

# 신생아와 조기 영아기에 발생한 기계환기요법이 필요했던 중증 respiratory syncytial virus 감염의 임상적 특성

서울대학교 의과대학 소아과학교실

신승한 · 김재리 · 이진아 · 최창원 · 김이경 · 최은화 · 김한석 · 김병일 · 이환중 · 최중환

= Abstract =

## Clinical characteristics of severe respiratory syncytial virus infection requiring mechanical ventilation in neonatal period and early infancy

Seung Han Shin, M.D., Jae Ri Kim, M.D., Jin-A Lee, M.D., Chang Won Choi, M.D., Ee-Kyung Kim, M.D., Eun Hwa Choi, M.D., Han-Suk Kim, M.D., Beyong Il Kim, M.D., Hoan Jong Lee, M.D. and Jung-Hwan Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** To identify clinical characteristics of severe respiratory syncytial virus (RSV) in neonatal period and early infancy and provide information in clinical practice.

**Methods :** Twelve neonates and young infants (<6 months) who were infected by respiratory syncytial virus and required mechanical ventilation between March 2005 and July 2007 were enrolled. Diagnosis of RSV infection was made based on the positive results by rapid antigen immunoassay or polymerase chain reaction.

**Results :** There were four premature infants, of whom three were near-term. Birth weight of subject patients was  $2.8 \pm 0.6$  kg, gestational age was  $37 \pm 2$  weeks and the age at the time of admission was  $35 \pm 15$  days. Nine of them showed apnea and in five patients, apnea itself was an indication for mechanical ventilation. In seven of the apneic patients, apnea was the first manifestation of RSV infection. In three of these seven apneic patients, apnea preceded definite respiratory distress signs or typical stethoscopic findings by 1-3 days. Mean duration of mechanical ventilation was  $3 \pm 2$  days, and mean duration of stay in intensive care unit was  $6 \pm 2$  days.

**Conclusion :** RSV is a major cause of severe respiratory tract infection in term or near-term infant younger than 2 months. For apnea could be the first manifestation of the RSV infection, high level of suspicion is required in practice of neonates or young infants who show any upper respiratory infection symptoms during RSV season. (*Korean J Pediatr* 2008;51:372-376)

**Key Words :** Respiratory syncytial virus, Apnea, Bronchiolitis

## 서 론

Respiratory syncytial virus (RSV)는 1956년에 처음으로 동정된 이래 전 세계적으로 영아와 소아에서 호흡기 감염의 주요 원인 바이러스의 하나로 밝혀져 왔다<sup>1-3)</sup>. 이러한 RSV 감염은 치료가 필요 없는 가벼운 호흡기 증상으로부터 기계호흡을 요하는 폐렴이나 모세기관지염 등 심각한 하기도 질환까지 다양한 형태로 나타날 수 있다<sup>4,5)</sup>. 그 중등도 또한 발병 연령에 따라 다르게 나타나는 경향이 있어 성인이나 소아의 경우에는 가볍게 상기도

감염의 증상을 보이는 경우가 많으나 신생아나 조기 영아는 전형적인 호흡기 증상 이외에 수유량 감소, 기면, 청색증과 무호흡 등 전신 증상으로 나타나는 경우가 많아 패혈증이나 수막염, 뇌손상 등과 감별을 해야 하는 경우가 있다<sup>6-8)</sup>.

그러나 호흡기 증상이 뚜렷하지 않은 경우에 임상가가 처음부터 RSV 감염을 의심을 하기가 쉽지가 않으며 이로 인해 적절한 치료의 시기를 놓치는 경우가 발생하기도 한다. 특히 신생아나 영아는 RSV 감염증으로 인하여 사망할 수 있기 때문에 이 연령에서 RSV 감염이 의심이 되면 주의깊은 관찰이 요하며 필요시 기계환기요법 등의 충분한 지원을 해주어야 한다<sup>9,10)</sup>. 하지만 최근 이러한 중증의 RSV 감염을 대상으로 한 연구들이 많지는 않은 상황이다.

