

선천성심장병 환아에서의 Respiratory syncytial virus 감염례 관찰

부천세종병원 소아청소년과, 가톨릭대학교 서울성모병원 소아청소년과*

심우섭 · 이재영* · 송진영 · 김수진 · 김성혜 · 장소익 · 최은영

= Abstract =

Respiratory syncytial virus infection cases in congenital heart disease patients

Woo Sup Shim, M.D., Jae Yeong Lee, M.D.*, Jin Yong Song, M.D.

Soo Jin Kim, M.D., Sung Hye Kim, M.D., So Ick Jang, M.D. and Eun Yong Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Sejong Hospital, Bucheon, Gyunggido, Korea

Department of Pediatrics*, Division of pediatric Cardiology, Seoul St. Mary's Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the main pathogens causing lower respiratory infections (LRI) in young children, usually of limited severity. However, in congenital heart disease (CHD) patients, one of the high-risk groups for RSV infection, RSV can cause serious illnesses and fatal results. To elucidate the effects of RSV infection in CHD patients, we observed RSV infection cases among CHD patients and non-CHD patients.

Methods: On admission of 343 LRI patients over 3 years, 77 cases of RSV infection were detected by the RSV antigen rapid test of nasopharyngeal secretion. We compared RSV infection cases among groups of CHD and non-CHD patients.

Results: During the winter season, RSV caused 20-50% of LRI admissions in children. In patients with completely repaired simple left to right (L-R) shunt diseases such as ventricular septal defect, atrial septal defect, and patent ductus arteriosus, RSV infections required short admission days similar to non-CHD patients. In patients with repaired CHD other than simple L-R shunt CHD, for whom some significant hemodynamic problems remained, RSV infection required long admission days with severe clinical course. In children with unrepaired CHD, RSV infection mostly occurred in early infant age, with long admission days. RSV infections within a month after cardiac surgery also required long admission days and severe clinical course.

Conclusion: To avoid the tragic outcome of severe RSV infection in the CHD patients, efforts to find the subgroups of CHD patients at high risk to RSV infection are needed, and effective preventive treatment should be applied. (Korean J Pediatr 2010;53:380-391)

Key Words: Respiratory syncytial virus (RSV), Bronchiolitis, Pneumonia, Congenital heart defects/disease, Palivizumab

서 론

호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus, RSV)는 영아나 소아에서 세기관지염이나 폐렴과 같은 하기도염을 일으킬 수 있는 주요 감염 인자로 알려져 있다. RSV 감염은 열대지방에서는 연중 일정한 발생을 보이거나 온대지방에서는 주로 겨울

철에 유행하는 양상을 보이고 유행 계절 동안 소아에서 발생하는 하기도염 원인의 30-50% 정도를 차지한다¹⁻⁴⁾. RSV 감염시 건강한 소아에서는 대부분 수일 후 회복하고 심각한 결과를 초래하는 경우는 드물지만 심한 조산아, 만성호흡기질환 영아, 선천성심장병 환아, 면역결핍 상태 등의 위험 군에서는 위중한 경과와 장기 입원 등 심각한 결과를 초래할 수 있다^{4, 5)}. 본 연구에서는 RSV에 의해 중증 감염이 초래될 수 있는 위험군 중의 하나인 선천성심장병 환아들에서 RSV 감염 양상을 관찰하여 RSV 감염이 여러 경우의 선천성심장병 환아에 미치는 영향을 파악하고자 하였다.

Received : 28 October 2009, Revised : 12 January 2010

Accepted : 2 March 2010

Address for correspondence: Woo Sup Shim, M.D.

Department of pediatrics, Sejong Hospita, 91-121 Sosabon-2-dong,

Sosa-gu, Bucheon, Gyunggido 422-711, Korea

Tel : +82.32-340-1121, Fax : +82.32-340-1236

Email : wsshim01@gmail.com

*This study was presented at the 56th annual fall meeting of the Korean Pediatric Society, 2008

대상 및 방법

1. 대상

2003년 7월부터 2006년 6월까지 3년간 세종병원에서 세기 관지염이나 폐렴으로 입원하여 치료받은 4세 미만의 환자 중 RSV 항원 검사가 시행된 343례를 조사하였다.

전체 343례의 하기도염 입원 레 중 77례에서 RSV 감염이 확인되었으나 1례에서 환자 사정에 의해 바로 전원되어 RSV 감염 발생 빈도 계산에는 포함시켰으나 임상관찰에는 제외하여 모두 76례의 RSV 감염 환자에서 임상 관찰이 가능하였다.

76례의 RSV 감염 환자에는 비심장병 환자가 31례 있었고 선천성 심장병 환자가 45례 있었다. 45례의 선천성 심장병 환자에서는 27례는 RSV 감염 당시 1회 이상의 전체교정이나 부분 교정의 심장수술을 받은 상태였고 18례는 수술적 치료를 받지 않은 상태였다. 이들 각 경우의 선천성 심장병 환자들의 임상 경과를 비심장병 환자의 경과와 비교하였다.

전체 343례에는 신생아적 문제로 36주 이하의 조산아가 11례 있었고 Down 증후군 26례, Edward 증후군 1례, Patau 증후군 1례, CHARGE 증후군 의심 레가 1례, DiGeorge 증후군 3례가 있었다. 이들 모두 RSV 감염의 발생 빈도 계산에는 포함되었으나 임상 관찰에는 RSV 양성 결과를 보인 32주 조산의 PDA 환아와 CHARGE 증후군 의심 환아, DiGeorge 증후군 1례, 7례의 Down 증후군 환아가 포함되었다.

2. 방법

조사 기간 동안 세기관지염이나 폐렴으로 입원한 환자에서 입원 초기에 비강 분비물을 채취하여 RSV 항원검사를 통하여 RSV 감염여부를 확인하였다. 비강 분비물의 채취는 채취 튜브에 흡입기에 연결된 관을 연결하여 음압이 걸리도록 하고 이 음압을 이용해 채취 튜브에 연결된 다른 흡입 도관을 통해 환자의 비강 분비물이 채취 튜브에 모이도록 고안된 장치를 사용하여 효과적으로 충분한 양의 비강 분비물을 채취하였다. 본 연구에서는 Immuno-

nochromatographic test인 Rapid RSV test kit (RSV Respi-Strip test, Coris, Belgium)를 사용하여 비강 분비물에서 RSV 항원을 검사하였다. RSV 항원 검사의 민감도와 특이도는 각각 90% 이상으로 알려져 있다^{6,7)}. 결과 판독은 양성, 약양성, 음성으로 판독할 수 있는데 양성 결과만을 RSV 감염 진단에 사용하였다.

전체 하기도염과 RSV에 의한 하기도염의 연령별 계절별 발생 양상을 조사하였으며 RSV 양성군에서 여러 경우의 선천성 심장병 환아와 비심장병 환아의 임상경과를 비교하였다. 환자의 증중도는 입원기간, 중환자실 입원 여부, 인공환기 치료 여부로 판단하였다.

각 군의 연령, 입원 기간 등 변수를 비교할 때 각 변수의 값이 정규 분포를 따르는지 Sapiro-Wilks test를 통하여 검증하였으며 정규 분포를 따르지 않는 경우는 Mann-Whitney U 비모수 검정 방법을 사용하여 유의성을 판단하였다.

결 과

1. 성별과 연령대에 따른 발생 빈도

전체 하기도염 환자 343례에서는 남아가 216례 여아가 127례로 남녀비는 1.7:1이었고 RSV 감염 환자 77례에서는 남아가 51례 여아가 26례로 남녀비는 1.96 이었다(Table 1).

연령별로는 343례의 48개월 미만의 전체 하기도염 환자 중 1세 미만의 환아가 238례로 69.4%, 2세 미만(23개월 이하)의 환아가 301례로 87.8%를 차지하고 있었고 RSV 감염 레에서도 77례 중 1세 미만의 환아가 58례로 75.3%, 2세 미만 환아가 71례로 92.2%를 차지하고 있었다(Table 1, Fig. 1).

