

Respiratory syncytial virus로 인한 급성 하기도 감염 입원 환자에서 Palivizumab 예방요법 유무에 따른 비교 분석

동국대학교 일산병원 소아청소년과

민성주 · 송정숙 · 최장환 · 선한수 · 강은경 · 김도현 · 김희섭

Analysis of Palivizumab Prophylaxis in Patients with Acute Lower Respiratory Tract Infection Caused by Respiratory Syncytial Virus

Sung Ju Min, M.D., Jung Sook Song, M.D., Jang Hwan Choi, M.D., Han Su Seon, M.D.

Eun Kyeong Kang, M.D., Do Hyun Kim, M.D., and Hee Sup Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Purpose : The aim of this study was to identify the clinical characteristics of lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus (RSV) in young children and to provide information for an effective guideline for palivizumab administration in Korea.

Methods : We reviewed medical charts of 167 patients under 3 years of age who were hospitalized in Dongguk University Ilsan Hospital for lower respiratory tract infection between January 2007 and February 2011. Diagnosis of the virus was made based on the multiplex real time polymerase chain reaction.

Results : There were 113 patients who were infected by respiratory syncytial virus. 90 patients were term infants and 23 patients were preterm infants. No difference was shown between term and preterm infants except the days of admission which was 9.0 ± 6.0 days and 12.6 ± 21.0 days respectively. In the preterm group their mean age at the time of admission was 5.21 ± 4.9 months and the mean gestational age was 33.1 ± 4.3 weeks, and the mean birth weight was $2,152 \pm 950$ g. Only 4 patients were born under 28 weeks gestational age and were candidates for palivizumab administration.

Conclusion : Most of the patients with severe RSV lower respiratory tract infection were term or near term infants who were not candidates for palivizumab prophylaxis. A nationwide study is needed to make a new risk stratified guideline for RSV prophylaxis for our country. (Korean J Pediatr Infect Dis 2011;18:154-162)

Key Words : Respiratory syncytial virus, Lower respiratory tract infection, Palivizumab

서 론

급성 하기도 감염은 소아기에 입원을 요하는 가장 중요한 질병중에 하나로 알려져 있으며, 특히 원인이 바이러스인 경우가 차지하는 비율은 소아에서 60% 이상이며

영아에서는 90%까지 높게 나타난다¹⁻³⁾. 최근 multiplex RT-PCR을 통해 Respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus, parainfluenza virus, influenza virus, rhinovirus, metapneumovirus, coronavirus 등이 급성 하기도 감염의 중요한 원인 바이러스임이 많은 연구들에 의해 확인되었다⁴⁾. RSV는 2세 미만의 소아에서 급성 하기도 감염으로 인한 입원의 주원인이며, 특히 면역학적으로 미성숙하고 폐성숙이 미숙한 미숙아들이 주요 위험군으로 알려져 있다^{5, 6)}. 전세계적으로 미숙아의 생존율이 높아지고 있으며 이로써 RSV 감염에 취약한 위험군

접수: 2011년 6월 11일, 수정: 2011년 7월 27일,

승인: 2011년 9월 9일

책임저자: 김희섭, 동국대학교 일산병원 소아청소년과

Tel : 031)961-7181, Fax : 031)961-7188

E-mail : kimhs@dumc.or.kr

이 증가하고 있다. 우리나라에서도 2006년도의 통계청 자료에 따르면, 37주 미만의 미숙아가 차지하는 비율은 전체 출생의 4.89%로 현재 꾸준히 증가하고 있으며, 최근 생존율도 현저히 증가되어 이제는 미숙아들의 삶의 질과 이환률에 높은 관심을 가지게 되었다⁷⁾. 생후 첫 1년간 거의 60%의 소아에서 RSV에 의한 감염이 일어난다고 하고, 2세까지는 거의 100%로 보고되어진다⁸⁾. 특히 5세 미만의 소아에서 RSV로 인해 전세계적으로 매년 4백만명의 환자들이 사망에 이르고 있다고 보고되기도 하였다⁹⁾. IMPact 연구¹⁰⁾에서 입증된 효과와 안정성을 바탕으로 우리나라에서도 2005년 말부터 palivizumab (Synagis[®])가 도입되어 사용되고 있다. 현재 우리나라 보험적용은 미숙아 중 만성폐질환이 있는 경우에 국한되어 이루어지고 있으며 보험기준이 까다로워 부모들의 경제적 부담이 크다. 이에 최근 palivizumab의 경제적 효과에 대한 관심이 많아지고 있고 palivizumab 투여국가에서는 가장 적절한 투여 대상에 대한 연구들이 많이 이루어지고 있다. Dario 등의 연구에서는 palivizumab 도입 전 RSV 감염으로 인한 입원환자들을 대상으로 중환자실 입원 및 인공환기요법을 필요로 하는 대상에 관한 조사를 하여¹¹⁾, 실제로 중환자실에 입원하는 환자들은 대부분 palivizumab 예방요법 대상이 아닌 환아들이었음을 보고하였다. 현재 palivizumab을 투여하는 국가에서는 palivizumab 예방요법의 경제적 효과를 올리기 위해 각 지역마다 RSV 감염의 유행 시기를 조사하고 있으며, 적절한 위험군에게 맞출 수 있도록 지역별 집중지침이 필요하다고 보고하고 있다¹²⁻¹⁶⁾. 하지만 현재 우리나라에서는 아직까지 이런 지역별 연구가 없어 대상 환자에 대한 조사가 시급한 상황이다.

