral infections in infants receiving palivizumab. J Clin Virol 2008;42:52-7.
23. 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.
24. Park JS. Acute viral lower respiratory tract infections in children. Korean J Pediatr 2009;52:269-76.
25. Harada Y, Kinoshita F, Yoshida LM, Minh le N, Suzuki M, Morimoto K, et al. Does respiratory virus coinfection increases the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? Pediatr Infect Dis J 2013;32:441-5.
26. Rodríguez DA, Rodríguez-Martínez CE, Cárdenas AC, Quilaguy IE, Mayorga LY, Falla LM, et al. Predictors of severity and mortality in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection in a tropical region. Pediatr Pulmonol 2014;49:269-76.
27. 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.
28. Brand HK, de Groot R, Galama J, Brouwer ML, Teuwen K, Hermans PW, et al. Infection with multiple viruses is not associated with increased disease severity in children with bronchiolitis. Pediatr Pulmonol 2012;47:393-400.
29. 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.
30. Mohapatra SS, Boyapalle S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. Clin Microbiol Rev 2008;21:495-504.
31. Yun HJ. Respiratory syncytial virus infection and asthma. Pediatr Allergy Respir Dis 1999;9:24-31.
32. Ojosnegros S, Beerenwinkel N, Antal T, Nowak MA, Escarmís C, Domingo E. Competition-colonization dynamics in an RNA virus. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:2108-12.
33. 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.