

소아 크룹 입원 환자의 병인과 계절적 변동: 6년간의 다기관 후향적 연구(2010–2015년)

이용주,^{1,*} 김호빈,^{2,*} 김봉성,³ 김창근,² 김철홍,⁴ 김형영,⁵ 김상영,⁶ 김윤선,⁶ 박초롱,⁶ 서주희,⁷ 설인숙,⁸ 성명순,⁹ 송민섭,¹⁰ 송대진,¹¹ 안영민,¹² 오혜린,¹³ 유진호,¹⁴ 이경석,¹⁵ 이은,¹⁶ 이주석,⁴ 장광천,¹⁷ 장윤영,¹⁸ 정은희,¹⁹ 정혜리,¹⁸ 최성민,²⁰ 최윤정,^{21,22} 한만웅,²³ 양현중,^{6,24} 심정연,²⁵ 김진택,²⁶ 대한 소아알레르기 호흡기학회 폐렴·호흡기질환 연구회

¹한림대학교 강남성심병원 소아청소년과, ²인제대학교 상계백병원 소아청소년과, ³울산대학교 강릉아산병원 소아청소년과, ⁴성균관대학교 삼성창원병원 소아청소년과, ⁵양산부산대학교병원 소아청소년과, ⁶순천향대학교 서울병원 의생명정보학연구소, ⁷단국대학교병원 소아청소년과, ⁸연세대학교 세브란스병원 소아청소년과, ⁹순천향대학교 구미병원 소아청소년과, ¹⁰인제대학교 해운대백병원 소아청소년과, ¹¹고려대학교 구로병원 소아청소년과, ¹²엘지대학교 을지병원 소아청소년과, ¹³국립암센터 소아청소년과, ¹⁴울산대학교 서울아산병원 소아청소년과, ¹⁵한양대학교 구리병원 소아청소년과, ¹⁶전남대학교병원 소아청소년과, ¹⁷국민건강보험공단 일산병원 소아청소년과, ¹⁸대구가톨릭대학교병원 소아청소년과, ¹⁹충남대학교병원 소아청소년과, ²⁰동국대학교 경주병원 소아청소년과, ²¹소화아동병원 소아청소년과, ²²서울대학교 어린이병원 소아청소년과, ²³차의과대학교 분당차병원 소아청소년과, ²⁴순천향대학교 서울병원 소아청소년과, ²⁵성균관대학교 강북삼성병원 소아청소년과, ²⁶가톨릭대학교 의정부성모병원 소아청소년과

Seasonal patterns and etiologies of croup in children during the period 2010–2015: A multicenter retrospective study

Yong Ju Lee,^{1,*} Hyo-Bin Kim,^{2,*} Bong-Seong Kim,³ Chang-Keun Kim,² Cheol Hong Kim,⁴ Hyung Young Kim,⁵ Sangyoung Kim,⁶ Yunsun Kim,⁶ Chorong Park,⁶ Ju-Hee Seo,⁷ In Suk Sol,⁸ Myongsoon Sung,⁹ Min Seob Song,¹⁰ Dae Jin Song,¹¹ Young Min Ahn,¹² Hea Lin Oh,¹³ Jinho Yu,¹⁴ Kyung Suk Lee,¹⁵ Eun Lee,¹⁶ Ju Suk Lee,⁴ Gwang Cheon Jang,¹⁷ Yoon Young Jang,¹⁸ Eun Hee Chung,¹⁹ Hai Lee Chung,¹⁸ Sung-Min Choi,²⁰ Yun Jung Choi,^{21,22} Man Yong Han,²³ Hyeon-Jong Yang,^{6,24} Jung Yeon Shim,²⁵ Jin-Tack Kim,²⁶ and The Pneumonia & Respiratory Disease Study Group of Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease

¹Department of Pediatrics, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, Seoul; ²Department of Pediatrics, Asthma and Allergy Center, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul; ³Department of Pediatrics, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung; ⁴Department of Pediatrics, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon; ⁵Department of Pediatrics, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan; ⁶SCH Biomedical Informatics Research Unit, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul; ⁷Department of Pediatrics, Dankook University Hospital, Cheonan; ⁸Department of Pediatrics, Yonsei University Severance Hospital, Seoul; ⁹Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Gumi Hospital, Gumi; ¹⁰Department of Pediatrics, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan; ¹¹Department of Pediatrics, Korea University Guro Hospital, Seoul; ¹²Department of Pediatrics, Eulji University Eulji General Hospital, Seoul; ¹³Department of Pediatrics, Korea Cancer Center Hospital, Seoul; ¹⁴Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ¹⁵Department of Pediatrics, Hanyang University Guri Hospital, Guri; ¹⁶Department of Pediatrics, Chonnam National University Hospital, Gwangju; ¹⁷Department of Pediatrics, National Health Insurance Service, Ilsan Hospital, Ilsan; ¹⁸Department of Pediatrics, Daegu Catholic University Medical Center, Daegu; ¹⁹Department of Pediatrics, Chungnam National University Hospital, Daejeon; ²⁰Department of Pediatrics, Dongguk University Gyeongju Hospital, Gyeongju; ²¹Department of Pediatrics, Sowha Children's Hospital, Seoul; ²²Department of Pediatrics, Seoul National University Children Hospital, Seoul; ²³Department of Pediatrics, CHA University CHA Bundang Medical Center, Seongnam; ²⁴Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul; ²⁵Division of Pediatric Allergy & Pulmonology, Department of Pediatrics, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul; ²⁶Department of Pediatric Allergy & Pneumology, Catholic University Uijeongbu St. Mary's Hospital, Uijeongbu, Korea

Purpose: Croup is known to have epidemics in seasonal and biennial trends, and to be strongly associated with epidemics of parainfluenza virus. However, seasonal and annual epidemics of croup have not been clearly reported in Korea. This study aimed to examine the seasonal/annual patterns and etiologies of childhood croup in Korea during a consecutive 6-year period.

Methods: Pediatric croup data were collected from 23 centers in Korea from 1 January 2010 to 31 December 2015. Electronic medical records, including multiplex reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) results, demographics and clinical information were cross-sectionally reviewed and analyzed.

Results: Overall, 2,598 childhood croup patients requiring hospitalization were identified during the study period. Among them, a

Correspondence to: Hyeon-Jong Yang <https://orcid.org/0000-0002-7287-4300>
Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea
Tel: +82-2-709-9390, Fax: +82-2-709-9083, E-mail: pedyang@schmc.ac.kr

Co-correspondence to: Jung Yeon Shim <https://orcid.org/0000-0001-9367-2233>
Division of Pediatric Allergy & Pulmonology, Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University of Medicine, 29 Saemanun-ro, Jongno-gu, Seoul 31116, Korea
Tel: +82-2-2001-2484, Fax: +82-2-2001-2199, E-mail: jy7.shim@samsung.com

Received: October 11, 2018 Revised: January 4, 2019 Accepted: January 14, 2019

*These authors contributed equally to this study as co-first authors.

This research was supported by a grant from the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HI16C2300).

© 2019 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

total of 927 who underwent RT-PCR were included in the analysis. Males (61.5%) predominated, and most (63.0%) of them were younger than 2 years of age (median, 19 months; interquartile range, 11–31 months). Peak hospitalization occurred in 2010 and 2012 in even-numbered years, and parainfluenza virus (PIV, 39.7%) was the most common cause of childhood croup requiring hospitalization, followed by respiratory syncytial virus (14.9%), human rhinovirus (12.5%), *Mycoplasma pneumoniae* (10.6%), and human coronavirus (7.3%).