이에 연구자들은 3세 미만의 소아에서 급성 하기도 감염의 원인과 가장 흔한 원인 바이러스인 RSV의 계절적 분포를 알아보고 RSV 감염 환자들을 대상으로 출생주수 및 palivizumab의 투여여부에 따라 세분화하여 증상의 중증도 및 임상적 특징을 조사함으로써 우리나라 실정에 맞는 palivizumab 투여 대상군을 검토할 수 있는 근거를 얻고자 하였다.

대상 및 방법

2007년 1월부터 2011년 2월까지 급성 하기도 감염으로 동국대학교 일산병원 소아청소년과에 입원한 3세 미만의 환자 중, 비인두 흡인물을 채취하여 multiplex RT-PCR 검사를 실시한 환아를 대상으로 하여 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 급성 하기도 감염은 후두, 기관, 기관지, 폐를 침범한 임상적 증거가 있는 질환으로 정의하였고, 진단은 Denny와 Clyde의 분류¹⁷⁾에 따라 흉부 방사선 검사상 폐 침윤을 보이거나 청진시 수포음이 들리는 경우는 폐렴으로, 청진시 호기성 천명이 주로 들리고 흉부 방사선 소견이 정상이거나 과팽창을 보이는 경우는 세기관지염으로 진단하였다. 임상양상으로는 비폐쇄, 기침, 콧물등 호흡기 증상 및 발열 유무를 조사하였으며 흉부함몰, 빈호흡, 비익확장, 청색증, 산소포화도의 감소가 있는 경우를 중증 하기도 감염으로 정의하였다.

RSV 감염 환자군을 만삭아군과 미숙아군(재태주령 <37주)으로 구분하여 환자들의 발병나이와 출생주수, 출생체중, 기관지폐이형성증 유무, palivizumab 투여 유무, 입원기간, 발열 및 동반된 호흡기 증상(기침, 콧물 등)을 조사하였고, 혈액검사로는 입원당시 백혈구 수와 그 분율(중성구와 림프구의 비율), C-reactive protein (CRP) 수치를 조사하였다. 기관지폐이형성증은 생후 28일째 정상 산소 포화도를 유지하기 위해 보조적인 산소투여가 필요로 하였던 경우로 정의 하였다. 본원에서 palivizumab 투여는 보험 급여 기준에 따라 9월부터 다음해 3월까지 RSV 유행 시기에 급여 기준에 부합하는 환자에게 매월 15 mg/kg를 5회 근주하는 것을 원칙으로 하였고, 급여 기준에 해당하지 않지만 본인 부담으로 접종한 경우도 palivizumab 투여로 분석 대상에 포함하였다. 환자의 중증도 여부는 호흡곤란과 흉부함몰, 빈호흡이 있거나 산소포화도의 감소를 보여 산소투여가 필요하거나, 인공환기요법을 필요로 한 경우를 토대로 분석하였으며 중환자실 입원일수 및 인공환기요법을 필요로 했던 일수를 조사하였다.

