

바이러스성 하기도 감염 환자에서 간기능 이상과 중증도와의 연관성에 관한 연구

한림대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실*

이철희 · 신선희 · 이정원 · 성태정 · 김성구 · 이규만*

A study about the relation between elevated transaminase level and severity of viral lower respiratory tract infection in children

Chul Hee Lee, M.D., Seon Hee Shin, M.D., Jung Won Lee, M.D.
Tae Jung Sung, M.D., Sung Goo Kim, M.D. and Kyu Man Lee, M.D.*

Department of Pediatrics and Laboratory Medicine, Hallym University Medical Center, Seoul, Korea*

Purpose : Viral respiratory tract infection is most common cause for admission to hospital in children. There are many cases with elevated transaminase level in patients with viral lower respiratory tract infection (LRTI). The aim of this study was to compare indexes of disease severity such as duration of assisted ventilation, length of hospital stay and Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) score in children with viral LRTI with and without elevated transaminase levels and to determine the etiology related to elevated transaminase levels in this patients group.

Methods : Virological analysis was done from respiratory specimens obtained from patients with LRTI admitted to Kangnam Sacred Heart Hospital from Jan. 2003 to Jun. 2005. Viral diagnosis was made by isolation of viruses employing HEp-2 cell culture from nasopharyngeal aspiration. Medical records of children were reviewed retrospectively. We compared age, sex, RDAI score, Respiratory Rate (RR) score and mean duration of hospital stay between patients with elevated transaminase levels (Patient Group) and patients with normal transaminase levels (Control Group).

Results : Viruses were isolated from 181 children with LRTI. 16 cases were excluded according to criteria. 28 cases (17.0%) had elevated transaminase levels (Patient group) and 137 cases (83.0%) had normal transaminase levels (Control group). There were no significant difference in duration of fever, RR score, RDAI score, incidence of O₂ inhalation and duration of hospital stay between patient group and control group. We found 17 (60.7%) cases of RSV, 4 cases (14.3%) of parainfluenza, 4 cases (14.3%) of influenza B virus, 3 cases (10.7%) of adenovirus and 1 case (3.6%) of influenza A virus infection in patient group and 78 cases (56.9%) of RSV, 28 cases (20.4%) of parainfluenza virus, 13 cases (9.5%) of influenza A virus, 9 cases (6.6%) of influenza B virus, 6 cases (4.4%) of adenovirus and 3 cases (2.2%) of coxsackie virus infection in control group.

Conclusion : There were 28 cases (17.0%) with elevated transaminase level among patients with virus isolated LRTI. There was no relation between elevated transaminase level and severity of disease. The viral etiologies in two groups were not significantly different. There was no significant difference of age distribution between two groups. (**Korean J Pediatr Infect Dis 2007;14:47-54**)

Key Words : Lower respiratory tract infection, Transaminase, Severity score

서 론

급성 호흡기 감염은 소아에서 가장 흔한 질환이며 이중 하기도 감염은 국내 대학병원 및 수련병원에 입원하는 소아의 약 20%를 차지하는 것으로 보고되었다¹⁾. 소아의 하기도 감염은 크게 후두염, 기관기관지염, 세기관지염, 폐렴으로 구분되며, 하기도 감염의 가장 흔한 원인은 바이러스이다. 호흡기 감염을 일으키는 바이러스는 respiratory syncytial virus(RSV)가 가장 흔하며, 아데노바이러스, 파라인플루엔자바이러스, 인플루엔자 바이러스 등이다²⁾.

호흡기 바이러스 감염시에 고열과 호흡곤란, 청색증 등의 증상이 있으며 인공호흡기 치료를 요하는 경우도 있다. 그러나 이런 호흡기 증상 이외에도 발진, 구토, 설사, 황달 등의 증상을 볼 수 있으며, 검사소견상 백혈구 감소 혹은 증가, 혈소판 감소, 간기능의 이상을 볼 수 있다. 파종성 감염의 경우 케사성 간염, 췌장염, 신부전, 범발성 혈관내 응고증 등이 나타날 수 있으며 이는 면역저하자에서 더욱 흔하다³⁾.

그러나 실제 임상에서 면역적격자나 기저질환이 없는 소아에서도 간기능의 이상을 흔히 볼 수 있으며 대부분 간염이나 간의 케사를 동반하지 않고 저절로 호전되는 현상을 저자들은 많이 관찰할 수 있었다.

본 연구에서는 기저질환이 없는 과거에 건강했었던 소아가 바이러스로 인한 하기도 감염시 간기능의 이상을 동반한 경우와 그렇지 않은 경우를 비교하여 간기능 이상과 질환의 중증도와와의 연관성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 및 검체

2003년 1월부터 2005년 6월까지 급성 후두염, 급성 기관기관지염, 급성 세기관지염, 폐렴 등으로 한림대학교 강남성심병원 소아과에 입원한 환자들의 비인두 분비물을 채취하였다.