Conclusion: It is concluded that croup hospitalization has a biennial pattern in even-numbered years. PIV may be the most common cause of childhood croup; however, croup epidemics could be attributed to other viruses. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:78-85)

Keywords: Child, Croup, Hospitalization, Retrospective studies, Seasons

서론

크룹(Croup)은 흡기 시 천음(stridor), 쾡쾡거리는 기침, 쉼 목소리를 특징으로 하는, 6개월에서 6세 사이 소아에서 급성 상기도 폐쇄의 가장 흔한 원인 중 하나이다.¹ 소아가 응급실을 방문하게 되는 흔한 원인 중 하나이며, 약 60%는 48시간 내에 증상이 호전되는 경증 자연 경과를 보이지만,² 응급실 방문 환자의 22.8%는 입원 치료가 필요하다.³ 드물게 기도 삽관과 중환자실 치료가 필요할 정도의 중증 질환으로 발현하기도 하며, 사망률은 0.5% 이하로 드문 것으로 알려져 있다.⁴ 크룹의 유행 주기와 그로 인한 경제적 부담에 대한 국내 보고는 아직 없으나, 미국의 보고에 따르면 매년 전체 소아 인구의 3% (약 1,400,000명)가 크룹에 이환되며, 그중 6%가 입원하는 것으로 추정하고 있다.⁵

크룹은 다양한 호흡기병원체 감염이 발병 원인으로 알려져 있으며, 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*)와 헤모필루스인플루엔자 B형(*Haemophilus influenzae type B*)에 대한 효과적인 예방접종으로, 대부분 호흡기바이러스 감염에 기인한다. 호흡기바이러스 중 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza virus, PIV) 감염이 가장 흔하고 중요하며, 그 외 호흡기 세포융합바이러스(respiratory syncytial virus, RSV), 인플루엔자바이러스(influenza virus, Flu)도 주요한 원인으로 알려져 있다. 최근에는 사람코로나바이러스(human coronavirus, HCoV)가 겨울철 크룹 발병의 중요한 원인으로 보고되고 있다. 크룹은 주로 가을에 유행하고, 여름에는 발생 빈도가 가장 낮으며, 주로 홀수년도에 유행을 보이는 격년제-계절성 유행 양상을 보이는 것으로 알려져 있으며,⁶⁻⁸ 대부분의 계절성 변동은 파라인플루엔자바이러스 감염에 의한 것으로 알려져 있으나,^{7,8} 국내 크룹의 병인과 계절성 변동에 대한 다기관 또는 인구 집단 조사 연구의 부재로 이에 대한 연구 필요성이 대두되고 있다. 이에 저자들은 23개 의료기관에 크룹으로 입원한 환자의 후향적 의무기록 고찰을 통해 호흡기병원체의 병인과 계절적 변동 양상을 조사하고자 이 연구를 수행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 후향적 의무 기록 고찰 연구로, 2010년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 크룹(Croup, International Classification of Disease, 10th Revision, J05)을 주상병으로 입원한 18세 미만 소아 환자를 대상으로 하였고, 선천 심장질환, 선천 호흡기질환, 신경질환, 근골격질환, 혈액중양질환, 유전대사질환, 면역결핍질환, 미숙아 등을 연구 대상에서 제외하여 기저 질환이 없는 건강한 소아를 대상으로 하였다. 대한 소아알레르기 호흡기학회 산하 폐렴·호흡기질환 연구회 소속 23개 병원(가톨릭대학교 의정부성모병원, 고려대학교 구로병원, 국민건강보험 일산병원, 단국대학교병원, 대구 가톨릭대학교병원, 동국대학교 경주병원, 부산대학교 어린이병원, 분당 서울대학교병원, 성균관대학교 삼성창원병원, 서울대학교 어린이병원, 성균관대학교 강북삼성병원, 순천향대학교 서울병원, 연세대학교 세브란스병원, 울산대학교 강릉아산병원, 서울아산병원, 을지대학교 노원을지병원, 인제대학교 상계백병원, 해운대백병원, 전남대학교병원, 차의과대학 분당차병원, 충남대학교병원, 한국 원자력 병원, 한림대학교 강남성심병원)이 연구에 참여하였다. 이 연구는 모든 연구 참여 기관의 임상시험윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았으며, 연구대상자의 개인식별 정보를 비식별화하여 후향적으로 의무 기록을 수집 및 고찰하는 연구로 동의서 수집을 면제받았다(IRB 승인 번호: SCHUH201-609013001).