따라서 본 연구에서는 6개월 미만의 신생아 및 조기 영아에서 RSV 감염으로 인해 발생한 중증 호흡기 감염의 증례들을 고찰하여 그 임상적 특성을 파악함으로써 이 질환의 진료에 도움이

Received : 16 October 2007, Accepted : 30 November 2007

Address for correspondence : Chang Won Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Bundang Seoul National University College of Medicine, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-707 Korea

Tel : +82.31-787-7286, Fax : +82.31-787-4054

E-mail : choicw@snu.ac.kr

되는 임상 정보를 제공하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2005년 3월부터 2007년 7월까지 RSV에 의한 모세기관지염 또는 폐렴에 이환되어 분당서울대학교병원 중환자실에 입원하여 기계환기요법을 받은 생후 6개월 미만의 12명의 환아들이 연구 대상이었으며 이들에 대한 의무기록 열람을 통해 임상적 특성을 살펴보았다.

### 2. 방법

연구 대상 환아들의 전자의무기록을 열람하여 인구학적 및 임상적 특성들을 조사하였다. 20초 이상 호흡이 정지하거나 호흡 정지의 시간에 관계없이 청색증이나 서맥을 동반한 경우에 무호흡이 있는 것으로 정의하였고, 비 폐쇄, 기침, 콧물이 있는 경우에 경미한 상기도 감염 증상이 있는 것으로, 빈호흡, 흉곽함몰, 청색증, 비익확장 등이 있는 경우에는 뚜렷한 호흡기 이상 징후가 있는 것으로 정의하였다.

RSV 감염 여부의 진단은 환자의 비인두흡인물 또는 경기관지흡인액 내에서 효소면역법에 의한 신속항원검출에서 양성이거나 polymerase chain reaction(PCR) 방법으로 RSV 핵산이 검출된 경우에 진단하였다.

## 결 과

### 1. 인구학적 특성

연구 대상 환아들의 평균 출생체중은  $2.8 \pm 0.6$  kg (범위: 1.9-3.6 kg), 재태연령은  $37 \pm 2$ 주(33-40주)이었으며, 입원 시의 평균 나이는  $35 \pm 15$ 일(14-59일)로 모든 환아들이 2개월 미만이었다. 남아가 7명이고 여아가 5명으로 성비에 큰 차이를 보이지 않았다. 3명(25%)의 환아들이 재태연령 35주 미만으로 태어나 신생아중환자실에 입원하였던 병력이 있었으나 입원기간 중 무호흡이나 호흡기 문제로 약물을 투여 받거나 기계환기요법, 비강내 지속적 양압환기(nasal continuous positive airway pressure), 보조적인 산소 투여 등의 치료를 받은 경우는 없었다. 이 3명의 환아들을 포함하여 모든 환아들이 RSV에 의한 중증 호흡기 감염으로 입원하기 이전에 호흡기적 또는 비호흡기적 문제로 입원한 적은 없었다.

환아들이 입원한 시기는 1월에 1명, 3월에 3명, 9월에 1명, 10월에 1명, 11월에 4명, 12월에 2명으로 모두 RSV 유행기인 9월부터 3월까지 입원하였고 4월부터 8월까지 입원한 환아는 없었다.

환아들의 총 기계환기요법 기간은 평균  $3 \pm 2$ 일(1-5일)이었고,

중환자실 체류 기간은  $6 \pm 2$ 일(3-9일), 총 입원 기간은  $11 \pm 3$ 일(6-16일)이었다. 입원 기간 동안에 사망한 경우는 없었다.

총 12명의 환아들 중 10명의 환아들은 퇴원 후 적어도 6개월 이상 외래에서 추적관찰이 가능하였는데 이 중 5명은 퇴원 후 반복적인 천명으로 내원하였으나 나머지 5명의 환아들에서는 천명으로 내원한 경우가 확인되지 않았다.

### 2. 비호흡기 증상

기면이 8명(67%)의 환아들에서 입원 1±0일 전(입원 1일 전-입원 당일)에 관찰되었고 보챔이 5명(42%)에서 입원 1±1일 전(입원 1일 전-입원 당일)에, 수유량 감소가 11명(92%)에서 입원 0±1일 전(입원 1일 전-입원 1일 후)에 관찰되었다.