통계분석은 SPSS for windows (SPSS version 14.0 Windows, Inc, Chicago, IL)을 이용하였다. 두 군간의 평균값의 비교는 independent t-test를 이용하여 분석하였고 각 수치는 평균±표준편차로 표시하였다. 두 군간의 빈도비교는 Chi-square for trend 및 Fisher's exact test를 이용하여 유의성을 검정하였고 $P < 0.05$ 인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

2007년 1월부터 2011년 2월까지 동국대학교 일산병원 소아청소년과에 급성 하기도 감염으로 입원하여 비인두 흡인물을 채취하여 원인 바이러스를 밝힌 3세 미만의 환자는 총 167명이었다. 대상 환자 중 남아가 101명(60.5%), 여아가 66명(39.5%)이었고, 평균 나이는 7.1 ± 8.3 개월이었으며, 평균 입원기간은 10.5일이었다. 대상 환자 중 만삭아군은 131명(78.4%), 미숙아군은 36명(21.6%)이었고 각 군의 평균 출생주수는 만삭아군이 39.3 ± 1.1 주, 미숙아군이 31.9 ± 4.4 주 이었으며, 평균 출생체중은 각각 $3,272 \pm 423$ g, $1,848 \pm 951$ g 이었다. 평균 나이는 만삭아군이 6.8개월, 미숙아군이 8.3개월이었으며 평균 입원기간은 만삭아군이 9.4일, 미숙아군이 14.6일이었다(Table 1).

Multiplex RT-PCR 검사결과 원인 바이러스를 밝힌

환자는 167명이었으며, RSV가 113명(67.7%)으로 가장 높은 빈도로 검출되었으며, 그 외 rhinovirus가 32명(19.2%), adenovirus가 23명(13.8%), parainfluenza virus 순으로 검출되었다. RSV는 11월과 1월 사이에 가장 유행하였고 3월부터는 그 빈도가 확연히 줄어드는 것을 볼 수 있었다(Fig. 1).

2. RSV 감염 환자에서 만삭아군과 미숙아군의 비교

총 113명의 RSV 환자군에서 만삭아가 90명(79.7%)이었고, 미숙아가 23명(20.3%)이었다. 미숙아군에서는 만삭아군에 비해 입원기간이 유의하게 길었다($P=0.034$). 입원 당시 나이, 발열 유무 및 다른 호흡기 증상의 유무는 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 말초 혈액검사에서 입원당시 백혈구 수, 중성구가 차지하는 비율과 CRP도 모두 두 군간에 유의한 차이가 없었다

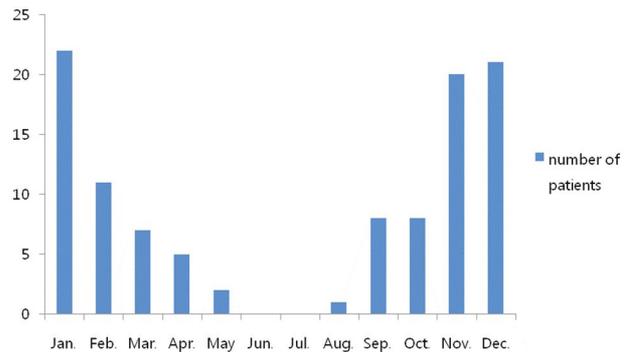


Fig. 1. Monthly occurrence of acute lower respiratory tract infections associated with respiratory syncytial virus (RSV).

Table 1. Clinical Characteristics of 167 Patients and Comparisons of the Term Group and the Preterm Group

| | Total (n=167) | Term (n=131) | Preterm (n=36) | P value |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
| Sex, M:F | 101:66 | 88:43 | 13:23 | NS |
| Age, months | 7.1 ± 8.3 | 6.8 ± 8.6 | 8.3 ± 7.4 | NS |
| GA, weeks | 37.7 ± 3.8 | 39.3 ± 1.1 | 31.9 ± 4.4 | <0.001 |
| Birth weight, g | $2,963 \pm 824$ | $3,272 \pm 423$ | $1,848 \pm 951$ | <0.001 |
| Days of admission | 10.5 ± 14.1 | 9.4 ± 7.3 | 14.6 ± 26.8 | 0.001 |
| WBC count/ μ L | $12,578 \pm 4,656$ | $12,621 \pm 4,709$ | $12,419 \pm 4,518$ | NS |
| Neutrophil, % | 35.2 ± 18.7 | 34.5 ± 18.7 | 38.0 ± 18.7 | NS |
| Lymphocyte, % | 50.0 ± 17.0 | 50.3 ± 17.0 | 49.1 ± 17.1 | NS |

Data expressed as mean±standard deviation

Abbreviations : GA, gestational age; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; NS, not significant