2. 방 법

1) 검체의 채취

가래관과 흡인 도관을 이용하여 대상 환자의 비강에서 비인두 흡인물을 채취하여 4℃의 냉장고에 보관하였다. 보관한 검체는 2일 이내에 배양을 하기 위한 처치를

하였다.

2) 바이러스 배양 및 간접 면역형광검사

입원 첫날 비강에서 비인두 흡인물을 채취한 후 검체를 veal infusion broth(veal infusion broth 분말 15 g, gelatin 3.0 g을 600 mL의 증류수에 녹여 멸균한 후, 항균제를 첨가하여 최종농도가 gentamicin 50 µg/mL, amphotericin B 2.5 µg/mL, penicillin 340 U/mL가 되도록 조절)가 들어 있는 튜브에 넣어 즉시 검사실로 운송하였다. 운송된 검체는 두 부분으로 나누어 한 부분은 1,500 G로 10분간 냉장 원심 분리한 후 상층액은 버리고 침사를 pH 7.4의 인산완충식염수로 3회 씻어 낸 후 슬라이드(8 well)에 점적, 아세톤에 고정하여 면역형광법에 의한 관찰을 수행하였으며 즉시 시행할 수 없는 경우는 냉장고에 검체를 보관하였으며 검체가 접수된 후 3시간 이내에는 모든 조작을 완료하였다.

운송된 검체의 나머지 한 부분은 진탕기로 혼합하고 3,000 G로 30분간 원심 분리한 후 상층액 0.2 mL를 2% 우태아 혈청(fetal calf serum)이 포함된 minimum essential medium(2% MEM)에 단층 배양 중인 세포에 각각 중복 접종하여 37℃에서 CO₂배양기에 배양하였다. 세포는 RSV와 아데노바이러스(ADV) 배양을 위한 HEp-2(human epidermoid carcinoma) 세포와 파라인플루엔자바이러스(PIV) 배양을 위한 LLC-MK2(Lilly Laboratories Cell Monkey Kidney)와 인플루엔자 바이러스 배양을 위한 MDCK(Madin-Darby canine kidney) 세포를 사용하였다.

세포병변의 유무는 배양 10일까지 관찰하였고, 세포병변이 관찰되면 세포를 긁어내어 면역형광법으로 바이러스의 종류를 확인하였다. 세포병변 효과가 보일 때면 그 즉시 간접 면역 형광 염색 검사를 시행하였으나, 보이지 않으면 배양 10일째에 세포를 긁어내어 아세톤에 고정한 후 단일 클론 항체를 이용하여 면역형광법으로 항원 검사를 시행하였다. 바이러스에 대한 항체는 Chemicon International Inc. 사의 단일 클론 항체를 사용하였고, 아세톤에 고정된 세포에 RSV(cat. no. MAB 858, Chemicon International Inc. Temecula, U.S.A.), PIV(cat. no. MAB 819, Chemicon International Inc.), Influenza A(cat. no. MAB 8251, Chemicon International Inc.), Influenza B(cat. no. MAB 866, Chemicon International Inc.), ADV(cat. no. MAB 8052, Chemicon International Inc.)의 항원에 대한 단일 클론 항체를 가지고, 30분간 항온, 인산완충식염수로 3회 세척한 후 FITG-conjugated anti-mouse IgG(Cappel, cat. no.

1211-0081, West Chester, Pa., U.S.A.)를 30분간 반응 시켜 면역 형광 현미경에서 관찰하였다.

3. 의무 기록의 분석

검체를 채취한 환자 중 바이러스가 배양되었던 181례의 환아들을 대상으로 의무기록을 후향적으로 검토하였다. AST 혹은 ALT가 45 IU를 초과하는 군을 환자군 (Patient group)으로, 45 이하인 군을 대조군 (Control group)으로 분류하여 각 군간에 연령, 성별, 진단명, 발열 기간, Respiratory Rate(RR) 점수, Respiratory Distress Assessment Instrument(RDAI) 점수, 산소 흡입 여부, 입원 기간등과 원인바이러스를 비교 분석하였다.

4. 제외대상

환자군 중에서 미숙아, 기존의 간질환, 만성폐질환, 천식, 심장질환 혹은 신경계질환, 간독성약물 및 한약을 복용한 환자, 세균감염이 확인된 환자는 제외하였다. 특히 자세한 병력청취로 항생제를 복용한 환자는 제외하였으며, acetaminophen 등은 7일 이상 복용한 경우는 제외하였다.

5. RR 점수

Liu 등⁴⁾의 연구에 따라 나이에 따른 호흡수를 점수화 하여 0점부터 3점까지 점수를 부여하였다.