### 3. 호흡기 증상 및 징후

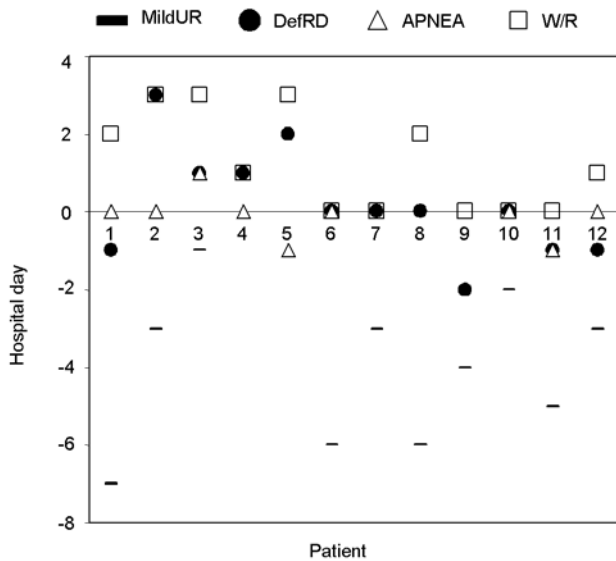
경미한 상기도 감염 증상(비 폐쇄, 기침, 콧물)이 10명(83%)의 환아들에서 입원 4±2일 전(입원 7-1일 전)에 관찰되기 시작하였고 뚜렷한 호흡기 이상 징후(빈호흡, 흉곽함몰, 청색증, 비익확장)는 모든 환아들에서 입원 0±1일 전(입원 2일 전-입원 3일 후)에 관찰되었다. 청진 소견 상 나음이나 천명은 모든 환아들에서 관찰되었는데 평균 입원 1±1일 후(입원 당일-입원 3일 후)에 들리기 시작하였고 평균  $7 \pm 3$ 일(3-12일) 동안 지속되었다. 환아들의 입원당시 초기 흉부 방사선 소견은 다양하였으며 2명(17%)은 정상이었고, 미만성 기관지 주위 음영 증가는 9명(75%), 다초점성 무기폐는 4명(33%), 과팽창은 4명(33%)에서 나타났다.

### 4. 무호흡

9명(75%)의 환아들이 입원 전, 입원 당일, 입원 후에 무호흡을 보였고 모두 청색증과 서맥을 동반한 임상적으로 유의한 무호흡이었다. 2명(17%)은 무호흡이 입원 하루 전부터 발생하였고, 6명(50%)은 입원 당일, 1명(8%)은 입원 하루 뒤에 발생하였다. 3명(25%)의 무호흡 환아들에서는 무호흡이 의료진들에 의해 확인되었을 당시 뚜렷한 호흡기 이상 징후나 청진 소견 상 이상 소견이 없었으나, 입원경과 중 1-3일 이후에 나음 또는 천명이 청진되었다. 따라서 이 3명의 환아에서는 무호흡의 원인으로 중추신경계 이상이 의심되어 뇌 초음파, 뇌 전산화 단층촬영, 뇌파, 뇌척수액 검사 등이 시행되었고 결과는 모두 음성이었다. 4명(33%)의 무호흡 환아들에서는 무호흡과 함께 뚜렷한 호흡기 이상 징후나 청진 소견 상 나음 또는 천명이 동반되었다. 2명(17%)의 무호흡 환아들은 뚜렷한 호흡기 이상 징후가 관찰된 후 하루가 지나서 무호흡이 나타나기 시작하였다(Fig. 1).

### 5. 입원 및 기계환기요법의 사유

8명(67%)의 환아들에서 무호흡이 입원 사유였고 3명(25%)의 환아들에서 뚜렷한 호흡기 이상 징후가 입원 사유이었다. 1명의 환아는 경미한 상기도 감염 증상만을 보였지만 환아가 출생체중  $1.9$  kg, 재태연령 34주로 태어난 미숙아여서 관찰을 위하여



**Fig. 1.** Sequence of symptoms and signs developed in neonates and young infants with severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. Apnea was developed in nine infants out of 12 RSV infected infants. Abbreviations: MildUR, mild upper respiratory infection symptoms; DefRD, definite respiratory distress signs; W/R, wheezing and/or rale on stethoscope.