(Table 2). 호흡곤란과 저산소증, 빈호흡, 산소포화도의 감소 등으로 중환자실에서의 집중 관찰이 필요했던 환자가 만삭아군에서는 21명 (23.3%), 미숙아군에서는 4명 (17.4%)이었으며 이 중 인공환기요법이 필요했던 환자는, 만삭아군은 16명이었으며, 미숙아군은 4명이었다. 미숙아군에서 다른질환과 중복감염이 있던 한 명은 제외하고 3명을 대상으로 조사하였다. 두 군간의 중환자실 평균 입원기간은 만삭아군이 8.3일, 미숙아군이 7.3일이었으며, 인공환기요법의 평균 사용일수는 만삭아군이 5.1

일, 미숙아군이 3.3일로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. RSV 감염 미숙아 환자군의 임상적 특징

RSV 환자군 113명 중 미숙아는 총 23명이었으며 급성 하기도 감염 외 다른 질환과의 중복감염이 있었던 한 명의 환자를 제외한 22명을 대상으로 조사하였다. 대상 환자의 평균 입원나이는 5.21 ± 4.9 개월이었으며, 평균 입원일수는 8.2일 이었고, 평균 출생주수는 33.1 ± 4.3 주, 평균 출생체중은 $2,152 \pm 950$ g 이었다. 이들을 출생주수로 분류해 보았을 때 28주 미만인 4명(18.2%), 28주 이상 32주 미만인 2명(9.1%), 32주 이상이 16명(72.7%)이었다. 또 이들 중 중환자실에서의 집중치료가 필요했던 환자들은 출생주수 28주 미만인 환자 1명과 출생주수 32주 이상인 환자 2명, 총 3명이었다. 중환자실에서 집중치료를 받은 3명 모두 인공환기요법을 필요로 하였으며 평균 중환자실 입원일수는 7.3일이었으며 평균 인공환기요법 사용일수는 3.3일이었다. 출생주수로 분류하였을 때 이들 3군간의 총 입원일수, 발열 및 다른 호흡기 증상 유무, 혈액검사상 백혈구수, 중성구수의 비율, CRP 등에서 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 또 이들 중 palivizumab 투여 기준에 부합되어

Table 2. Comparisons of Clinical Characteristics between the Term Group and Preterm Group in Patients with Respiratory Syncytial Virus Infection

| | Term (n=90) | Preterm (n=23) | P value |
|--------------------|--------------|----------------|---------|
| Sex, M:F | 58:32 | 10:13 | NS |
| Age, months | 4.3±6.9 | 5.1±4.8 | NS |
| GA, weeks | 39.2±1.1 | 32.9±4.2 | <0.001 |
| Birth weight, g | 3,274±428 | 2,010±960 | <0.001 |
| Days of admission | 9.0±6.0 | 12.6±21.0 | 0.034 |
| WBC count/ μ L | 12,362±4,905 | 11,421±3,888 | NS |
| Neutrophil, % | 31.4±17.1 | 36.6±19.6 | NS |
| Lymphocyte, % | 52.6±15.9 | 49.5±17.2 | NS |
| CRP, mg/dL | 1.2±2.7 | 1.1±1.2 | NS |

Data expressed as mean±standard deviation
Abbreviations : GA, gestational age; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; NS, not significant

Table 3. Clinical Characteristics of the 4 Patients with Respiratory Syncytial Virus Infection who Received Palivizumab Prophylaxis

| | Patient 1 | Patient 2 | Patient 3 | Patient 4 |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Age, months | 21.7 | 9.0 | 6.9 | 7.7 |
| Sex | male | female | female | male |
| GA, weeks | 24.9 | 24.6 | 27.6 | 23.7 |
| Birth weight, g | 694 | 696 | 1,084 | 650 |
| Days of admission | 10 | 11 | 4 | 14 |
| ICU care | no | no | no | yes |
| Ventilator care | no | no | no | yes |
| O2 inhalation | yes | no | yes | yes |
| WBC count/ μ L | 17,030 | 12,740 | 8,130 | 11,140 |
| Neutrophil, % | 71.9 | 35.4 | 25.2 | 41.1 |
| Lymphocyte, % | 19.1 | 51.3 | 64.9 | 42.2 |
| CRP, mg/dL | 1.025 | 1.194 | 0.026 | 0.783 |
| Number of Palivizumab administration | 1 | 5 | 5 | 5 |

Abbreviations : GA, gestational age; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein

예방접종을 한 환아는 모두 28주 미만인 환자 4명뿐이었다(Table 3). 이들 중 두명은 본원에서 RSV 유행시기에 5회 근주를 마쳤으며, 한 명은 타병원에서 5회 근주를 마쳤다. 나머지 한 명은 palivizumab 1회만 투여받았다.