6. RDAI 점수

Lowell 등⁵⁾에 따라서 천음과 흉부함몰의 두 부분으로 나누어 천음의 경우 8점이 가장 심한 점수이고 흉부함몰은 9점이 가장 심한 경우의 점수로 정의하였다. 천음과 흉부함몰이 각각 4점 이상인 경우 심한 호흡기 감염으로 간주하였다(Table 1).

7. 통계적 분석

통계적 분석을 위하여 SPSS program version 13.0을 이용하여 Student-t test, Chi-square test, Mann-Whitney test를 사용하였다.

결 과

호흡기 바이러스가 배양된 181례의 환자 중 항생제를 복용한 환자 10례, 미숙아 9례, 천식 4례, 간질 1례, 기관지 확장증 1례, 대동맥궁 이상 1례 등 총 16례를 대상 질환에서 제외한 165례의 환아들 중 간기능 수치에 이상이 있었던 환자군이 28례(17.0%), 간기능이 정상이었던 대조군이 137례(83.0%)였다.

1. 환자의 특성

환자군과 대조군의 평균 연령은 9.5 ± 7.2 세와 11.8 ± 12.4 로 의미있는 차이는 없었다($P > 0.05$). 남녀비는 환자군과 대조군에서 각각 1:0.68과 1:0.64로 의미있는 차이는 없었다(Table 2).

환자군의 경우 AST가 200 IU 이상인 경우는 2례(7.2%)이며 100 IU 이상이며 200 IU 미만에 해당하는 경우는 3례(10.7%)이고 45 IU를 초과하며 100 IU 미만인 경우는 23례(82.1%)였으며 ALT가 200 IU 이상인 경우는 3례(10.7%)이며 100 IU 이상이며 200 IU 미만에 해당하는 경우는 3례(10.7%)이고 45 IU를 초과하며 100 IU 미만인 경우는 22례(78.6%)로 대부분의 환자가 경미한 정도의 상승을 보였다.

2. 임상양상

1) 임상적 진단

환자군의 임상적 진단은 급성 세기관지염 15례(53.6%), 폐렴 10례(35.7%), 급성 후두염 2례(7.1%), 급성 기

Table 1. Respiratory Distress Assessment Instrument Score

	0	1	2	3	4	Max
Wheezing						
Expiration	None	End	1/2	3/4	All	4
Inspiration	None	Part	All			2
Location	None	Segmental	Diffuse			2
Retraction						
Supraclavicular	None	Mild	Moderate	Marked		3
Intercostal	None	Mild	Moderate	Marked		3
Subcostal	None	Mild	Moderate	Marked		3

관기관지염 1례(3.6%)였으며 대조군의 임상적 진단은 급성 세기관지염 80례(58.4%), 폐렴 40례(29.2%), 급성 후두염 10례(7.3%), 급성 기관기관지염 7례(5.1%)였으며 양 군간에 의미있는 차이는 없었다(Table 2).

2) 질환의 중증도 및 임상경과

발열기간은 환자군에서 2.3±2.4일, 대조군에서 2.0±2.1일이었으며 RR 점수는 환자군에서 1.1±0.4점 대조군에서 1.2±0.5점이었고 RDAI 점수는 환자군에서 5.0±2.0점, 대조군에서 4.0±2.3점으로 양 군간에 의미있는 차이는 없었다. 입원경과에서 입원기간은 환자군이 7.2±2.6일, 대조군이 7.5±2.8일로 양 군에서 의미있는 차이는 없었으며 산소흡입을 한 경우는 대조군에서 1례가 있었다. 정맥용 면역글로불린 G는 환자군에서 1례, 대조군에서 2례를 사용하였다. 인공호흡을 한 레는 양 군 모두 없었으며 사망한 레 또한 없었다(Table 3).

3) 검사실 검사소견

백혈구는 환자군에서 10,337.1±3,724.1/μL, 대조군에서 10,960.5±3,774.0/μL이었으며 호중구는 환자군에서 36.6±16.0%, 대조군에서 39.7±18.6%이었고 림프구는 환자군에서 49.2±15.3%, 대조군에서 46.7±16.7%로 양

군 간에 의미있는 차이는 없었다. 혈색소는 환자군에서 11.7±1.0 g/dL, 대조군에서 11.5±1.0 g/dL이었으며 혈소판은 환자군에서 359,750±103,964/μL, 대조군에서 376,956±131,072/μL이었고 CRP는 환자군에서 12.3±23.3 mg/L, 대조군에서 13.9±24.8 mg/L로 양 군에서 의미있는 차이는 없었다. CRP가 3 mg/L를 초과하는 경우는 환자군에서 19례(67.9%), 대조군에서 84례(61.3%)가 있었으며 CRP가 30 mg/L를 초과하는 경우는 환자군에서 1례(3.6%), 대조군에서 14례(10.2%)가 있었으며 양 군에서 통계적으로 의미있는 차이는 없었다(Table 4).