2. 계절별 발생 빈도

계절별로는 10월부터 2월의 기간에 하기도염이 많이 발생하였으며 이 기간 동안 RSV 의 감염 빈도도 높아 20~50% 정도의 RSV 양성율을 확인할 수 있었다(Table 2, Fig. 2). RSV 감염 유행의 시작 시기와 끝나는 시기는 RSV 감염예방 대책과 관련하

Table 1. Age Distribution of Respiratory Syncytial Virus Infection and Lower Respiratory Infection Cases

Age (month)	LRI [†]		RSV [‡]		Total LRI (%) [*]	Total RSV (%) [*]	RSV/LRI (%) [§]
	Male	Female	Male	Female			
0-11	152	86	37	21	238 (69.4)	58 (75.3)	24.4
12-23	36	27	10	3	63 (87.8)	13 (92.2)	20.6
24-35	18	8	3	1	26 (95.4)	4 (97.4)	15.4
36-47	10	6	1	1	16 (100.0)	2 (100.0)	12.5
Total	216	127	51	26	343 (100.0)	77 (100.0)	22.4

*cumulative percentage by age

[†]number of lower respiratory infection cases

[‡]number of Respiratory syncytial virus infection cases

[§]percentage of RSV infection cases among total LRI cases

여 중요한데 해에 따라 조금씩 차이가 있음을 볼 수 있다. 2003년과 2004년 가을에는 RSV 감염의 유행이 10월에 시작되고 있

고 특히 2004년 10월에는 유행의 시작부터 RSV 양성율이 50%를 보일 정도로 많이 발생하고 있다. 이에 반해 2005년 가을에는 11월부터 유행이 시작되고 있음을 볼 수 있다. 유행이 끝나는 시기도 2003년 10월에 시작한 유행은 2004년 3월에, 2004년 10월에 시작한 유행은 2005년 4월에 끝나고 있다. 2005년 가을에 비교적 늦게 11월에 시작한 유행이 2006년 봄에 다른 해에 비해 늦게 5월까지 지속되고 있음을 볼 수 있다(Table 2, Fig. 2).

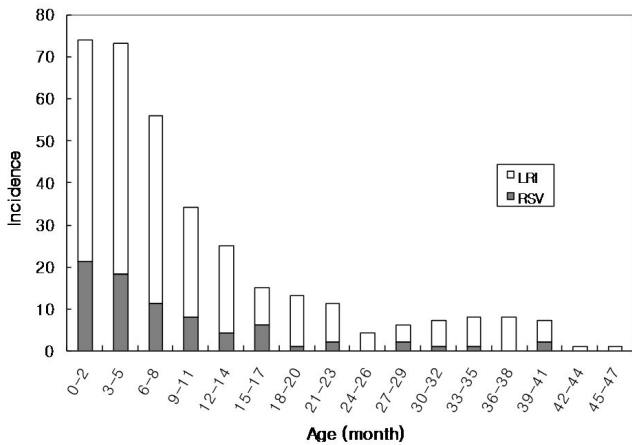


Fig. 1. Age distribution of patients with respiratory syncytial virus and lower respiratory infection.

3. RSV 감염 환자의 관찰

전체 342례의 하기도염 입원 례 중 129례의 비심장병 환아에서는 31례(24.1%)에서 RSV 감염이 확인되었고 213례의 선천성심장병 환아에서는 45례(21.1%)의 환아에서 RSV 감염이 확인되었다. 45례의 선천성심장병 환아에서 27례는 감염 당시 1회 이상의 전체 교정이나 부분 교정의 심장수술을 받은 상태였고 18례는 수술적 치료를 받지 않은 상태였다(Table 3).

RSV 감염 당시 이미 심장수술을 받은 상태였던 27례의 선천성심장병 환아 중 VSD, PDA, ASD등의 단순 좌우단락 질환으로

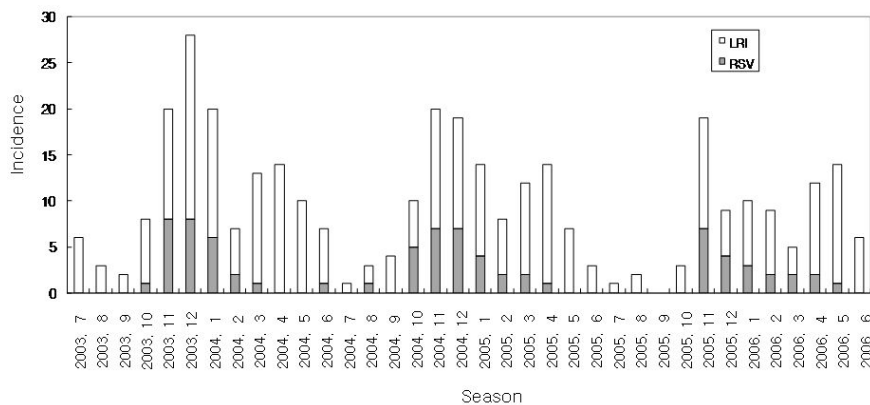


Fig. 2. Seasonal incidence of respiratory syncytial virus and lower respiratory infection.

Table 2. Seasonal Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infection and Lower Respiratory Infection

Year	2003-2004			2004-2005			2005-2006		
	RSV [†]	LRI [†]	RSV (%) [§]	RSV	LRI	RSV (%)	RSV	LRI	RSV (%)
Jul.	0	6	0.0	0	1	0.0	0	1	0.0
Aug.	0	3	0.0	1	3	(33.3)*	0	2	0.0
Sept.	0	2	0.0	0	4	0.0	0	0	.
Oct.	1	8	12.5	5	10	50.0	0	3	0.0
Nov.	8	20	40.0	7	20	35.0	7	19	36.8
Dec.	8	28	28.6	7	19	36.8	4	9	44.4
Jan.	6	20	30.0	4	14	28.6	3	10	30.0
Feb.	2	7	28.6	2	8	25.0	2	9	22.2
Mar.	1	13	7.7	2	12	16.7	2	5	40.0
Apr.	0	14	0.0	1	14	7.1	2	12	16.7
May	0	10	0.0	0	7	0.0	1	14	7.1
June	1	7	(14.3)*	0	3	0.0	0	6	0.0

*Sporadic one case might not be enough to get incidence rate; [†]Occurrence of lower respiratory infection by Respiratory syncytial virus; [†]Total occurrence of lower respiratory infection; [§]Occurrence rate of RSV infection in total lower respiratory infection

수술 받은 환자가 10례 있었다. 이들은 수술 후 혈액학적으로 정상에 가까운 상태를 유지하고 있다고 판단되어 단순 좌우단락 외의 다른 질환을 가지고 있던 환아들과 구별하여 관찰하였다 (Table 4, 5).

1) 비심장병 환아

비심장병 환아 31례의 RSV 감염 당시 나이는 생후 1개월에서 39개월에 걸쳐 있었으며 평균 연령은 6.7 ± 8.4 개월이었다 (Table 4). RSV 감염된 비심장병 환아 31례의 입원기간은 1일부터 12일에 걸쳐 있었으며 평균 5.0 ± 2.4 일이었다 (Table 4). 입원 양상을 살펴보면 31례의 비심장 환아에서는 3례(9.7%)가 중환자실로 입원하였고 인공환기를 필요로 하는 경우는 없었다 (Table 5).

2) 선천성심장병 환아

RSV에 감염된 전체 선천성심장병 환아 45례의 RSV 감염 당시 나이는 생후 1개월에서 40개월에 걸쳐 있었고 평균 9.7 ± 9.3

개월이었다. RSV에 감염된 전체 선천성심장병 환아 45례의 입원 기간은 평균 35.2 ± 41.4 일로 비심장병 환아와 비교하면 의미 있는 차이를 볼 수 있다 ($P < 0.01$, Table 4). 45례의 선천성심장병 환아들에서는 선택적 심장수술을 위해 필요했던 입원과 인공환기 치료를 제외하고 22례(48.9%)가 RSV 감염으로 중환자실에서 치료받았고 12례(26.7%)에서 인공환기 치료를 필요로 하였다 (Table 5).