미리 입원하였다. 5명(42%)의 환아들에서 무호흡 자체가 기계환기요법의 사유였으며, 나머지 7명(58%)의 환아들에서는 심한 호흡곤란 및 과탄산혈증이 기계환기요법의 사유였다.

### 6. RSV 감염과 관련된 역할

7명(58%)의 환아들에서 가족 구성원 중 상기도 감염 증상이 있었던 사람이 있었고 가족 구성원 중 상기도 감염이 없었던 5명의 환아들 중 4명의 환아들은 입원일로부터 일주일 내에 경미한 상기도 감염 증상을 가진 채로 산후 조리원에서 퇴소한 병력이 있었다.

## 고찰

RSV에 의한 호흡기 감염은 소아기에 발생하는 병원 입원의 주요 원인 중 하나이다<sup>11, 12</sup>. 급성 호흡기 감염의 원인으로 3세 이하의 소아에서는 31.4%에서, 5세 이하에서는 62%에서 RSV가 호흡기 질환의 원인으로 발견되었다는 보고가 있었으며 6개월 미만의 영아에서는 다른 바이러스에 비하여 RSV에 의한 감염이 더 흔한 것으로 밝혀졌다<sup>13-15</sup>.

RSV 감염으로 인한 증상은 2세 이상의 소아에서는 기침, 콧물, 미열 등의 상기도 감염 증상이 주로 나타나지만 2세 미만의 경우에는 폐렴, 기관지염 등의 하기도 감염을 일으켜 호흡곤란, 천명, 청색증 등을 일으킬 수 있고 신생아나 초기 영아기의 경우에는 호흡기 증상은 뚜렷하게 보이지 않을 수도 있으며 기면이나 보챔, 수유량 감소나 무호흡 등 전신 증상으로 나타날 수도 있다

<sup>16</sup>. Lim 등<sup>17</sup>)은 1개월 미만의 신생아와 1개월부터 12개월까지의 영아를 비교해 본 결과 신생아군에서는 뚜렷한 발열이 상대적으로 적으며 흉벽 함몰은 두드러지게 나타나는 것으로 보고하였고 통계적으로 유의하진 않았지만 청색증과 무호흡이 신생아군에서 많은 것으로 보고한 바가 있다.

본 연구에서는 RSV 감염으로 인해 중환자실에서 기계환기요법을 받을 정도로 심각한 호흡기 감염을 보인 12명의 환아의 임상적 특성을 알아보았다. 환아들은 뚜렷한 호흡기 이상 징후 이전에 기면, 수유량 감소, 무호흡 등의 비특이적인 증상을 보이는 경우가 많았고 뚜렷한 호흡기 이상 징후 또는 청진 상 나옴이나 천명 조건을 보이기 전에 무호흡이 뚜렷하게 인지할 수 있는 최초의 증상으로 나타났던 경우도 있었다.

1960년도 초반에 RSV 감염과 영아에서 나타나는 무호흡과의 연관성에 대한 보고가 처음으로 있는 뒤, 여러 연구들을 통해 RSV 감염의 16-20%에서 무호흡이 나타나는 것으로 밝혀지고 있으나 RSV 감염에서 무호흡이 일어나는 기전에 대해서는 명확하게 알려진 바가 없고 다만 호흡조절의 미숙함과 관련된 것으로 생각되며, 미숙아의 경우에는 저산소증에 대해 호흡기전이 비정상적으로 반응하는 경향이 있기 때문에 RSV 감염으로 인해 무호흡이 잘 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>6, 16, 18, 19</sup>. RSV 감염과 관련된 무호흡의 위험도를 증가시키는 요소로는 미숙아로 출생한 병력, 출생 후 연령, 그리고 이전의 미숙아 무호흡증의 병력 등이 밝혀져 있다<sup>6</sup>.