환자군의 AST와 ALT는 156.9±59.6 IU, 167.7±89.5 IU 였으며 대조군의 AST와 ALT는 36.7±7.1 IU, 22.5±8.2 IU 였다.

4) 퇴원 후 경과

환자군 중 7례(25.0%)에서 퇴원 후 7일에서 14일 사이에 간기능을 재검하였다. 7명 모두에서 처음보다 절반 이하로 수치가 감소하였다.

Table 2. Clinical Characteristics and Clinical Diagnosis

	Patient group (n=28)	Control group (n=137)	P value
Characteristics			
Age (mo.)	9.5±7.2	11.8±12.4	NS
Sex (M:F)	1:0.68	1:0.64	NS
Clinical Diagnosis			
Bronchiolitis n (%)	15 (53.6%)	80 (58.4%)	NS
Pneumonia n (%)	10 (35.7%)	40 (29.2%)	NS
LTB n (%)	2 (7.1%)	10 (7.3%)	NS
Bronchitis n (%)	1 (3.6%)	7 (5.1%)	NS

Abbreviations : NS, statistically not significant; LTB, laryngotracheobronchitis

Table 3. Severity and Hospital Courses of Patients

	Patient group (n=28)	Control group (n=137)	P value
Duration of fever (days)	2.3±2.4	2.0±2.1	NS
RR score	1.1±0.4	1.2±0.5	NS
RDAI score	5.0±2.0	4.0±2.3	NS
Length of hospital stay (days)	7.2±2.6	7.5±2.8	NS
O ₂ supplementation n (%)	0	1 (0.7%)	NS
Mechanical ventilation n (%)	0	0	NS
IVIG n (%)	1 (3.6%)	2 (1.5%)	NS
Expire n (%)	0	0	NS

Abbreviations : NS, statistically not significant; RR, respiratory rate; RDAI, respiratory distress assessment instrument; IVIG, intravenous immunoglobulin

3. 원인 바이러스

바이러스 배양결과 환자군에서는 RSV 17례(60.7%), parainfluenza virus 4례(14.3%), influenza B virus 4례(14.3%), adenovirus 3례(10.7%), influenza A virus 1례(3.6%)였으며 환자군 1례에서 influenza B virus와 RSV의 동시감염이 있었다. 대조군에서는 RSV 78례(56.9%), parainfluenza virus 28례(20.4%), influenza A virus 13례(9.5%), influenza B virus 9례(6.6%), adenovirus 6례(4.4%), coxsackie virus 3례(2.2%)로 양 군 간에 의미있는 차이는 없었다(Table 5).

Table 5. Viral Etiology of Patients

	Patient group (n=28)	Control group (n=137)	P value
RSV	17 (60.7%)	78 (56.9%)	NS
Parainfluenza	4 (14.3%)	28 (20.4%)	NS
Influenza A	1 (3.6%)	13 (9.5%)	NS
Influenza B	4 (14.3%)	9 (6.6%)	NS
Adenovirus	3 (10.7%)	6 (4.4%)	NS
Coxsackie	0	3 (2.2%)	NS

Abbreviation : NS, statistically not significant

Table 6. Age Distribution of Patients

	Patient group (n=28)	Control group (n=137)	P value
≤6 mo. n (%)	10 (35.7%)	51 (37.2%)	NS
7-12 mo. n (%)	11 (39.3%)	49 (35.8%)	NS
13-24 mo. n (%)	6 (21.4%)	27 (19.7%)	NS
25-36 mo. n (%)	1 (3.6%)	3 (2.2%)	NS
>36 mo. n (%)	0	7 (5.1%)	NS

Abbreviation : NS, statistically not significant

Table 4. Laboratory Findings

	Patient group (n=28)	Control group (n=137)	P value
Leukocyte (/μL)	10,337.1 ± 3724.1	10,960.5 ± 3774.0	NS
PMN (%)	36.6 ± 16.0	39.7 ± 18.6	NS
Lymphocyte (%)	49.2 ± 15.3	46.7 ± 16.7	NS
Hemoglobin (g/dL)	11.7 ± 1.0	11.5 ± 1.0	NS
Platelet (/μL)	359,750 ± 103,964	376,956 ± 131,072	NS
CRP (mg/L)	12.3 ± 23.3	13.9 ± 24.8	NS
CRP>3	19 (67.9%)	84 (61.3%)	NS
CRP>30	1 (3.6%)	14 (10.2%)	NS
AST (IU)	156.9 ± 59.6	36.7 ± 7.1	
ALT (IU)	167.7 ± 89.5	22.5 ± 8.2	

Abbreviations : NS, statistically not significant; PMN, polymorphonuclear leukocyte

AST, ALT가 200 이상이었던 경우는 RSV 2례, parainfluenza virus 1례였다.