2. 방법

1) 대상자의 특성

연구 기간 동안 크룹 입원 환자 중, 호흡기바이러스 다중 역전사 중합효소연쇄반응(multiplex reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 검사를 수행한 환자의 전자 의무기록에서 입원일, 성별, 연령, 입원 기간, 산소 치료, 중환자실 입원, 인공호흡기 사용, 스테로이드 사용 기록을 후향적으로 수집하였다. 대상군

의 연령을 2세 미만, 2-4세, 5-9세, 10세 이상으로 나누어, 연령에 따른 임상 양상과 검사 결과의 차이를 비교하고자 하였다.

2) 검사 결과의 수집

입원일에 시행한 호흡기 다중 역전사중합효소연쇄반응 검사 결과, 마이코플라즈마 검사 결과와 실험실 검사 결과를 수집하였다. 호흡기 다중 역전사중합효소연쇄반응 검사 결과를 통해 아데노바이러스(adenovirus, AdV), 사람라이노바이러스(human rhinovirus, HRV), 인플루엔자바이러스, 파라인플루엔자바이러스, 사람 메타뉴모바이러스(human metapneumovirus, HMPV), 호흡기세포융합바이러스, 보카바이러스(bocavirus, BoV), 사람코로나바이러스 검출 여부와 결과를 조사하였다. 마이코플라즈마 폐렴균(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)에 대한 혈청 검사와 PCR 검사 결과를 통해, 입원 이후 회복기에 혈청 항체치가 4배 이상 증가하거나, 혈청 IgM과 비인두 PCR이 동시에 양성인 경우 마이코플라즈마 감염으로 정의하였다. 각 호흡기병원체의 계절적 변동을 조사하기 위해 입원일을 기준으로 봄(3-5월), 여름(6-8월), 가을(9-11월), 겨울(12-2월)로 나누어 분류하였다. 실험실 결과로 입원일에 시행한 백혈구 수, 호중구 비율, 림프구 비율, 호산구 비율, 혈소판수, C-반응단백(C-reactive protein, CRP), 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate

aminotransferase, AST), 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT), 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 결과를 수집하였다.

3. 통계 분석

범주형 변수는 빈도(%)로 요약하였고, 연속 자료는 정규 분포를 만족하는 경우 평균과 표준편차, 정규 분포를 만족하지 않는 경우 중앙값과 사분위수로 요약하였다. 정규 분포를 만족하는 세 군 이상의 연속 변수에 대한 검정은 일원배치분산분석(one-way analysis of variance)을, 정규 분포를 만족하지 않는 중앙값 자료에 대해서는 Kruskal-Wallis test를 하였고, Dunn 다중 비교를 통해 사후 검증을 수행하였다. 통계 분석은 SAS Enterprise Guide software (ver. 6.1)와 R 3.3.3 version (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 이용하였고, P 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의미한 것으로 해석하였다.

Table 1. Characteristics among 927 hospitalized childhood croup from 1 January 2010 to 31 December 2015

Variable	Value
Age (mo), median (IQR)	19(11-31)
Age group (yr)	
<2	584 (63.0)
2-4	266 (28.7)
5-9	62 (6.7)
10-17	15 (1.6)
Male sex	570 (61.5)
Season at hospitalization	
Spring (March-May)	264 (28.5)
Summer (June-August)	253 (27.3)
Autumn (September-November)	247 (26.6)
Winter (December-February)	163 (17.6)
Hospitalization-related information	
Length of stay (hr), mean ± SD	126.7 ± 92.1
Intensive care unit admission	1 (0.1)
Oxygen supply	84 (9.1)
Use of corticosteroids	166 (17.9)
Oral prednisolone	44 (4.8)
Methylprednisolone	42 (4.5)
Dexamethasone	121 (13.1)