본 연구에서도 무호흡을 보이는 빈도가 75%로 매우 높았고 5명(42%)에서는 무호흡 자체가 기계환기요법의 적응증이 될 만큼 심각하였다. 그러나 미숙아 1명(33주)을 제외하고는 대부분의 환아들이 준만삭아(34-36주, 3명) 및 만삭아(37-40주, 8명)였다. 따라서 반드시 미숙아로 태어난 경우가 아니더라도 생후 2개월 이전에는 RSV 감염에 의해 심각한 무호흡이 발생할 가능성이 있으므로 이들 환아들의 진료 시 무호흡에 대한 대비가 있어야 할 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서와 같이 무호흡이 다른 뚜렷한 호흡기 이상 징후 또는 청진 상 나옴이나 천명의 동반 없이 RSV 감염의 최초 증상으로 나타날 수 있기 때문에 RSV 유행기에는 무호흡으로 내원한 신생아나 초기 영아들의 감별 진단에서 RSV 감염을 꼭 포함시켜야 할 것으로 생각된다.

RSV 감염의 고위험군은 미숙아로 출생한 경우, 선천성 심질환이나 만성 폐질환을 가지고 있는 경우, 그리고 면역력이 감소되었거나 선천성 면역결핍증을 가지고 있는 경우 등이다<sup>20</sup>. 또한 환경적 혹은 인구학적 요인으로는 남아의 경우, 어린 나이의 경우(생후 6주 이내), RSV 유행기에 출생한 경우, 유아원에 다니는 경우, 가족 구성원의 수가 많은 경우에 RSV 감염의 위험이 높아지는 것으로 알려져 있다<sup>21</sup>. 본 연구에서 RSV 감염으로 기계환기요법을 받았던 환아들은 1명을 제외하고는 주로 준만삭아 및 만삭아로 태어난 신생아 및 초기 영아들이었고 대부분 이전에 건강하였고 특별한 기저질환이 없었다. 그러나 모두 입원 시의 나이가 생후 2개월 미만으로 상대적으로 어린 나이이었다. 이 점

은 RSV 감염으로 인한 호흡기 질환의 중등도가 출생 후의 연령과 관련이 있다는 이전의 보고와 일치하는 것이다. 또한 본 연구에 포함된 환아들의 가족력에서 상당수가 가족 중에 호흡기 감염 증상을 보이는 사람이 있었거나 환아가 산후조리원에 있었던 경우에는 퇴소 시 이미 호흡기 증상을 가지고 있었던 경우가 많았다. 따라서 신생아 및 초기 영아들이 RSV 감염에 노출될 위험이 높은 상황에 놓여 있을 때에는 그들에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하며 보호자와 의료진은 철저한 손씻기와 접촉주의 등 감염 예방에 각별히 신경을 써야 한다.

한편, 중증의 RSV 감염으로 중환자실에서 치료를 요하는 경우는 감염 환자의 11-15% 정도이며 평균 중환자실 재원 기간은 9.8일, 기계환기요법을 필요로 했던 기간은 평균 10.2일 이었다고 보고된 바가 있다<sup>22, 23</sup>. 본 연구에서는 전에 RSV 감염 예를 조사하지 않았기 때문에 어느 정도 비율의 환아들이 중환자실에서의 치료를 요하는 지 알 수 없지만 평균 중환자실 재원 기간이 6일, 기계환기요법을 필요로 했던 기간이 평균 3일로 기존의 연구 결과보다 비교적 양호한 경과를 보였다. 그러나 이러한 결과는 본 연구대상에서 기관지폐이형성증이나 선천성 심질환 등 고위험 군이 포함되지 않았기 때문인 것으로 생각할 수 있다. RSV 감염에 의한 사망률은 정상 만삭아의 경우에는 0.29-4.6%까지 보고되었으며 생후 10주 이하의 영아들에서 사망률이 가장 높았던 것으로 나타났고, 고위험군의 경우에는 사망률이 3배까지 증가하는 것으로 보고되었다<sup>8, 22, 24-26</sup>.