원인 호흡기 바이러스 중에서 간기능 이상을 가장 흔히 나타내는 바이러스는 adenovirus로 9례 중 3례(33.3%)에서 간기능 이상을 나타냈고 그 다음으로 influenza B virus가 13례 중 4례(30.8%), RSV가 95례 중 17례(17.9%)에서 간기능 이상을 나타냈다. 그 밖에 parainfluenza virus가 32례 중 4례(12.5%), influenza A virus가 14례 중 1례(7.1%)에서 간기능 이상을 동반하였다.

4. 연령에 따른 분포

발병시 환자들의 연령별 분포를 살펴보면 환자군 28례 중에서 6개월 이하인 경우는 10례(35.7%), 7개월에서 12개월인 경우는 11례(39.3%), 13개월에서 24개월인 경우는 6례(21.4%), 25개월에서 36개월인 경우는 1례(3.6%)가 있었고 대조군 137례 중에서 6개월 이하인 경우는 51례(37.2%), 7개월에서 12개월인 경우는 49례(35.8%), 13개월에서 24개월인 경우는 27례(19.7%), 25개월에서 36개월인 경우는 3례(2.2%), 36개월 초과인 경우는 7례(5.1%)가 있었으며 양 군 간에 의미있는 차이는 없었다(Table 6).

5. 다른 바이러스의 동반감염

환자군에서 1례, 대조군에서 1례에서 enterovirus 배양을 하였으나, 결과는 음성이었으며, 환자군과 대조군 모두에서 간염 항원을 보유한 환자는 없었다. 그 외 간헐 화성 바이러스에 대한 검사는 시행하지 않았다.

고 찰

급성 하기도 감염 환자에서 간기능의 이상은 임상에서 흔히 볼 수 있는 현상이다. 그 외에도 발진, 구토, 설사, 황달 등의 증상을 흔히 볼 수 있으며, 검사소견상 백혈구감소 혹은 증가, 혈소판 감소, 간기능의 이상을 흔히 볼 수 있다. 소아의 바이러스성 하기도 감염시 간기능의 이상은 그 원인 바이러스에 따라 약간의 차이를 보이나 10%에서 80%까지 그 빈도는 다양하였으며^{6,7)} 그 기전에 대해서 정확히 알려지지는 않았다. 본 연구에서는 바이러스가 분류된 165례 중 28례(17%)에서 간기능의 이상이 보고되었다.

Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis E 등 간친화성 바이러스는 간 내에서 증식하며 간이 표적 장기이다. 이런 바이러스의 감염시 간의 염증은 간 내에서 바이러스의 면역증식의 결과로 생긴다⁸⁾. 그러나 간이 아닌 다른 부위를 표적장기로 하는 바이러스 감염시 숙주의 전신감염의 한 증상으로 발현하기도 한다. 예를 들면 헤르페스 바이러스 (Epstein-Barr 바이러스, 거대세포 바이러스, 단순 포진 바이러스), parvovirus, adenovirus, 중증 급성 호흡기증후군(SARS)와 관계된 coronavirus 등이다. 간친화적이지 않은 바이러스 감염의 간침범은 단순히 간기능 수치의 이상으로부터 전격성 간부전에 이르기까지 다양하다. 대부분 이런 경우 간염은 바이러스 항원과 간의 염증성 침윤과의 위치가 가까워 바이러스 항원의 면역반응의 결과로 나타난다고 여겨지고 있다⁹⁾.

Polakos 등¹⁰⁾은 바이러스 특이 CD8+ T세포로 간염의 기전을 설명했다. 이 세포는 간의 외부에서 바이러스 감염의 반응으로 생기는데 간에서 바이러스 항원이 없는 상황에서 T세포 매개성 간염을 유발한다. 이들은 인플루엔자 바이러스 감염으로 호흡기 감염이 있는 동안에 간을 침범할 수 있으며 이 때 간에서 바이러스를 감지할 수는 없다고 했다. 저자들은 이를 'collateral damage'로 표현하였고 이는 CD8+ effector T세포의 간으로 보충되는 것이며 바이러스 감염에 대한 전신적 반응으로 진행된다. 이런 현상은 간에서의 항원 특이 T세포반응에 의해 설명되지 않는 간의 염증을 설명하는데 매우 중요하다.

그와는 반대로 바이러스가 간에 직접적으로 침투하여 간의 케사성 염증을 일으킨다고 주장한 학자들도 있다. Nadal 등¹¹⁾은 RSV 감염이 있는 면역적격한 환자의 간

에 바이러스가 침투되어 케사성 염증을 일으킨다는 것을 간 조직의 배양으로 증명하였다. Munoz 등¹²⁾은 면역적격자의 아데노바이러스 감염의 1-1.5%에서, 면역저하자의 12.5%에서 침습성 아데노바이러스 감염이 있었다고 보고하였다. 이 환자들의 간조직에서 아데노바이러스를 배양하였으나 바이러스가 간에서 증식을 하는지는 증명하지 못했다.