Values are presented number (%) unless otherwise indicated. IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

Table 2. Respiratory pathogens and laboratory findings among 927 hospitalized childhood croup from 1 January 2010 to 31 December 2015

Variable	Value
Identified -pathogen	721 (77.8)
Single	521 (56.2)
Adenovirus	14 (2.7)
Human rhinovirus	65 (12.5)
Influenza virus	34 (6.5)
Parainfluenza virus	207 (39.7)
Human metapneumovirus	24 (4.61)
Respiratory syncytial virus	78 (15.0)
Bocavirus	6 (1.2)
Coronavirus	38 (7.3)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	55 (10.6)
Multiple	200 (21.6)
No identification	206 (22.2)
Laboratory findings	
WBC (× 10 ³ /μL)	11.3 ± 4.8
Neutrophil (%)	48.7 ± 19.5
Lymphocyte (%)	38.9 ± 17.6
Eosinophil (%)	1.4 ± 2.1
Platelet count (× 10 ³ /μL)	294.5 ± 104.8
AST (U/L)	40.6 ± 33.3
ALT (U/L)	22.5 ± 45.9
LDH (U/L)	361.8 ± 45.9
CRP (mg/dL)	3.2 ± 6.9
ESR (mm/hr)	18.2 ± 16.7

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation. Multiple, multiple pathogens with coinfection; WBC, white blood cell; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

결 과

1. 대상 환자군의 특징

2010년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 2,598명의 환아가 크룹 주상병으로 입원하였고, 호흡기바이러스 다중 역전사증합효소 연쇄반응 검사를 시행한 환아는 모두 927명이었다. 927명의 크룹 입원 환자 중, 2세 미만인 584명(63.0%)으로 가장 많았고, 2-4세 군이 266명(28.7%)이었으며, 5세 이상은 77명(8.3%)의 빈도를 보였다. 남자가 570명(61.5%)으로 남녀비는 약 1.6:1이었다. 계절에 따른 입원 분포는 봄(28.5%), 여름(27.3%), 가을(26.6%), 겨울(17.6%)로 계절에 따른 큰 분포의 차이는 없었다. 입원 기간은 평균 126시간이었으며, 입원 당시 84명(9.1%)이 산소 투여가 필요하였고, 중환자실 치료는 단 한 명만 필요하였다. 166명(17.9%)이 스테로이드제를 사용하였다(Table 1). 호흡기바이러스와 MP 검사 결과 721명(77.8%)에서 병원체가 검출되었으며, 206명(22.2%)에서는 검출되지 않았다. 병원체가 검출된 721명 중 단독 감염이 521명(72.3%), 동시 감염이 200명(27.7%)이었고, 단독 감염 중에서는 PIV가 207명(39.7%)으로 가장 흔한 원인 병원체였으며, RSV (15.0%), HRV (12.5%), MP (10.6%), HCoV (7.3%), Flu (6.5%), HMPV (4.6%), AdV (2.7%), BoV (1.2%) 순이었다(Table 2) (Fig. 1). 동시 감염 200명 중 HRV와 PIV

간의 동시 감염이 60명(30.0%), HRV와 RSV 13명(6.5%), HRV와 AdV 9명(4.5%), HRV와 CoV 8명(4.0%) 등 HRV에 의한 중복 감염이 135명으로 전체의 67.5%를 차지하였다. 3개 이상의 병원체가 중복 감염된 경우는 33명(16.5%)이었다(data was not shown).