4. 중증 RSV 감염으로 인한 중환자실 치료군의 임상적 특징

중증 RSV 하기도 감염으로 중환자실에서의 집중 치료가 필요로 했던 만삭아군과 미숙아군에서 발열 및 동반된 호흡기 증상(기침, 콧물), 인공환기요법을 필요로 했던 일수, 혈액검사상 입원당시 백혈구 수, 중성구의 비율, CRP 등 모두 통계학적으로 유의하지 않았다(Table 4). 또 중환자실에 입원한 모든 환자는 12개월 미만이었으며 대부분이 3개월 미만이었다(16명/24명). 1개월 미만이 2명, 1개월 이상 2개월 미만이 10명, 2개월 이상 3개월 미만이 4명이었다. 가장 어린 환자는 10일 된 신생아였으며, 가장 나이가 많았던 환자는 10.4개월이었다. 미숙아군에서 palivizumab 예방요법 대상이 되어 접종받은 환아는 한 명이었으며, 타병원에서 5회 근주를 마친 환아였다. 본원에서 실제적으로 중환자실에 입원을 하고 인공환기요법을 필요로 했던 환자는 대부분 만삭아이거나 palivizumab 투여 대상이 아닌 미숙아였다. 중환자실에 입원한 환자들 중에서 사망한 환자는 한 명도 없었다.

고 찰

바이러스 감염에 의한 급성 하기도 감염은 소아에서 입원을 요하는 가장 중요한 질병 중에 하나이며, 원인 바이러스로는 respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus, parainfluenza virus, rhinovirus 등이 대부분을 차지하고 있다. 그 중에서도 RSV는 2세 미만의 소아에서 급성 하기도 감염으로 인한 입원의 주원인으로 주로 겨울과 초봄에 많이 발생한다¹⁸⁾. RSV 감염의 주요 위험군으로는 미숙아, 만성 폐질환이 있는 경우, 선천성 심질환이 있는 경우로 알려져 있다. 또 RSV 감염으로 입원을 필요로 하는 환자들의 위험군으로는 남아, 저출생체중아(<10th percentile), 학령기 형제가 있는 경우, 유아원에 다니는 경우, 생후 2개월 이후 모유수유를 못 한 경우, 주위 흡연자가 있는 경우, 가족 구성원 수가 많은 경우, RSV 유행시기에 생후 6개월 미만인 경우이다^{19, 20)}. 다른 연구들에서도 밝힌 중요한 사실은 RSV 유행시기에 출생한 소아들이 RSV로 인한 급성 하기도 감염으로의 입원률이 다른 시기에 출생한 소아들보다 높아진다는 것이다²¹⁾. 이러한 위험요소들로 인해 palivizumab 투여국가에서는 그 지역의 계절적 분포를 토대로 하여 각 나라에 맞는 palivizumab 투여 대상을 재고하는 연구들이 현

Table 4. Comparisons of Clinical Characteristics between the Term Group and Preterm Group in Patients with Severe Respiratory Syncytial Virus Infection

| | Term (n=21) | Preterm (n=3) | P value |
|-------------------------|--------------|---------------|---------|
| Age, months | 2.8±2.6 | 4.9±2.5 | NS |
| GA, weeks | 38.9±1.2 | 30.5±5.6 | <0.001 |
| Birth weight, g | 3,379±443 | 1,469±711 | NS |
| Days of admission | 15.0±9.0 | 12.7±3.2 | NS |
| Days in ICU | 8.3±8.1 | 7.3±3.2 | NS |
| Days of ventilator care | 5.1±3.9 | 3.3±1.2 | NS |
| WBC count/ μ L | 12,440±5,554 | 11,553±2,199 | NS |
| Neutrophil, % | 34.9±18.4 | 61.7±18.1 | NS |
| Lymphocyte, % | 47.6±16.3 | 29.2±12.3 | NS |
| CRP, mg/dL | 1.7±3.6 | 0.6±0.5 | NS |

Data expressed as mean±standard deviation

Abbreviations : GA, gestational age; ICU, intensive care unit; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; NS, not significant

재까지 활발히 이루어지고 있다^{12, 22, 23)}. Palivizumab은 이미 IMpact 연구를 통해 그 효과와 안정성은 입증되어 있었다. RSV 감염으로 인한 입원률을 55% 감소시켰고, 만성 폐질환이 있는 환아에서는 39% 감소, 만성 폐질환이 없는 미숙아에서는 78% 감소를 보여 모두에서 예방효과를 입증하였다^{10, 24, 25)}. 더불어 총 입원기간, 산소 필요도, 병의 중증도도 감소시켰다.