인플루엔자 감염시 채장염, 출혈성 위염, Reye 증후군 등 심한 위장관염 증상이 드물게 나타난다. Kapila 등¹³⁾에 의하면 인플루엔자염의 1/3에서 뇌증상이 나타났고 67%에서 간이나 신장의 이상이 발견되었다. 인플루엔자 뇌증의 원인은 바이러스 감염 자체로 인한 의식저하보다는 감염 후 대사이상으로 나타난 간기능 이상이 선행하여 이로 인해 뇌증이 생긴다고 하였다. Whitworth 등¹⁴⁾은 과거에 건강하였던 소아에서 influenza A 바이러스 감염 후 3주 이내에 급성 간염이나 간부전이 발생한 4례를 보고하였고 이들은 모두 H3N2의 혈청형이었다. 이 중 3명이 추적검사결과 정상을 보였다. 최근 비강으로 influenza A/Kawasaki/86(H1N1)을 주입하여 간기능의 상승을 보인 환자를 대상으로 한 실험¹⁰⁾에서 간기능의 이상은 발열이 있는 후에 나타나며 초기 바이러스 증식으로 인한 것이 아니라 자연면역 반응이 활성화된 결과라고 하였다. 저자들은 대부분의 바이러스주가 호흡기의 상피세포만을 감염시키기 때문에 간에서는 바이러스 항원을 발견할 수 없음을 강조하였다. Kang 등¹⁵⁾은 인플루엔자 B에 감염시 바이러스 특이 항체가 면역반응을 일으켜 간에서 그 면역복합단백이 형성된다고 하였으며 면역복합단백은 바이러스 혈증 때 발견되는 것이 아니라 간에서 처리되는 일련의 면역 반응이라고 하였다. 이는 항바이러스 항체(IgM)가 초반기에 나타나고 이후 항원과의 복합체가 간과 비장에서 격리되어 나타나며 이 시기에는 혈청에서 항체가 나타나지 않는다고 하였다. Polakos 등¹⁰⁾은 간세포의 염증과 항원 특이 CD8+T세포, Kupffer세포로 인한 것이라 하였으며 감염 후 이차적으로 나타나는 항원 특이 CD8+T세포가 전신으로 collateral damage를 일으킨다고 하였다. 또한 Kupffer세포를 제거하면 간염으로 진행되는 것을 예방할 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 influenza A 바이러스 감염시 7.1%, influenza B 바이러스 감염시 30.8%, parainfluenza 감염시 12.5%에서 간기능의 이상을 보였으며 간기능 이상을 보인 환자와 간기능이 정상인 환자간에 임상상의 차이는 없었다.

RSV 감염으로 인한 모세기관지염에 대한 연구¹⁶⁾에

서는 소아중환자실에서 기계호흡을 하고 있는 환자의 46%에서 간기능의 이상을 보였으며 이 중 86%에서 선천성 심질환이 있었다. 간기능 이상과 관련된 여러 요인을 다변수 회귀 분석으로 보았을 때 선천성 심장병이 가장 중요한 요소로 보여진다. 이 때 'collateral hepatic damage' 현상을 볼 수 있으나 이는 면역학적 기전과 관계 없다고 하였다. 선천성 심장질환이 있는 환자에서 간기능의 이상은 우심실 부전이 허혈성 간염을 일으키고 간정맥 울혈을 일으킨다고 설명된다. 그러므로 중환자실의 심한 호흡기 감염환자에서 간기능의 이상은 면역학적 기전보다는 심근의 대상기능장애로 인한 것으로 보여진다. RSV 감염시 간기능의 이상은 바이러스의 개체수가 많아서 폐로부터 전신순환을 통하여 폐외장기까지 영향을 미치는 것으로 보여진다. 따라서 환자의 질환이 심할수록 폐외장기 이상을 볼 수 있고 간조직과 심근 등 폐외조직에서도 바이러스 배양을 할 수 있다. Eisenhut¹⁷⁾은 계통적 고찰에서 소아에서 RSV 감염시 46-49%에서 transaminase 치의 상승을 보였으며 ALT 300 이상되는 심한 간염은 혈액응고장애와 연관된다고 하였다. 최고 transaminase 상승은 입원 2-4일에 나타난다. 간기능이 이상이 있는 경우와 정상인 경우를 비교하였을 때 과거 중환자실입원, 저산소증, 선천성 심질환, 인공호흡과 투약과의 관계를 분석해 본 결과 간기능 이상이 있는 경우에 인공호흡 기간은 의미있게 길었다. 전격성 간염은 심한 모세기관지염을 앓은 환자에서 보고되었는데 RSV와 아데노바이러스의 동시감염 혹은 CMV의 동시감염이 된 환자였다. 본 연구에서는 RSV 감염 환자의 17.9%에서 간기능의 이상이 있었으며 간기능 이상이 있는 환자가 그렇지 않은 환자에 비해 질환의 중증도와 입원기간, 혈액검사상 큰 차이가 없었다. 이는 면역적격자를 대상으로 하였으며 심한 감염을 앓은 환자들의 분포가 많지 않기 때문으로 생각된다.