2. 호흡기병원체의 계절적 변동

크룹으로 입원한 전체 2,598명의 환아들 중에서 2010년, 2012년에 입원 빈도가 높았으며, 호흡기병원체 검사를 수행한 927명 중에서는 2014년도 봄-초여름(5-7월), 11월, 2015년 봄, 가을, 겨울에 입원 빈도가 높았다(Fig. 2). 2014년 이후 크룹 입원의 빈도는 주로 PIV 감염에 의한 것을 확인할 수 있었고(Fig. 3A), 2014년까지는 주로 PIV-1과 3이 높은 빈도로 관찰되었으나, 2015년 가을에는 PIV-2가 PIV-1, 3보다 높은 빈도로 관찰되어 2014년 봄-초여름과 2015년 봄, 가을, 겨울 PIV에 의한 입원 빈도가 높았다(Fig. 3B). HCoV는 주로 겨울철에 검출되었으며, 2014년도 겨울에는 NL63형이 관찰되었으나, 그 외 연도에는 229E와 OC43에 의한 빈도가 더 높았다(Fig. 3C).

3. 연령에 따른 호흡기병원체 검출 분포

호흡기병원체가 검출된 721명 중 2세 미만이 446명(61.9%)으로 가장 많은 빈도를 보였다. 2세 미만 446명 중에서 138명(30.9%)이 PIV 단독 감염이었고, RSV 감염은 60명(13.5%), CoV 감염은 33명(7.4%)으로 PIV 다음으로 흔했다. 2세 미만 크룹 입원 환자에서 다른 바이러스 감염 없이 MP 단독 감염이 7명(1.6%)에서 관찰되었다. 2-4세군에서도 PIV 31.6%, HRV 11.0%, RSV 7.7% 순으로 높았으며, 2세 미만군과 달리 HRV (11.0%)와 MP (8.1%)의 증가가 관찰되었다(Fig. 1). 중복 감염은 2세 미만에서 30.3%, 2-4세 25.4%이었으며, 5세 이상에서는 약 18.0%이었다(Fig. 1).

4. 호흡기병원체에 따른 임상 양상과 실험실 검사 결과 비교

단독 호흡기병원체 감염 521명 중, 감염 빈도가 높은 AdV, Flu, PIV, RSV, CoV, MP 감염군들 간의 임상 양상과 실험실 검사 결과를 비교하였다. 입원 연령은 MP군이 중앙값 66개월로 가장 많았고, CoV군이 13개월로 가장 적었다($P < 0.01$). 모든 호흡기바이러스군에서 남자가 더 많았고, MP군은 성별 차이는 없었다. 입원 기간은 MP군에서 유의하게 높았으며, PIV, RSV, CoV 군 사이에는 통계적 차이는 없었다. MP와 AdV를 제외하고, 7%~15%의 산소 치료가 필요하였으나, 그중 1명만이 중환자실 치료를 하였다. 실험실 검사 결과, 병원체별로 통계적으로 유의한 차이를 보였으나, 특정 병원체에서 일관적인 통계적 유의성이 관찰되지는 않았다. CRP와 LDH의 분포는 병원체에 따른 통계적 유의성은 관찰되지 않았다(Table 3).