(1) 완전 교정된 상태의 단순 좌우단락 심장병

27례의 심장 수술 받은 선천성심장병 환아들 중 10례의 완전 교정된 상태의 단순 좌우단락 심장병 환아들은 RSV 감염에 대체로 가벼운 증상을 보였고 평균 입원기간은 9.4 ± 3.4 일 ($n=10$)이었다 (Table 4). 이들 중 비교적 증상이 중하여 중환자실에 입원

Table 3. Congenital Heart Disease Cases with Lower Respiratory Infection

	Non-CHD* patients	CHD† patients		Total
		Repaired‡	Un-repaired¶	
LRI‡	129	129	84	342
RSV§	31	27	18	76
RSV/LRI (%)	24.1	20.9	21.4	22.2

*Non-congenital heart disease

†Congenital heart disease

‡number of lower respiratory infection cases

§number of LRI cases by RS virus

|| CHD Patients who had undergone total or palliative surgical repair of the heart at the time of RSV infection

¶Surgically un-repaired CHD patients at the time of RSV infection

Table 5. Number of Cases for Which ICU and Ventilator Cares Were Given among Respiratory Syncytial Virus Infection Cases

	ICU care (%)	Ventilator care (%)
Non-CHD patients (n=31)	3 (9.7)	0 (0)
CHD patients (n=45)	22 (48.9)	12 (26.7)
Repaired (n=27)*	11 (40.7)	5 (18.5)
Simple L-R shunt (n=10)†	2 (20.0)	0 (0)
Simple L-R shunt (n=8)‡	0 (0)	0 (0)
Others (n=17)§	9 (52.9)	5 (29.4)
Un-repaired (n=18)**	11 (61.1)	7 (38.9)

*Patients who had undergone total or palliative surgical repair at the time of RSV infection

†Surgically un-repaired CHD patients at the time of RSV infection

‡Repaired simple left to right (L-R) shunt disease patients such as atrial septal defect (ASD), ventricular septal defect (VSD) and patent ductus arteriosus (PDA)

§Repaired simple L-R shunt disease patients excluded of two severe cases that had problems other than CHD

**Surgically repaired CHD patients other than simple L-R shunt diseases

Table 4. Ages and Admission Days of Patients with Lower Respiratory Infection by Respiratory Syncytial Virus (n=76)

	Age (month) (mean ± SD)	Admission days (day) (mean ± SD)
Non-CHD patients (n=31)	6.7 ± 8.4	5.0 ± 2.4
CHD patients (n=45)	9.7 ± 9.3	$35.2 \pm 41.4^*$
Repaired (n=27)†	$13.7 \pm 10.0^*$	$41.1 \pm 50.6^*$
Simple L-R shunt (n=10)§	10.0 ± 8.6	9.4 ± 3.4
Simple L-R shunt (n=8)	10.8 ± 9.4	7.3 ± 3.4
Others (n=17)¶	$16.0 \pm 10.0^*$	$59.8 \pm 56.0^*$
Un-repaired (n=18)†	$3.6 \pm 2.8^{**}$	$26.3 \pm 19.4^*$

*Statistically significant in comparison to non-CHD patient group ($P < 0.01$)

†CHD Patients who had undergone total or palliative surgical repair at the time of RSV infection

‡Surgically un-repaired CHD patients at the time of RSV infection

§Repaired simple left to right (L-R) shunt disease patients such as atrial septal defect (ASD), ventricular septal defect (VSD) and patent ductus arteriosus (PDA)

||Repaired simple L-R shunt disease patients excluded of two severe cases that had problems other than CHD

¶Repaired CHD patients other than simple L-R shunt diseases

**Statistically significant in comparison to repaired CHD patient group ($P < 0.01$)

하여 치료받았고 입원기간이 2주 이상이었던 경우가 2례 있었다. 이들을 살펴 보면 한례는 제태기간 32주 출생체중 2.17 kg의 미숙아로 태어났으며 PDA로 인한 호흡곤란과 심부전으로 생후 32일에 동맥관결찰 수술 받았고 이후 호흡곤란 증상이 남아있는 상태에서 생후 3개월에 RSV 감염되었다. 다른례는 동맥관개존(PDA)와 함께 눈의 coloboma, 호흡곤란, 청각장애 등으로 CHARGE 증후군이 의심되는 상태였다. 이와 같이 원래부터 다른 문제들을 함께 가지고 있던 두 환자를 제외하면 평균 입원기간은 7.3 ± 3.4 일($n=8$)이었다. 이를 비심장 환자의 입원 기간과 비교하면 큰 차이를 보이고 있지 않다($P>0.05$, Table 4)

(2) 단순 좌우단락 외의 다른 심장병 수술 후 환자

심장수술 후에 RSV 감염된 27례의 환자들 중 단순 좌우단락 질환 10례를 제외한 17례의 환아는 완전방실중격결손, 심실중격결손을 동반한 폐동맥폐쇄, 양대혈관우심기시, 팔로사징, 단심실 등의 환아가 있었다. RSV 감염 시 이들의 나이는 1개월에서부터 40개월 까지 있었고 평균 16개월로 비심장병 환자의 연령이나 수술 받지 않은 선천성심장병 환자의 나이 보다 의미있게 높았다($P<0.01$, Table 4). 이들은 남아있는 심폐계의 문제나 감염 등의 합병증 여부에 따라 입원기간에 큰 차이를 보여 3일에서 190일에 걸쳐 있었으며 평균 60.0 ± 56.6 일로 비심장환아의 입원 기간에 비해 의미 있게 길었다($P<0.01$, Table 4).

이들의 입원기간을 살펴보면 4주 이상의 장기 입원을 보였던 경우가 10례 있었고 2주에서 4주 사이에 4례, 2주 미만인 3례 있었다(Table 6). 장기 입원을 보인 10례의 환아들은 대부분 복잡심기형 환아였으며 완전방실중격결손 3례, 단심실 3례, 대동맥궁축착을 동반한 심실중격결손(VSD with COA) 1례, 심실중격결손을 동반한 폐동맥폐쇄(PA with VSD) 1례, 양대혈관우심기시(DORV) 1례 이었다(Table 7). 이들은 입원 당시에도 중증 증상을 보여 6례가(60%) 중환자실로 입원하고 있다.

완전방실중격결손 3례는 모두 다운증후군이었고 이들 모두 완전교정수술을 받은 상태였으나 RSV 감염 당시 폐동맥고혈압, 승모판역류, 유미흉 등의 혈액학적인 문제가 남아있었다. 이들은 모두 위중한 증상과 함께 2개월 이상의 장기입원을 보이고 있다.

단심실 심장 구조를 가지고 있던 3례의 환자 중 2례는 양측성굴렌수술(bidirectional cavopulmonary shunt: BCPS) 후 상태, 1례는 Fontan 수술 후 상태였다. 이들은 RSV 감염 당시 심내막염, 중격동염, 혈전증, 도관 협착, 단백유출장병증 등의 심장수술 후 합병증을 가지고 있는 상태였으며 RSV 감염에 의해 중증 경과와 장기 입원을 보이고 있다.

대동맥궁축착을 동반한 심실중격결손을 가지고 있었던 환아는 대동맥궁축착 수술과 심실중격결손 수술 후 심혈관의 문제는 해결되었으나 호흡기 문제가 지속되었는데 영상 검사 상 대동맥축착 수술 후 당겨져 위치가 이동된 하행대동맥에 의해 기관과 기관지가 눌리는 소견이 확인되었다. 기관과 기관지 협착으로 인한 호흡기 문제가 계속되고 있는 상태에서 심장수술 후 2개월에 RSV에 감염되었다. RSV 감염에 의해 위중한 증상을 보였으며 호흡기 치료와 함께 하행대동맥을 당겨 고정하는 수술로(aortopexy) 기도 협착의 원인을 해소하고 3개월여의 치료 후 퇴원할 수 있었다.