전세계적으로 미숙아의 출생률과 생존율이 증가하고 있으며, 우리나라에서도 미숙아가 차지하는 비율은 전체 출생의 4.89%로 현재 꾸준히 증가하고 있으며, 2007년도에 전국 57개 종합병원을 대상으로 한 연구⁷⁾에서는 미숙아가 차지하는 비율이 24.2%로, 2002년도의 17.5%에 비해 그 빈도가 증가하였다. 또 2,500 g 미만의 low birth weight infant (LBWI)와 1,500 g 미만의 very low birth weight infant (VLBWI)의 생존율도 각각 95%, 85%에 이르고 있어 이들의 삶의 질과 이환률에 높은 관심을 가지게 되었다.

현재 우리나라에서도 미국 소아과 학회의 권고 및 적응사항²⁶⁾을 바탕으로 2005년 말부터 palivizumab가 도입되어 현재는 예방요법이 활발히 이루어지고 있다. 우리나라 보험적용은 RSV 계절(10월-3월) 시작점에서 6개월 이내에 기관지폐이형성증 치료가 필요했던 2세 미만의 소아와 선천성 심장질환(울혈성 심부전, 중등도 이상의 폐고혈압, 청색증을 동반한 심장질환)이 있는 만 1세 미만인 소아를 대상으로 하고 있다.

본 연구에서는 2007년 1월부터 2011년 2월까지 급성 하기도 감염으로 동국대학교 일산병원에서 입원치료를 한 환자들을 대상으로 하였고, multiplex RT-PCR을 통해 원인 바이러스가 검증된 환자는 167명이었다. 동국대학교 일산병원에 입원하는 환자들은 특정지역을 포함하고 있고, 본원에서 출생한 미숙아들은 대부분 본원으로 정기적으로 외래추적을 하고, 인구의 유동이 덜하여 일산지역은 RSV 감염 환자들에 대한 연구에 알맞은 지역이다. 원인 바이러스로는 RSV가 가장 많았고, rhinovirus, adenovirus, parainfluenza virus 순으로 다른 연구들과 비교하였을 때 큰 차이는 없었다. 우리나라에

서 RSV 감염의 호발 계절은 겨울과 초봄으로 알려져 있고, 본 연구에서도 11월, 12월, 1월에 가장 빈도가 높아 크게 다르지 않음을 알 수 있었다. 하지만 3월부터는 그 빈도가 현저히 줄어든다는 것을 볼 수 있었다.

RSV 환자군의 임상적 특징을 살펴보았을 때, 만삭아로 출생한 환아가 90명, 미숙아로 출생한 환아가 23명이었다. 이 두 군간의 인구학적 특징, 발열 및 호흡기 증상, 입원당시 혈액검사 소견들은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았고 평균 입원일만 만삭아군이 9.0일, 미숙아군이 12.6일로 유의한 차이를 보였다. 중환자실에서의 집중치료가 필요했던 환자는 만삭아군이 21명(23.3%), 미숙아군이 3명(4명중 다른 질병과 동반된 환아는 제외, 13.6%)으로 유의한 차이가 없었다.

Dario 등의 연구¹¹⁾에서는 palivizumab의 가장 적절한 투여 대상을 살펴보기 위해 11개의 소아중환자실에 입원한 모세기관지염 환자들을 대상으로 조사하였고, 그 결과 오직 16% 만이 palivizumab 예방접종에 대한 AAP criteria에 만족된다는 것을 알 수 있었다. 대부분의 환자들은 만삭아이였으며 어떤 위험요소도 가지고 있지 않았다. 또 palivizumab 예방요법은 여러 연구들을 통해 중환자실의 입원기간이나 인공환기요법의 사용기간을 줄이지 못했다는 것을 알 수 있었다^{10, 24)}. 이에 그들은 palivizumab 예방요법이 RSV 하기도 감염으로 중환자실에 입원하는 환자 비율 및 전체환자 수를 줄이는데는 큰 기여를 하기 힘들 것이라 발표하였고, 이에 대해 palivizumab 투여군에 대한 재고가 필요하다고 하였다.