본 연구에서는 치료 중 사망한 예가 없었는데 이는 아마도 본 연구대상에 정상 만삭아가 상대적으로 많이 포함되었기 때문인 것으로 생각된다. 그러나 병원에 입원하여 적절한 치료를 받은 환아들의 사망률은 높지 않지만 본 연구대상에서 무호흡을 주소로 입원했던 대다수의 환아들에서 무호흡이 다른 뚜렷한 호흡기 이상 징후들이 감지되기 전에 발생하였고 입원한 지 수 일 이내에 곧바로 기계호흡요법이 필요했던 정도로 심각했던 것이었음을 상기한다면 집에서 RSV 감염에 의한 무호흡으로 사망하게 되는 경우도 있을 것으로 추정해 볼 수 있다. RSV 유행기에 발생하는 영아돌연사증후군(sudden infant death syndrome)의 일부는 이 RSV에 의한 무호흡으로 인한 것일 가능성을 배제할 수 없을 것으로 생각된다. 따라서 앞으로 영아돌연사증후군에서의 RSV 감염의 역할에 대한 연구가 있어야 할 것으로 생각되고 이런 연구를 통해 병원에서의 RSV 감염의 사망률만이 아닌 전체 지역사회에서의 RSV 감염의 사망률을 알 수 있게 될 것으로 생각된다.

RSV는 미숙아로 태어난 경우가 아니라도 생후 2개월 미만의 신생아 및 초기 영아들에게 중증의 호흡기 감염을 초래할 수 있으며 뚜렷한 호흡기 이상 징후가 나타나기 전에 치명적인 무호흡이 발생할 수 있으므로 이 연령의 영아들이 RSV 유행기에 경미한 상기도 감염 증상을 보이거나 RSV 감염에 노출될 위험이 높은 상황에서는 매우 조심스러운 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적 :** 신생아기와 초기 영아기에 발생한 기계환기요법이 필요했던 중증 respiratory syncytial virus (RSV) 감염의 임상적 특성을 고찰하여 그 임상적 특성을 파악함으로써 이 질환의 진료에 도움이 되는 임상 정보를 제공하고자 하였다.

**방법 :** 2005년 3월부터 2007년 7월까지 분당서울대학교병원 중환자실에 RSV 감염으로 입원한 6개월 미만의 신생아와 영아들 중 기계환기요법을 필요로 했던 12명의 의무기록을 열람하여 임상적 특성을 분석하였다. RSV 감염은 환아의 비인두흡인물 또는 경기관지흡인액 내에서 RSV 항원이 효소면역법 또는 PCR 방법으로 검출된 경우로 하였다.

**결과 :** 입원 시 환아들의 나이는  $35 \pm 15$ 일(범위, 14-59일)이었고 모두 RSV 유행기인 9월부터 3월 사이에 입원하였다. 환아들의 출생체중은  $2.8 \pm 0.6$  kg, 재태연령은  $37 \pm 2$ 주였다. 12명의 환아들 중 4명은 미숙아였으며 이중 3명은 재태연령 34주에서 36주 사이의 준만삭아였다. 10명의 환아들이 입원 4 $\pm$ 2일 전부터 경미한 상기도 감염 증상(비 폐쇄, 기침, 콧물)을 보였고 입원 0 $\pm$ 1일 후에는 모든 환아들이 뚜렷한 호흡기 이상 징후(빈호흡, 흉곽함몰, 청색증, 비익확장)를 보였다. 9명의 환아들이 무호흡을 보였고, 이 중에 5명은 무호흡 자체가 기계환기요법의 사유가 되었다. 무호흡이 의료진에 의해 확인된 시점부터 뚜렷한 호흡기 이상 징후 또는 청진 상 나옴 또는 천명 소견이 나타난 시점까지 1 $\pm$ 2일이 걸렸으며, 이 중에 3명은 무호흡이 의료진에 의해 확인되었을 때 뚜렷한 호흡기 이상 징후 또는 진찰소견을 보이지 않았고 1-3일이 지난 후에야 그러한 징후 또는 진찰소견을 보였다. 환아들의 기계환기요법 기간은 3 $\pm$ 2일, 중환자실 체류기간은 6 $\pm$ 2일이었고 입원 중 사망한 환아는 없었다.