한례의 심실중격결손을 동반한 폐동맥폐쇄(PA with VSD) 1례는 심장수술 후 우심실 부전과 폐동맥고혈압이 있었다. 다른 한례의 심실중격결손을 동반한 폐동맥폐쇄 환아와 한례의 양대혈관우심기시(DORV) 환자는 완전교정수술 후 수술과 관련하여 큰 문제가 없는 것으로 보였으나 수술 후 각각 5일과 8일에 갑자기 호흡기 문제가 악화되었고 RSV에 의한 병원 감염이 확인되었다. 이 두 환자에서는 심장수술 직후의 RSV 감염이 중증 장기 입원의 원인으로 생각되었다(Table 7, Table 10).

비교적 경한 증상으로 2주 이내의 입원기간을 보인 3례는 양대혈관우심기시(DORV)로 완전교정수술 후 5개월에 RSV 감염된례와 폐동맥폐쇄가 있는 단심실의 환아에서 체폐단락수술(Ballock Taussig shunt: BT shunt) 후 1개월에 감염된례, 그리고 심실중격결손과 큰 대동맥-폐 부혈관(major aortopulmonary collateral arteries: MAPCA)들을 동반한 폐동맥폐쇄 환아에서 좌측과 우측 부혈관 단일화 수술 후 9개월에 RSV 감염된례였다. 이들은 입원기간이 각각 3일, 8일, 6일을 보이고 있으며 감염 당시 혈액학적으로 비교적 안정된 상태로 보였다(Table 8).

Table 6. Admission Days of Patients with Respiratory Syncytial Virus Infection

Days	Non-CHD patients	CHD patients		
		Repaired*		Un-repaired [§]
		Simple L-R shunt [†]	Other than simple L-R shunt [†]	
0-13	31	8	3	6
14-27	0	2	4	7
28<	0	0	10	5
Total	31	10	17	18

*CHD Patients who had undergone total or palliative surgical correction at the time of RSV infection
[†]Repaired simple left to right (L-R) shunt disease patients such as atrial septal defect (ASD), ventricular septal defect (VSD) and patent ductus arteriosus (PDA)
[‡]Surgically repaired CHD patients other than simple LR shunt diseases
[§]Surgically un-repaired CHD patients at the time of RSV infection

Table 7. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Cases (Admission Period >28 Days) among Surgically Repaired Congenital Heart Disease Patients (n=10)

Patient No.	Sex	Age (month)	Duration of admission (days)	Diagnosis and management (Age)	Problems	Time after previous surgery
12	F	3	133	VSD, COA (12d) s/p total repair (4m 10d) op aortopexy	air way problem after coarctoplasty	2m 23d
16	F	11	129	PA with VSD, PDA, UVH (8m 24d) s/p TCPS (9m 14d) left diaphragm plication	extensive thrombosis around SVC and PA after TCPS	1m 16d
18	M	13	40	PA with VSD (15d) s/p LMBT (13m 2d) op Total correction		8d
17	M	14	60	C-AVSD, Down syndrome (4m 23d) s/p Total correction (14m 22d) s/p Lt AV valvoplasty	severe MR, PHT, CHF	9m 8d
19	M	15	63	C-AVSD TOF (12m 19d) s/p Total repair (12m 22d) s/p Rt Diaphragm plication (13m 24d) s/p Thoracic duct ligation	chylothorax	1m 13d
21	F	16	41	DORV, subaortic, restrictive VSD (11m) s/p Total repair (16m) s/p RVOT widening,, excision of pseudo-intimal thickening		5d
24	M	22	186	C-AVSD, Down syndrome (8m 26d) s/p Total correction	pulmonary hypertension	13m 5d
25	M	28	40	PA with VSD, PDA, LPA stenosis (1m 24d) s/p RMBT (20m 3d) s/p Rastelli procedure (31m 29d) s/p VSD fenestration, TVP	decreased RV function, pulmonary hypertension	8m 12d
26	M	34	122	C-AVSD unbalanced, small LV and MV, Down syndrome (33m 13d) s/p BCPS (34m 23d) Echo multiple vegetation (36m 22d) s/p vegetation removal	intracardiac vegetation	1m 8d
27	F	40	115	UVH (RV type) (8d) RMBT (7m) BCP S (27m 15d) Rt BCPS pathway angioplasty (27m 25d) mediastinal wound repair (33m 19d) EC Fontan, Goretex Y graft (42m 25d) revision of Fontan, PA thrombectomy	mediastinitis, Fontan pathway obstruction, pneumonia, expired at 44m of age	6m 20d

Abbreviations : BCPS, bidirectional carvopulmonary shunt; C-AVSD, complete atrioventricular contractility; CHF, congestive heart failure; COA, coarctation of aorta; EC Fontan, extra-cardiac Fontan operation; RMBT, right modified Blalock Taussig shunt; LMBT, left modified Blalock Taussig shunt; PA, pulmonary artery; PA with VSD, pulmonary atresia with VSD; PDA, patent ductus arteriosus; s/p, status post; TCPS, total cavopulmonary shunt; TOF, tetralogy of Fallot; TVP, tricuspid valvoplasty; UVH, univentricular heart; VSD, ventricular septal defect; d, day; m, month

(3) 교정되지 않은 상태의 선천성심장병 환자에서의 RSV 감염 수술적으로 교정되지 않은 상태로 RSV에 감염되었던 18례의 선천성심장병 환아들은 비교적 어린 나이에 RSV 감염이 발생하고 있으며 발생 나이가 15일에서 9개월로 모두 1세 미만이었으며 평균 3.6 ± 2.8 개월로 수술 받은 심장병 환아들에 비해 의미있게 어린 나이였다($P < 0.01$, Table 4, 9). 이들은 대부분 감염 당시

에 급성 중증 증상을 보여 18례 중 11례(61.1%)가 중환자실로 입원하고 있으며 7례(38.9%)에서 인공환기 치료가 필요하였다. 입원기간은 평균 26.3 ± 19.4 일로 비심장 환아들에 비해 의미 있게 길었다($P < 0.01$, Table 4).

이들 중 13례에서는 입원 후 호흡기 치료와 함께 혈액학적인 교정이 필요하다고 판단되어 입원기간 중 심장 교정수술을 받게

되었다(Table 9). 심장 교정 수술이 필요했던 13례를 살펴보면 11례는 심실중격결손을 가진 환자였으며 1례는 동맥관개존과 심방중격결손을 가지고 있었고 다른 1례는 대동맥축착과 심근염을 보였던 환자였다. 심장수술은 RSV 감염 후 4일에서 27일에(평균 11.2±6.4일) 시행되었다. 환아는 심장수술 후 9일에서 69일에(평균 22±17.3일) 퇴원할 수 있었다. 3례에서 심장수술 후 4주 이상의 장기간 입원이 필요했다.