본 연구에서는 RSV 감염환자군 중 미숙아군을 다시 세분화하여 임상적 특징을 살펴보았으며, 총 22명의 환자 중 28주 미만이 4명(18.2%), 28주에서 32주 미만이 2명(9.1%), 32주 이상이 16명(72.7%) 이었다. 이들 중 palivizumab 투여 대상이 되어 예방접종을 한 환자는 총 4명이었고 모두 28주 미만이었으며, 한 명만 중환자실에서의 집중 치료 및 인공환기요법을 필요로 하였다. 중환자실에서의 입원치료를 받은 나머지 두명의 환자는 모두 32주 이상의 환자였으며 다른 위험요소를 가지고 있지 않았다. 출생주수로 나눈 이 세 군간에 발열 및 호흡기

증상, 총 입원기간, 입원당시 나이, 혈액소견상 입원당시 백혈구수, 중성구의 비율, CRP 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

다른 연구들에서는 후기 미숙아들에 관한 RSV 감염의 위험도를 보고하여 이들도 기관지폐이형성증 없이 다른 위험요소가 있는 경우 palivizumab의 투여대상에 포함되어야 한다고 밝혔으며²³⁾, 실제 출생주수 33-35주의 미숙아들을 접종대상에 포함하고 있는 곳이 스페인, 이탈리아, 독일 등이 있었다²⁷⁻²⁹⁾. 본 연구에서도 실제 RSV에 의한 급성 하기도 감염으로 입원한 중증환자는 32주 이상이 대부분을 차지해 이들을 예방접종 대상에 포함하는 연구들이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

최근에는 palivizumab의 비용효과에 관한 연구¹²⁻¹⁶⁾들이 활발히 이루어지고 있으며 Hall 등이 보고한 연구¹⁸⁾에서는 이제 지역적으로 분류하여 그들에 맞는 계절적 분포와 접종 대상을 조사하여 그 지역만의 예방접종지침을 정해야 한다고 발표하였다. 또 이런 경제적 효과를 고려해 각 나라의 최고 유행시기를 정해 접종 횟수를 4번으로 하는 곳도 있다.

본 연구에서는 RSV에 의한 급성 하기도 감염으로 입원한 환자군의 인구학적 특징과 RSV 감염의 유행시기를 살펴보고, 입원 환자의 대부분은 만삭아이거나 기관지폐이형성증이 없는 미숙아로 현재 palivizumab의 예방요법 대상이 아닌 환자들이었다. 또 중환자실에 입원한 환자군에서도 만삭아와 미숙아간의 임상양상, 인구학적 특징은 유의한 차이를 보이지 않았고 32주 이상의 미숙아와 만삭아가 대부분이며 전부 1세 미만이였다. 이번 연구에서 palivizumab의 예방요법 대상을 1세 미만의 기관지폐이형성증 이외 다른 위험요인을 가진 환자들을 좀더 많이 포함하고, 적절한 RSV 유행시기를 평가하여 집중적으로 예방요법을 시행하면 RSV 감염을 더 많이 예방할 수 있다는 결론을 얻을 수 있었다. 하지만 이번 연구는 특정 지역의 한 개 병원을 대상으로 한 후향적인 연구라는 제한점이 있다. 따라서 더 많은 환자들을 대상으로 하는 국가적인 연구가 시행되어, 더욱 최적의 시기에 더 많은 환자를 대상으로 고려할 수 있는 적절하면서도 경

제적인 palivizumab 투여가 이루어 질 수 있도록 접종 대상에 대한 재고가 필요할 것이라 생각된다.

요 약

목적: Respiratory syncytial virus (RSV)에 의한 급성 하기도 감염은 소아기에 입원을 요하는 중요한 질환이다. 우리나라에서는 현재 미숙아와 후기미숙아의 출생률과 생존률이 증가하고 있으며, palivizumab (Synagis[®]) 예방요법을 시행하고 있으나 아직 경제효과에 대한 연구가 없는 실정이다. 이에 저자들은 RSV로 인한 하기도 감염으로 입원한 미숙아들의 인구학적, 임상적 특성을 알아보고 우리나라에 적절한 예방요법 대상을 정하는데 도움이 되는 정보를 제공하고자 하였다.