**결론 :** RSV는 미숙아로 태어난 경우가 아니라도 생후 2개월 미만의 신생아 및 초기 영아들에게 중증의 호흡기 감염을 초래할 수 있으며 뚜렷한 호흡기 이상 징후가 나타나기 전에 치명적인 무호흡이 발생할 수 있으므로 이 연령의 영아들이 RSV 유행기에 경미한 상기도 감염 증상을 보이거나 RSV 감염에 노출될 위험이 높은 상황에서는 매우 조심스러운 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

## References

- 1) Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-52.
- 2) Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28.
- 3) Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:S21-32.
- 4) John FW. Respiratory syncytial virus. In: Mandell G, Dou-

- ghlas R, Bennett J, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1989:1265-75.
- 5) Jackson GG, Muldoon RL. Viruses causing common respiratory infections in man. Part 3: Respiratory syncytial viruses and coronaviruses. *J Infect Dis* 1973;128:674-702.
  - 6) Church NR, Anas NG, Hall CB, Brooks JG. Respiratory syncytial virus-related apnea in infants. Demographics and outcome. *Am J Dis Child* 1984;138:247-50.
  - 7) Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:422-34.
  - 8) Njoku DB, Kliegman RM. Atypical extrapulmonary presentations of severe respiratory syncytial virus infection requiring intensive care. *Clin Pediatr* 1993;32:455-60.
  - 9) Hodge D, Chetcuti PA. RSV: Management of the acute episode. *Paediatr Respir Rev* 2000;1:215-20.
  - 10) Arvin AM, Maldonado YA. Other viral infections of the fetus and newborn. In: Jack SR, Jerome OK, editors. Infectious disease of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001:859-60.
  - 11) Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999;282:1440-6.
  - 12) Leader S, Kohlhasse K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:629-32.
  - 13) Ducoffre G, Cauchi P, Hendrickx E. Respiratory syncytial virus epidemiology in Belgium in 1998, 1999, and 2000 (abstract). *J Perinat Med* 2001;29(Suppl I, Part 2):352A.
  - 14) Kaneko M, Watanabe J, Kuwahara M, Ueno E, Hida M, Kinoshita A, et al. Impact of respiratory syncytial virus infection as a cause of lower respiratory tract infection in children younger than 3 years of age in Japan. *J Infect* 2002;44:240-3.
  - 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) Hall CB, Kopelman AE, Douglas RG, Jr., Geiman JM, Meagher MP. Neonatal respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1979;300:393-6.
  - 17) Lim IS, Shim MJ, Kim BE, Chung JY, Kim CK, Chey MJ, et al. A Comparison of Clinical Manifestations in Neonates and Infants Infected by Respiratory Syncytial Virus. *Korean J Pediatr* 2004;47:949-52.
  - 18) Bruhn FW, Mokrohisny ST, McIntosh K. Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. *J Pediatr* 1977;90:382-6.
  - 19) Anas N, Boettrich C, Hall CB, Brooks JG. The association of apnea and respiratory syncytial virus infection in infants. *J Pediatr* 1982;101:65-8.
  - 20) Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003;5(1 Suppl):112S-117S.
  - 21) Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 2003;5(1 Suppl):118S-126S.
  - 22) Numa A. Outcome of respiratory syncytial virus infection and a cost-benefit analysis of prophylaxis. *J paediatr Child Health* 2000;36:422-7.
  - 23) La Via WV, Grant SW, Stutman HR, Marks MI. Clinical profile of pediatric patients hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Clin Pediatr* 1993;32:450-4.
  - 24) Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J Pediatr* 1992;121:348-54.
  - 25) Arnold SR, Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, et al. Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:866-9.
  - 26) Brandenburg AH, Jeannot PY, Steensel-Moll HA, Ott A, Rothbarth PH, Wunderli W, et al. Local variability in respiratory syncytial virus disease severity. *Arch Dis Child* 1997;77:410-4.