심장수술 후 4주 이상의 장기간 입원이 필요했던 3례의 환아들을 살펴보면 한 례는 큰 심실중격결손이 있던 환아로 생후 1개월에 RSV 감염되었으며 감염 9일에 심장수술 받았다. 이후 우폐중엽의 심한 폐기종을 보이며 심장 교정 후에도 호흡기 증상이 계속되었으며 심장수술 후 54일 우폐중엽 절제술 하였고 이후 회복하여 심장수술 69일 만에 퇴원할 수 있었다. 다른 한 례는 큰 동맥관개존과 폐동맥고혈압을 가진 환아로 생후 2개월에 RSV

Table 8. Respiratory Syncytial Virus Infection with Short Admission Period (Admission Period <14 Days) in Repaired Congenital Heart Disease Patients

Patient No.	Sex	Age (month)	Duration of admission (day)	Disgnosis and problems (Age)	Time after previous surgery
14	M	8	3	DORV (2m 1d) s/p Total correction (2m 9d) s/p Left diaphragm plication	5m 20d
13	M	8	8	UVH, PA (19d) s/p PA reconstruction, central shunt (5m 29d) Shunt revision (6m 11d) Shunt revision	1m 28d
23	M	17	6	PA with VSD, MAPCA, 22q11.2 deletion (6m) Left unifocalization (8m 9d) Right unifocalization	9m 16d

Abbreviations : DORV, double outlet right ventricle; LMBT, left modified BT shunt; MAPCA, major aortopulmonary collateral artery; PA, pulmonary artery; PA with VSD, pulmonary atresia with VSD; UVH, univentricular heart; m, month; d, day

Table 9. Surgically Unrepaired Congenital Heart Disease Patients at the Time of Respiratory Syncytial Virus Infection (n=18)

Patient No.	Sex	Age (months)	Duration of admission	Heart problems	Surgical repair during admission	ICU admission
29	M	1	26	large VSD	HD 5, VSD, ASD patch closure	yes
28	M	1	78	large VSD, ASD, CHF	HD 9, VSD patch closure	yes
30	M	2	21	large VSD	HD 7, VSD patch closure	no
31	M	2	27	large VSD, PDA	HD 16, VSD patch closure	yes
32	M	2	58	large PDA, ASD, CHF, PHT Down syndrome	HD 13, PDA division, ASD closure	yes
33	M	3	15	large VSD	HD 5, VSD patch closure	no
34	F	3	27	large VSD	HD 18, VSD patch closure	no
36	M	4	13	large VSD	HD 4, VSD patch closure	yes
37	M	4	22	large VSD, congenital lobar emphysema, CHF, pneumonia	HD 12, VSD patch closure	yes
35	M	4	25	large VSD	HD 9, VSD patch closure	yes
38	M	5	30	large VSD, MR grade 2	HD 8, VSD patch closure	yes
39	F	6	50	acute myocarditis, COA	BVAD support 6 days HD 27, coarctoplasty	yes
40	F	8	39	large VSD, CHF	HD 12, VSD patch closure	yes
41	F	0	6	moderate size ASD, pneumonia, AGE	no	no
42	M	1	5	moderate size VSD	no	no
43	F	1	13	large VSD, small ASD	no	yes
45	M	9	8	TOF, PA with MAPCA	no	no
44	F	9	10	balanced state moderate size PDA, small ASD	no	no

Abbreviations : ASD, atrial septal defect; BVAD, biventricular assistant device; CHF, congestive heart failure; HD, hospital day; MR, mirtal regurgitation; MAPCA, major aortopulmonary collateral arteries; PDA, patent ductuss arteriosuss; TOF, tetralogy of Fallot; VSD, ventricular septal defect

Table 10. Respiratory Syncytial Virus Infections Occurred within 1 Month after Cardiac Surgery (n=7)

Patient No.	Sex	Age (month)	Infection day (yr-mo-day)	Admission period (day)	Diagnosis and problems (yr-mo-day)	Days after cardiac surgery
11	F	1	04-1-23	18	C-AVSD, Down syndrome 04-1-16 op PAB 04-1-23 RSV infection at hospital*	7
04	M	4	05-3-15	14	VSD 05-03-04 s/p VSD patch closure 05-3-15 RSV infection at hospital*	11
02	M	4	06-3-2	9	VSD 06-2-14 VSD patch closure 06-3-2 RSV infection after discharge	16
18	M	13	05-3-3	40	PA with VSD 04-02-05 s/p LMBT 05-02-23 op Total correction (Rastelli procedure) 05-3-3 RSV infection at hospital*	8
21	F	16	06-1-1	41	DORV, subaortic, restrictive VSD 05-08-05 s/p Total repair 05-12-27 s/p RVOT widening, excision of pseudo-intimal thickening 06-1-1 RSV infection at hospital*	5
09	M	17	03-12-17	5	03-12-5 s/p VSD patch closure 03-12-17 RSV infection after discharge	12
22	M	17	04-12-13	15	TOF 04-12-09 s/p Total repair 04-12-13 RSV infection at hospital*	4

*Hospital infection of RSV

Abbreviations : C-AVSD, complete atrioventricular septal defect; DORV, double outlet right ventricle; LMBT, left modified Blalock-Taussig shunt; PAB, pulmonary artery banding; PA with VSD, pulmonary atresia with VSD; VSD, ventricular septal defect

감염되었으며 감염 13일에 심장수술 받았다. 동맥관 결찰수술 후에도 폐동맥고혈압이 상당 기간 계속되고 호흡기 증상 계속되어 장기 입원이 필요하였으며 심장수술 후 45일에 퇴원할 수 있었다. 심근염 소견을 보였던 1례는 RSV에 의한 하기도염 증상과 함께 심각한 심비대와 심기능 저하 등 심근염의 소견을 보였으며 영상 검사 상 대동맥축착이 진단되었다. 대동맥축착 상태에서 RSV에 의한 심근염으로 진단되었으며 6일 동안의 심실보조기구(VAD) 치료와 호흡기 치료 후 RSV 감염 27일에 대동맥축착 수술을 받고 수술 후 23일에 회복하여 퇴원하였다. 이들 3 환아를 제외한 10례의 다른 환아들은 심장수술 후 평균 14.9±6.4일 후에 퇴원할 수 있었다.

심장 교정 수술 없이 퇴원할 수 있었던 5례에는 VSD 환아 2례, 각 1례씩의 ASD와 PDA 환아, 그리고 심실중격결손과 대동맥-폐동맥 부혈관이 동반된 폐동맥폐쇄(PA with VSD, MAPCA) 환아로 부혈관 단일화 수술(unifocalization)을 앞두고 있는 상태의 환아였다(Table 9). 이들의 입원기간은 평균 8.2±3.2일이었다.

3) 심장수술 후 1개월 이내의 RSV 감염 및 병원 감염

선천성심장병에 대한 심장 교정 수술 후에 RSV 하기도염이 발생한 27례 중 심장 수술 후 1개월 이내에 감염된 례가 7례

(25.9%)나 되어(Table 10) 전체 RSV 감염 76례 중 약 9.2%를 보이고 RSV 감염된 전체 선천성심장병 환아 45례 중 15.6%를 보이고 있다. 이들 중 5례는 심장수술 후 회복기간 중에 병원에서 감염되었고 2례는 심장 수술 후 정상 퇴원하였다가 RSV 감염되어 각각 수술 후 12일과 16일에 재입원하였다. 심장수술 후 병원 감염된 5례는 대부분 수술 후 회복 경과 중 급격한 호흡기 증상 악화가 관찰되었으며 RSV 감염으로 인한 입원 치료 기간이 평균 25.6 ± 13.7일로 비심장 환자의 입원기간 보다 유의하게 길었다($P < 0.01$). 퇴원 후 RSV 감염으로 재입원했던 2례는 입원기간이 5일과 9일로 비교적 짧았다.

4) 사망 환아

연구 기간 중 RSV 감염 후 심폐 문제로 2례의 사망이 있었다. 사망례 1: 단심실 환아로 생후 7개월인 2001년 3월 양측성 글렌수술(bidirectional cavopulmonary shunt: BCPS) 받았으며 생후 16개월 상대정맥-우폐동맥 연결 부위에 심한 협착이 보여 혈관성형술을 받았다 이후 중격동염, 혈전에 의한 혈관 협착 등 혈액학적 문제가 계속 있었으며 생후 34개월인 2003년 6월 폐동맥 혈관성형과 함께 폰탄 수술을 하였다. 이후에도 만성 중격동염, 혈전에 의한 폰탄 도관 협착, 단백유출장병증 등의 문제로 계속 치료 받던 중 2003년 12월(생후 40개월) 심한 폐렴과

함께 심장병 관련 혈액학적인 문제도 심각하게 악화되어 입원하였으며 RSV 양성 소견을 보였다. 이후 혈액학적 문제와 함께 폐렴 계속되었다. 이를 개선하기 위해 2004년 3월 18일 폰탄 재수술 하였으나 호전되지 않았으며 2004년 4월 21일 호흡곤란, 심부전으로 사망하였다. 이례는 몇 가지 혈액학적 문제를 가진 폰탄 수술 후 상태의 환아에서 RSV 감염에 의해 환자의 상태가 심각하게 악화된 경우로 RSV 감염이 폰탄 수술 실패와 사망에 중요한 기여를 했을 것으로 판단되었다.