아데노바이러스의 간외증상은 뇌수막염, 심근염, 신염, 간염, 위장관염, 범발성 혈관내 응고증, 결막염, 발진 등이다. 면역이 정상적인 사람은 호흡기에 주로 염증을 일으키고 심한 폐렴, 기흉, 폐울혈 등을 유발하지만 면역이 저하된 환자, 특히 간이식을 받은 환자에서는 심각한 위장관염, 감염, 췌장염, 위장관 출혈 등을 일으킨다¹⁸⁾. 아데노바이러스 감염시 간이식이나 HIV 감염환자에서 1, 2, 5의 혈청형에 의한 감염이 잘 생길 수 있음이 보고되었다¹⁹⁾. 본 연구에서는 아데노바이러스 감염환자의 33%에서 간기능의 이상이 있었으며 간기능이 정상인 환자와 비교하여 임상상의 차이가 없었으나 그 수가

매우 적었다.

장바이러스는 소아에서 뇌수막염의 가장 흔한 원인이며 전격성 간염의 원인으로도 알려져 있다. 장바이러스에 의한 뇌수막염은 영아기에 심하다고 보고되었으며 장바이러스성 간염은 영아기보다는 소아기에 흔하다²⁰⁾. Kawashima 등²¹⁾은 장바이러스 감염여부와 바이러스양을 RT-PCR로 측정하여 장바이러스 감염 환자중 간기능 이상이 33%에서 나타났고 바이러스의 양이 많을수록 간염의 빈도가 많다고 하였다. 이러한 현상은 coxsackie B 바이러스 감염에서 많았다고 하였다. 그 외에 Echovirus 감염이 신생아에서 치명적인 간괴사를 일으킨다는 보고도 있었다²²⁾. 본 연구에서는 coxsackie 바이러스 감염이 3례 있었으며 3례 모두 정상적인 간기능을 보였다.

본 연구의 한계점으로는 환자가 입원전에 사용한 항생제나 진해거담제, 해열제 등에 대한 자세한 정보가 부족했다는 점과 대상병원이 2차 병원인 관계로 중증 환자가 적었다는 점이다. 향후 국내에서도 면역저하자와 면역적격자를 대상으로 간기능 이상과 하기도 감염의 중증도에 관한 연구가 진행되어야 할 것이며 추후 추적 관찰까지 하는 연구가 필요하다고 생각된다. 이에 관한 연구는 바이러스 종류에 따른 중증도와 폐외증상을 규명하는데 중요한 역할을 하리라고 생각된다.

요 약

목적 : 소아의 바이러스에 의한 급성 하기도 감염시 간기능 이상을 동반하는 경우가 많다. 저자들은 바이러스성 하기도 감염시 간기능 이상이 질병의 중증도에 미치는 영향과 원인 바이러스, 연령별 분포에 대하여 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 2003년 1월부터 2005년 6월까지 급성 하기도 감염으로 한림대학교 강남성심병원 소아과에 입원한 환아들의 비인두 분비물을 Hep-2세포를 이용하여 배양하였으며 의무기록지를 후향적으로 검토하였다.

비말 흡인 검사를 통한 바이러스 배양검사서 양성 결과가 나온 환아를 환자군(AST 혹은 ALT >45)과 대조군(AST 혹은 ALT ≤45)으로 나누어 연령, 성별, 진단명, 발열 기간, RR(Respiratory Rate)점수, RDAI(Respiratory Distress Assessment Instrument)점수, 산소흡입 여부, 입원 기간 등과 원인바이러스를 비교 분석하였다.

결과 : 바이러스가 검출된 181례 중에서 기저 질환

이 동반되거나 단독성 약제를 복용한 16례는 제외되었고, 환자군이 28례(17.0%), 대조군이 137례(83.0%)였다. 환자군과 대조군에서 연령, 성별 간에 유의한 차이는 없었으며 발열 기간, RR score, RDAI score, 산소흡입 여부, 입원 기간 등의 임상양상에서 유의한 차이점은 없는 것으로 나타났다($P>0.05$). 바이러스 배양 결과 환자군에서는 RSV 17례(60.7%), parainfluenza virus 4례(14.3%), influenza B virus 4례(14.3%), adenovirus 3례(10.7%), influenza A virus 1례(3.6%)였고 대조군에서는 RSV 78례(56.9%) parainfluenza virus 28례(20.4%), influenza A virus 13례(9.5%), influenza B virus 9례(6.6%), adenovirus 6례(4.4%), coxsackie virus 3례(2.2%)로 양 군 간에 의미있는 차이는 없었으며 연령별 분포에서도 양 군 간에 큰 차이는 없었다.