방법: 2007년 1월부터 2011년 2월까지 동국대학교 일산병원에 입원한 3세 미만의 급성 하기도 감염 환자 중 multiplex RT-PCR을 통해 원인 바이러스를 밝힌 167명의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

결과: 167명 중 RSV 감염으로 밝혀진 환자는 총 113명이었으며, 만삭아가 90명, 미숙아가 23명이였다. 이들의 평균 입원기간은 만삭아군이 9.0일, 미숙아군이 12.6일로 통계학적인 차이를 보였으며 이외 입원당시 나이, 발열 및 호흡기 증상, 혈액소견등은 유의한 차이를 보이지 않았다. RSV 감염으로 입원한 미숙아 22명을 조사하였을때(다른 질병과의 동반감염이 있었던 한 명 제외), 28주 미만이 4명, 28주 이상 32주 미만이 2명, 32주 이상이 16명(72.7%)으로 대부분이 palivizumab 예방요법의 대상이 아닌 미숙아들이였다. 이들 중 3명은 중환자실에서의 치료를 받았고 한 명만 28주미만의 환아로 palivizumab 투여를 받았으며 나머지 두 명은 32주 이상의 환아들로 기관지폐이형성 등 다른 위험요소가 없어 palivizumab을 투여 받지 않았다. 중환자실에서 치료받은 미숙아군과 만삭아군에서도 임상양상과 혈액학적 소견은 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론: RSV에 의한 급성 하기도 감염으로 입원하는 환자들은 대부분 만삭아이거나 기관지폐이형성증과 같

은 위험요인이 없는, palivizumab 투여 대상이 아닌 미숙아들이었다. 따라서 우리나라에서도 기관지폐이형성증 이외의 위험요인을 평가하고 더욱 최적의 시기에 palivizumab을 투여 하는 우리나라만의 예방요법지침이 하루속히 필요하다고 생각된다.

References

- 1) Park JS. Acute viral lower respiratory tract infections in children. *Korean Journal of Pediatrics* 2009;52:269-76.
- 2) Jung BS, Cho B, Kim HH, Lee JS. A clinical study of respiratory tract infection. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)*. 1996;6:60-3.
- 3) Elliot AJ, Fleming DM. Viral infections and acute otitis media in young children. *Clin Infect Dis* 2008;47:146-7.
- 4) Williams JV. The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19:569-84.
- 5) Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev* 2004;5: 119-26.
- 6) Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J* 2003;21-32.
- 7) Hahn WH, Chang JY, Bae CW. Birth statistics and mortality rates for neonatal intensive care units in Korea during 2007: collective results from 57 hospitals. *J Korean Soc Neonatol* 2009;16:36-46.
- 8) Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543-6.
- 9) Garenne M, Ronsmans C, Campbell H. The magnitude of mortality from acute respiratory infections in children under 5 years in developing countries. *World Health Stat Q* 1992;45:180-91.
- 10) The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7.
- 11) Prais D, Schonfeld T, Amir J. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. *Pediatrics* 2003; 112:548-52.
- 12) Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab. *J Paediatr Child Health* 2006;42:253-8.
- 13) Fariña D, Rodríguez SP, Bauer G, Novali L, Bouzas L, González H, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:287-91.
- 14) Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *Eur J Health Econ* 2010;11:105-15.
- 15) Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJ, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Ther* 2008;30:749-60.
- 16) Lanctot KL, Masoud ST, Paes BA, Tarride JE, Chiu A, Hui C, et al. The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks: a Canadian-based analysis. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3223-37.
- 17) Denny FW, Clyde WA, Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986; 108:635-46.
- 18) Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28.
- 19) Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DS, Mitchell I, et al. The pediatric investigators collaborative network on infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:806-14.
- 20) Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respir Med* 2002;96:1-7.
- 21) Tatochenko V, Uchaikin V, Gorelov A, Gudkov K, Campbell A, Schulz G, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clin Epidemiol* 2010;2:221-7.
- 22) Mori M, Kawashima H, Nakamura H, Nakagawa M, Kusuda S, Saji T, et al. Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. *J Infect Chemother* 2011;17:254-63.
- 23) Fitzgerald DA. Preventing RSV bronchiolitis in vulnerable infants: the role of palivizumab. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:143-7.
- 24) The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants

- and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997;99:93-9.
- 25) Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:46-54.
- 26) American academy of pediatrics committee on infectious diseases and committee of fetus and newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998;102:1211-6.
- 27) Resch B, Paes B. Are late preterm infants as susceptible to RSV infection as full term infants? *Early Hum Dev* 2011;87:47-9.
- 28) Lanari M, Silvestri M, Rossi GA. Palivizumab prophylaxis in 'late preterm' newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:53-5.
- 29) Figueras Aloy J, Quero J, Domenech E, Lopez Herrera MC, Izquierdo I, Losada A, et al. Recommendations for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:357-62.