사망례 2: 2003년 8월 출생 당시 심실중격결손을 동반한 폐동맥폐쇄, 대동맥-폐부혈관(MAPCA)을 가진 환아로 46XX inv(9)(p12 q13)의 염색체 이상과 함께 안면기형, 쇄항(imperforated anus), 손가락의 기형이 있었다. 생후 10개월경인 2004년 7월 완전교정 심장수술을 받고 퇴원 후 심부전과 호흡기 증상이 계속 남아있던 중 생후 16개월인 2004년 12월 심한 폐렴으로 입원하였으며 RSV 감염이 확인되었다. 중환자실 입원 치료에도 불구하고 폐렴 악화되고, 폐혈증, 신부전, 심부전으로 입원 23일 만에 사망하였다.

고찰

RSV 감염은 주로 어린 나이에 발생하는 것으로 보고되고 있는데¹⁻⁴⁾ 본 연구에서도 전체 4세 미만의 발생례 중 75.3%가 1세 미만에 발생하였고 92.3%가 2세 미만에 발생하고 있다(Table 1, Fig. 1). 4세 미만의 전체 하기도염의 발생에서도 1세 미만에 69.4%가 발생하고 있고 2세 미만에 87.8%가 발생하고 있다. RSV 감염에서 더 어린 나이에 발생하는 양상을 보여 2세 3세로 나이가 들수록 전체 하기도염례 중 RSV 감염 비율이 낮아짐을 볼 수 있다(Table 1). 선천성심장병 환아들에서는 심장수술 전 환아들이 주로 어린 나이에 RSV 감염되는데 반해 심장수술 후 환아에서는 심장병으로 인한 심폐계의 문제가 잔존하고 있는 경우 1세 이상의 비교적 높은 연령에서도 RSV 감염이 발생하고 장기 입원과 중증 경과를 볼 수 있다(Table 4, 5). 이러한 소견은 심장병과 관련된 심폐계의 문제가 계속 될 때 비교적 높은 연령까지도 RSV 감염에 대한 감수성이 유지될 수 있음을 보이고 있다고 생각된다.

RSV의 발생은 기후와 지역에 따라 차이를 보이는데 열대 지방에서는 연중 일정한 비율로 발생하는 곳도 있으나 대부분의 온대 기후 지역에서는 겨울철에 많이 발생하는 양상을 보인다. 온대 지방에서도 지역에 따라 차이를 보이고 있으며 미국 국내에서도 지역에 따른 차이를 보고하고 있다⁴⁾. 본 연구에서도 전체 하기도염과 RSV의 감염 발생이 겨울철에 많이 발생하고 있으며 이 기간 동안 20-50% 정도의 RS 바이러스 양성율을 확인할 수 있었다(Table 2, Fig 2). RSV 감염 유행의 시작 시기와 끝나는 시기는 RSV 감염 예방 대책과 관련하여 중요한데 해에 따라 약간 차이가 있음을 볼 수 있다. RSV 감염의 계절적 발생 양상 통계를 근거로 보통 9-10월부터 다음해 2-3월까지 5-6개월 정도를

RSV 감염의 위험 기간으로 보고 이 기간 동안 예방 항체 치료가 권장되고 있는데⁵⁾ 이번 관찰에서 보듯이 지역이나 해에 따라 조금씩 유행의 시기와 양상이 다를 수 있어 이에 따라 예방 항체 치료의 시기도 조정이 필요할 것으로 생각된다.

RSV는 이상에서 살펴 본 바와 같이 겨울철에 영아들의 호흡기 감염의 주요 원인이 되며 선천성심장병 환아에게는 심각한 위험이 될 수 있다. 건강한 영아의 경우 RSV에 감염되었을 경우 약 2% 정도만 입원이 필요한 것으로 보고되고 있고¹⁾ 하기도염으로 병원에 입원하더라도 대부분 수일 내에 회복한다. 하지만 심부전이나 청색증을 동반한 선천성심장병 상태에 있거나 조산, 미숙 등과 관련된 만성폐질환 상태에 있는 고위험 군에서는 위중한 호흡기 감염을 일으키고 치명적인 결과에 이를 수 있다. 대체로 선천성심장병 환아에서는 RSV에 의한 하기도염 발생시 약 9-10% 정도가 병원에 입원하게 되는 것으로 알려져 있다^{1, 8)}.

선천성심장병 환아에서는 RSV 감염시 위중한 증상으로 높은 사망률을 초래할 수 있는데 과거에 선천성심장병 환아에서 1976년부터 1980년까지의 RSV 중증 감염례에서 37%의 사망률을 보고한 경우도 있다⁹⁾. 근래에 적절한 중환자 치료가 가능한 병원에서 약 2-3%의 사망률이 보고되고 있다¹⁰⁾. 본 연구에서 RSV 감염된 45례의 선천성심장병 환아 중 입원기간이 4주 이상인 경우가 15례나 되어 33.3%를 보였는데 이들은 대부분 위중한 증상을 보였다. 이러한 중증례에서는 치료나 대응 상황에 따라 치명적 결과에 이를 가능성이 있다고 생각된다. 본 연구에서는 실제 RSV 감염과 관련하여 2례의 사망례가 있었다(4.3%). 사망례 중 1례는 만성중격동염, 혈전에 의한 도관 막힘 등의 심각한 혈액학적 문제가 있던 폰탄 수술 후 상태 환아였고 다른 1례는 복잡심장기형과 함께 염색체 이상을 동반한 쇄항, 손가락과 발의 여러 기형이 복합되었던 환아로 면역력 저하가 의심되는 상태였다. 이와 같이 선천성심장병과 관련하여 심각한 혈액학적 문제가 남아있거나 면역 결핍이 있을 경우 RSV 감염에 의해 심각하고 치명적인 결과를 초래할 수 있을 것으로 생각된다.

선천성심장병 환아 중 VSD, ASD, PDA 등의 단순심기형에서 수술적으로 완전교정되고 충분히 회복되어 정상 혈액학 상태를 유지하고 있는 환아에서는 면역 결핍 등 다른 문제가 없는 경우 RSV 감염시 비심장병 환아들과 입원기간 비교에서 큰 차이를 볼 수 없어 다른 심장병군에 비해 RSV 감염에 대한 위험도가 비교적 크지 않을 것으로 보인다(Table 4, 5).

복잡심기형 환아에서는 완전교정 수술 후라 할지라도 심폐계에 남아있는 문제에 따라 RSV 감염에 의해 심각한 증상과 장기간 입원을 보이고 있다(Table 7). 3례의 완전방실중격결손 환아에서 완전교정수술 후에 폐동맥고혈압, 승모판역류, 유미홍 등의 문제가 남아있었으며 RSV 감염에 위중한 증상과 4주 이상의 장기 입원을 보이고 있다. 3례의 단심실 환자군에서도 양측성글렌수술(BCPS) 후나 폰탄 수술 후에 심내막염, 중격동염, 혈전 형성, 도관 협착 등의 이유로 심폐에 문제가 심각하게 남아있던 경우로 RSV 하기도염에 의해 심각하게 위중한 증상을 보이고 있는

데 폰탄 계통의 수술 받은 환아에서는 폐혈관 저항과 폐혈류가 환자의 사활을 결정할 정도로 중요한 사실을 감안하면 충분히 이해할 수 있는 사실로 생각된다.