결론 : 본 연구에서 호흡기 바이러스 감염으로 진단된 환자 165례 중 환자군이 28례(17.0%)였고 대조군과의 비교 분석 결과 간기능 이상이 병의 중증도와 임상양상에 큰 영향을 미치지 않으며 원인 바이러스와 연령별 분포 경향에서도 큰 차이는 없는 것으로 나타났다.

References

- 1) 한영철, 김학기, 이병철, 이경수, 조성훈, 이두봉. 소아과 입원 환자에 대한 통계적 관찰. 소아과 1987;30:385-91.
- 2) 나송이, 홍정연, 최은화, 윤보영, 이환중. 소아의 급성 바이러스성 하기도 감염증의 원인 및 임상상. 소아과 1996;39:1690-7.
- 3) Cherry JD, Hanson IC, Sheatrer WT, Welliver RC, Boyer KM. Lower respiratory tract infection. In: Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan, editors. Textbook of pediatric infectious disease. 5th ed. Saunders. 2004:266-98.
- 4) Liu LL, Gallaher MM, Davis RL, Rutter CM, Lewis TC, Marcuse EK. Use of a respiratory clinical score among different providers. Pediatr Pulmonol 2004; 37:243-8.
- 5) Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. Pediatrics 1987;79:939-45.
- 6) Andker GM, Clayman CB. A history lesson : Hepatitis is not always what it seems. JAMA 1982;247: 2011.
- 7) 전누리, 김봉성, 김유걸, 홍수중. 소아에서 심한 급성 바이러스성 하기도 감염증에 대한 원인 및 임상양상. 소아과 2000;43:1558-68.
- 8) Rehermann B, Nascimberi M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. Nat Rev Immunol 2005;5:215-29.
- 9) Chau TN, Lee KC, Yao H, Tsant TY, Chow TC, Yeung YC, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus. Hepatology 2004; 39:302-10.
- 10) Polakos NK, Cornejo JC, Murray DA, Wright KO, Treanor JJ, Crispe IN, et al. Kupffer cell-dependent hepatitis occurs during influenza infection. Am J Pathol 2006;168:1169-78.
- 11) Nadal D, Wunderli W, Meurmann O, Briner J, Hirsig J. Isolation of respiratory syncytial virus from liver tissue and extrahepatic biliary atresia material. Scand J Infect Dis 1990;22:91-3.
- 12) Munoz FM, Piedra PA, Demmler GJ. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children. Clin Infect Dis 1998;27: 1194-200.
- 13) Kapila CC, Kaul S, Kapur SC, Kalayanam TS, Banerjee D. Neurological and hepatic disorders associated with influenza. BMJ 1958;2:1311-4.
- 14) Whitworth JR, Mack CL, O'Connor JA, Narkewicz MR, Mengshol S, Sokol RJ. Acute hepatitis and liver failure associated with influenza A infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43: 536-8.
- 15) Kang ES, Lee HJ, Boulet J, Myers LK, Cook GA, Bean W. Potential for hepatic and renal dysfunction during influenza B infection, convalescence, and after induction of secondary viremia. J Exp Pathol 1992;6:133-44.
- 16) Eisenhut M, Thorburn K, Ahmed T. Transaminase levels in ventilated children with respiratory syncytial virus bronchiolitis. Intensive Care Med 2004; 30:931-4.
- 17) Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection—a systematic review. Crit Care 2006;10:R107.
- 18) Hierholzler JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. Clin Microbiol Rev 1992;5:562-74.
- 19) Kojaoghlanian T, Flomenberg P, Horwitz MS. The impact of adenovirus infection on the immunocompromised host. Rev Med Virol 2003;13:155-71.
- 20) Zaoutis T, Klein JD. Enterovirus infection. Pediatrics Rev 1998;19:183-91.
- 21) Kawashima H, Ryou S, Nishimata S, Ioi H, Kashiwagi Y, Iizumi M, et al. Enteroviral hepatitis in children. Pediatr Intern 2004;46:130-4.
- 22) Chambon M, Delage C, Bailly JL, Gaulme J, Dechelotte P, Henquell C, et al. Fatal hepatic necrosis in a neonate with echovirus 20 infection: use of the polymerase chain reaction to detect enterovirus in liver tissue. Clin Infect Dis 1997;24:523-4.