교정되지 않은 상태의 선천성심장병 환아 18례에서 발생한 RSV 하기도염은 대부분 6개월 미만의 어린 영아기에 발생하고 있고 장기 입원을 보이고 있는데(Table 4, 5, 9) 이들은 대부분 입원시부터 중증 소견을 보여 11례(61.1%)에서 중환자실에 입원하고 있고 7례(38.9%)에서 인공환기 치료를 필요로 하였다(Table 4, 5, 9). 이와 같이 교정되지 않은 상태의 선천성심장병 환아들은 어린 영아기에 RSV 감염에 취약하고 대체로 중증 경과를 보여 이들에 대한 RSV 예방 항체 치료가 유용할 것으로 생각된다. 이들 중 한 례에서 RSV 감염과 동반하여 심각한 심실확장과 심실기능 저하를 보이는 심근염 증상을 보인 대동맥축착 환자가 있었다. 급성기에 6일간의 심실보조장치(VAD) 치료와 호흡기 치료 후 대동맥축착 교정 수술을 하고 심 기능을 회복할 수 있었다. RSV 감염에 의해 드물게 심근염의 발생이 보고된 바 있다¹¹⁾.

심장수술 후에는 체외 순환 펌프기를 이용한 체외환류와 수혈 등의 원인으로 환자의 면역체계에 변화가 초래되고 어느 정도의 면역기능 저하가 오는 것으로 알려져 있다^{5, 12-14)}. 이러한 면역력 감소로 인해 개심술 후 1-2개월 이내에 RSV 감염될 경우 상대적으로 중증 감염례로 발전할 가능성이 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서도 심장 수술 후 1개월 이내에 RSV 감염된 례가 7례나 되었다. 이중 5례는 심장수술 후 회복기에 병원에서 감염되었으며 대체로 장기 입원을 보고 있다(Table 10). 이들에서는 심장수술 직후의 면역력 저하가 장기 입원과 중증 감염으로 발전한 중요 요인으로 생각된다. 이와 같이 상당수의 RSV 감염이 심장수술 후 회복기에 병원 내에서 발생하고 있음을 알 수 있다. 따라서 RSV 유행 계절에는 선천성심장병 환아는 심장수술 전 뿐만 아니라 심장수술 후에도 RSV 감염 방지에 유의할 필요가 있다. 미 소아과학회 감염관리 지침에서도 RSV 예방 항체인 Palivizumab 치료를 받던 선천성심장병 소아가 체외 순환 펌프를 사용한 심장수술을 받는 경우 후 체액에서 Palivizumab의 농도가 58%로 감소 되는 것을 근거로 심장수술 후 유행 계절이 끝날 때까지 수동면역 접종을 계속할 것을 권장하고 있다⁵⁾.

선천성심장병 환아에서 위중한 결과를 초래할 수 있는 RSV 감염을 방지하기 위해 많은 방법들이 강구되고 있다. RSV 감염은 환자로부터 나온 분비물이나 비말을 통해 전파되는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 비말 감염은 손씻기, 격리 등의 위생적 조치나 노력으로 어느 정도 예방하거나 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다. RSV 감염과 관련한 피해를 줄이기 위해서는 먼저 RSV 감염 환아를 조기에 발견하여 RSV 위험군으로부터 적절히 격리하고 보호자나 의료진이 손씻기 등 위생에 힘써 RSV의 유행을 차단하는 노력이 필요하다. 하지만 건강한 영아에서는 RSV 감염시 보통 2% 정도만 입원하는 것으로 알려져 있어 RSV 유행 계절에는 지역사회에 병원에 입원하지 않은 경증의 RSV 감염 환아들과 많은 잠복기 영아들이 있을 수 있고 이들 다수의 영아들이 잠재적인

감염원이 될 수 있다. 따라서 RSV 감염의 예방은 확인된 RSV 감염 환아들만 격리하고 주의하는 방법으로는 충분치 않다. RSV 감염에 의해 치명적인 결과가 초래될 수 있는 고위험군 환아들을 위해서는 RSV 유행계절 동안 접촉 대상의 RSV 감염 여부를 불문하고 다중과의 접촉을 피하고 주변인들이 손씻기 등 적절한 위생규칙을 지키는 것이 중요하다.

위생적인 방법만으로 RSV 감염을 예방하기에는 한계가 있으며 이를 극복하기 위해 오래 전부터 면역학적인 방법으로 RSV 감염을 예방하기 위한 방법이 연구되어 왔다. 1966년에 RSV에 대한 포르말린불활성화 백신이(RSV formalin inactivated vaccine) 만들어졌으나 실제로 사용된 후에 예방 효과가 적었을 뿐만 아니라 백신 접종받은 환아가 실제 RSV에 노출되어 감염되었을 때 오히려 치명적인 중증 호흡기병을 일으키는 현상이 보고되었다^{15, 16)}. 백신과 관련된 소아 사망을 초래한 이러한 비극적 현상은 주로 2세 이하의 연령에서 주로 관찰되었다. 이 현상은 RSV의 독특한 면역학적 특성과 관련이 있는 것으로 밝혀지고 있다¹⁷⁻¹⁹⁾. 이에 따라 당시 포르말린불활성화 백신이 금지되었고 이후 20-30년간 능동면역을 이용한 RSV 감염 예방법 개발에는 큰 발전이 없었다. 현재 임상에서는 수동면역을 이용한 RSV 감염 예방 방법으로 RSV 예방 항체가 허용되어 사용되고 있다. 최근에는 다시 발전된 면역학적 방법을 이용하여 RSV subunit를 이용한 백신이나 약독화 생백신(live attenuated vaccine)이 유망하게 연구 개발되고 있다²⁰⁾.

근래에 RSV 감염에 대한 수동면역 예방 방법으로 인간의 혈청으로부터 얻은 면역글로블린인 Respigam (RSV-IGIV)과 세포배양으로 얻은 단클론항체인 Palivizumab가 실제 임상에서 사용되고 있으며 RSV 감염 예방에 효과가 있는 것으로 알려졌다²¹⁻²⁴⁾. Respigam은 15 ml/kg 용량을 정주로 사용하고, Palivizumab은 근육주사로 사용한다. 한때 이들 약물을 사용한 선천성심장병 영아에서 심장병 증상이 악화되는 해로운 부작용이 의심되는 사례가 보고되어²⁵⁾ 선천성심장병 환아 특히 청색증 동반 환아에서 사용 금지가 논의된 적도 있으나 그 후의 원인 조사 결과 이들 약물의 약효나 작용 때문이라기보다는 Respigam 약제에 의한 혈액 점성도 증가나 약제의 용량(15 ml/kg) 때문에 초래되는 용적 부하(volume loading)가 선천성심장병 영아에 해로운 역할을 했을 것으로 판단되고 있다. 따라서 선천성심장병이나 미숙아 등 용적 과부하에 취약한 상황에서는 Respigam보다는 Palivizumab이 추천되었다^{26, 27)}. 현재는 Respigam은 생산되지 않고 Palivizumab만 생산되고 있다.

온대지방에서는 RSV 유행 기간인 9-10월부터 다음해 2-3월까지 Palivizumab를 1개월 간격으로 5-6회 접종하여 미숙아나 신생아 만성폐질환 환아에서 RSV 감염율과 입원율을 절반으로 낮출 수 있는 것으로 보고되고 있다²⁸⁾. 선천성심장병 환아에서도 같은 정도의 효과가 알려져 있다. 선천성 심장병 환아에서 RSV 바이러스 감염시 대략 10%정도 입원을 하게 되는 것으로 알려져 있는데 Palivizumab를 매달 투여하여 감염율과 입원율을

10%의 절반인 5% 정도로 낮출 수 있는 것으로 조사되고 있다²⁹⁻³¹⁾. 본 연구에서 보면 교정되지 않은 상태로 심부전, 청색증이나 폐동맥고혈압을 보이는 선천성심장병 환자와 심장 교정 수술 후라 할지라도 심폐계에 상당한 문제가 남아있는 환자에서 RSV 감염에 의한 중증 경과와 장기 입원을 관찰할 수 있었는데 이러한 고위험 환자군에서는 Palivizumab 예방 치료가 유용하고 비용 효과 면에서도 타당할 수 있을 것으로 생각된다. 아직 고가인 Palivizumab 예방 치료의 효율을 높이기 위해서는 선천성심장병 환자 중 RSV 감염에 취약한 고위험 세부군을 밝혀내고 이들에 대해 효과적으로 예방 치료를 적용하기 위한 연구와 노력이 필요하다고 생각된다.

대한민국의 의료보험 체계에서는 2007년부터 미숙아나 미숙과 관련된 만성폐질환 환자에서 기준을 정하여 RSV 유행 계절 동안 5개월간의 Palivizumab 치료에 대한 보험급여를 인정해 주고 있다. 선천성심장병 환자에서도 2009년 10월부터 RSV 감염에 대한 위험군의 기준을 정해 Palivizumab 예방 치료를 인정해 주기 시작했다. 현재 심부전, 청색증, 폐동맥 고혈압을 가지고 있는 1세 미만의 선천성심장병 환자가 RSV 감염에 대한 고위험군으로 인정되고 있다.

요 약

목적: RSV는 영아기에 세기관지염이나 폐렴을 일으키는 중요한 요인으로 알려져 있다. 건강한 영아에서는 RSV 감염으로 위중한 병을 일으키는 경우는 드물지만 선천성심장병과 관련된 심부전이나 청색증, 폐동맥고혈압의 상태에 있거나 조산 미숙 등과 관련된 만성폐질환 상태에 있는 영아의 경우 위중한 병을 일으킬 수 있다. 본 연구에서는 선천성심장병 소아와 비선천성심장병 소아에서 RSV 감염례를 조사하여 RSV 감염이 선천성심장병 환자에 미치는 영향에 대하여 조사하고자 하였다.

방법: 2003년 7월부터 2006년 6월까지 세종병원에 세기관지염이나 폐렴으로 입원한 343례의 환자의 비강 분비물에서 RSV 항원검사를 시행하여 RSV 감염에 의한 하기도염의 연령별 계절별 발생 양상을 조사하였다. RSV 감염된 하기도염 환자들에서 선천성심장병 환자의 여러 경우와 비심장병 환자의 입원 기간, 중환자 치료, 인공환기 치료 등 임상 경과를 비교하였다.

결과: RSV에 의한 하기도염은 어린 영아기에 많이 발생하고 있으며 겨울철에 유행하는 양상을 보이고 있다. RSV에 의한 하기도염 환자 중 선천성심장병 환자에서 비심장병 환자에 비하여 중증 감염이 많았고 장기입원을 보였다($P < 0.01$). 비교적 간단한 단순단락 병변인 ASD, PDA, VSD 등의 선천성심장병에서 심장수술로 교정되고 충분히 회복된 환자에서는 RSV에 의한 하기도염에서 비교적 짧은 입원기간과 가벼운 경과를 보여 비심장병 환자와 큰 차이가 없었다. 선천성심장병에 대한 완전교정 수술이나 단계적 고식수술 후에도 감염, 폐동맥고혈압, 판막역류, 혈관협착 등의 원인으로 심폐계에 상당한 문제가 남아있는 경우 RSV 감염

시 비심장병 환자에 비하여 장기 입원을 보이고($P < 0.01$) 중증 경과를 보였다. 교정수술 받지 않은 상태의 선천성심장병을 가진 환자에서는 대부분 6개월 이내의 어린 나이에 RSV에 의한 하기도염이 발생하고 있으며 비심장병 환자에 비하여 장기 입원을 보이고($P < 0.01$) 중증 경과를 보였다. 선천성심장병 심장수술 후 1개월 이내의 회복기에 병원 감염을 포함하여 상당수의 RSV 감염이 발생하고 있음을 확인하였으며 이들은 심장수술 직후의 면역기능 저하와 관련하여 중증 감염으로 발전할 가능성이 있을 것으로 생각된다.

결론: 미교정 상태의 선천성심장병 환자와 교정 후에도 계속 심폐계에 문제가 남아있는 선천성심장병 환자에서 RSV 감염에 의해 중증 경과와 장기 입원이 초래될 수 있다. 선천성심장병 환자에서 이러한 RSV 감염의 피해를 줄이기 위해서는 RSV 감염으로 심각한 위험이 초래 될 수 있는 고위험 세부군의 파악과 이들에 대한 예방 항체 치료 등 적절한 예방 노력이 필요하다.

References

- Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe RSV infection. *J Pediatr* 2003;143:112-7.
- Noyola DE, Rodriguez-Moreno G, Sanchez-Alvarado J, Martinez-Wagner R, Ochoa-Zavala JR. Viral etiology of lower respiratory tract infections in hospitalized children in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:118-23.
- Noyola DE, Zuviri-Gonzalez A, Castro-Garcia JA, Ochoa-Zavala JR. Impact of respiratory syncytial virus on hospital admissions in children younger than 3 years of age. *J Infect* 2007;54:180-4.
- Smyth RI, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006;368:312-22.
- American Academy of Pediatrics, Committee of Infectious Diseases. Respiratory Syncytial Virus. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mcmillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the committee on infectious diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:560-6.
- Henrickson KJ, Hall CB. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:36-40.
- Navarro-Mar JM, Sanbonmatsu-Gmez S, Prez-Ruiz M, De La Rosa-Fraile M. Rapid detection of respiratory viruses by shell vial assay using simultaneous culture of HEp-2, LLC-MK2, and MDCK cells in a single vial. *J Clin Microbiol* 1999;37:2346-7.
- Meberg A, Bruu AL. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects - hospitalizations and costs. *Acta Paediatr* 2006;95:404-6.
- MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris TJ, Manning JA. Respiratory syncytial virus infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982;307:397-400.
- Fixler DE. Respirator syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review. *Pediatr Cardiol* 1996;17:163-8.
- Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, et al. Detection of viruses in myocardial

- tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:466–72.
- 12) DePalma L, Yu M, McIntosh CL, Swain JA, Davey RJ. Changes in lymphocyte subpopulations as a result of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:240–4.
 - 13) Nguyen DM, Mulder DS, Shennib H. Effect of cardiopulmonary bypass on circulating lymphocyte function. *Ann Thorac Surg* 1992;53:611–6.
 - 14) Tajima K, Yamamoto F, Kawazoe K, Nakatani I, Sakai H, Abe T, Kawashima Y. Cardiopulmonary bypass and cellular immunity: changes in lymphocyte subsets and natural killer cell activity. *Ann Thorac Surg* 1993;55:625–30.
 - 15) Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, Schieble JH, Lennette EH. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol* 1969;89:449–63.
 - 16) Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Steward CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:405–21.
 - 17) Jafri HS. Role of chemokines in RSV disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:454–6
 - 18) Varga SM, Braciale TJ. RSV-induced immunopathology: dynamic interplay between the virus and host immune response. *Virology* 2002;295:203–7.
 - 19) Openshaw PJ, Culley FJ, Olszewska W. Immunopathogenesis of vaccine-enhanced RSV disease. *Vaccine* 2002;20:27–31.
 - 20) Piedra PA. Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:94–9.
 - 21) Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous: indication for use. *Pediatrics* 1997;99:645–50.
 - 22) Committee on Infectious Diseases and Committee on 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.
 - 23) 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.
 - 24) Vujovic O, Mills J. Preventive and therapeutic strategies for respiratory syncytial virus infection. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:497–503.
 - 25) Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1998;133:492–9.
 - 26) Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Policy statement. *Pediatrics* 2003;112:1442–6.
 - 27) Meissner HC, Long SS. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Technical report. *Pediatrics* 2003;112:1447–52.
 - 28) Paes BA. Current strategies in the prevention of respiratory syncytial virus disease. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:21–7.
 - 29) Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143:532–40.
 - 30) Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of Palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2004;114:1606–11.
 - 31) Meissner HC. Selected population at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:40–5.