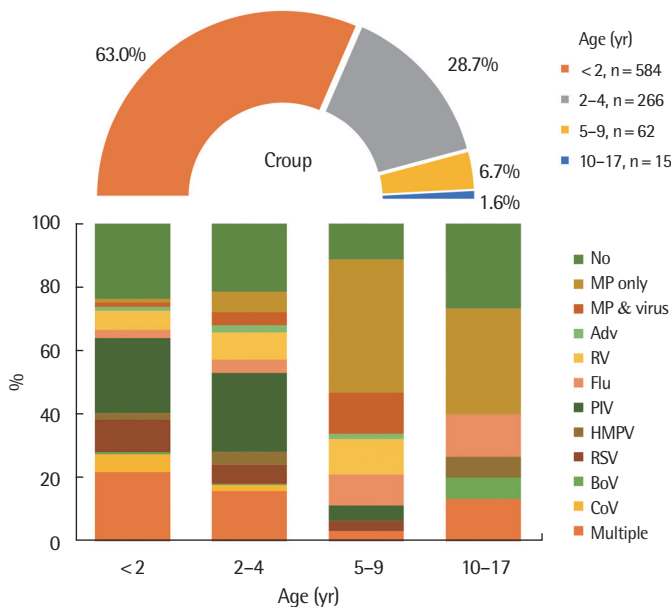


Fig. 1. Pathogens detected in hospitalized children with croup between 2010 and 2015. A total of 927 children with croup were hospitalized between 1 January 2010 through 31 December 2015. Among them, most prevalent age group was <2 years old (n=584, 63.0%). Most commonly detected pathogen was parainfluenza virus under the age of 4 years. MP, *Mycoplasma pneumoniae*; Adv, adenovirus; RV, human rhinovirus; Flu, influenza virus; PIV, parainfluenza virus; HMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus; BoV, bocavirus; CoV, coronavirus.

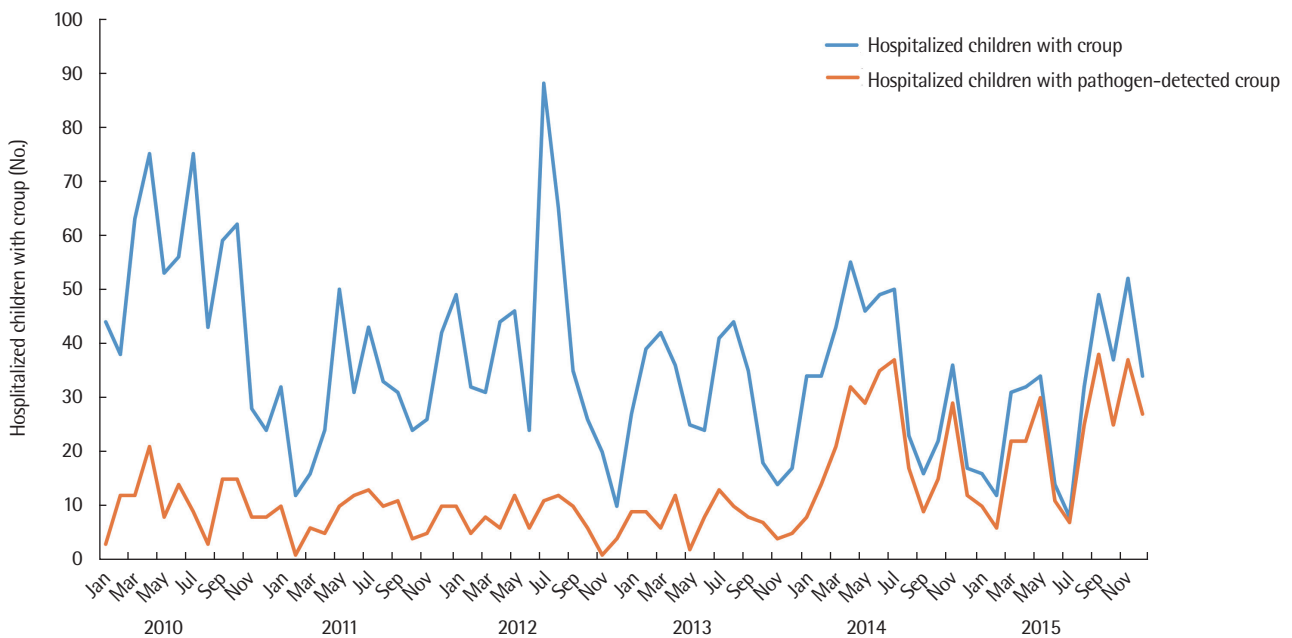


Fig. 2. Numbers of hospitalized children with croup and pathogen-detected croup between 1 January 2010 through 31 December 2015, according to month and year. A total of 2,598 hospitalized children with croup were identified. Among them respiratory pathogens were detected in 927 children.

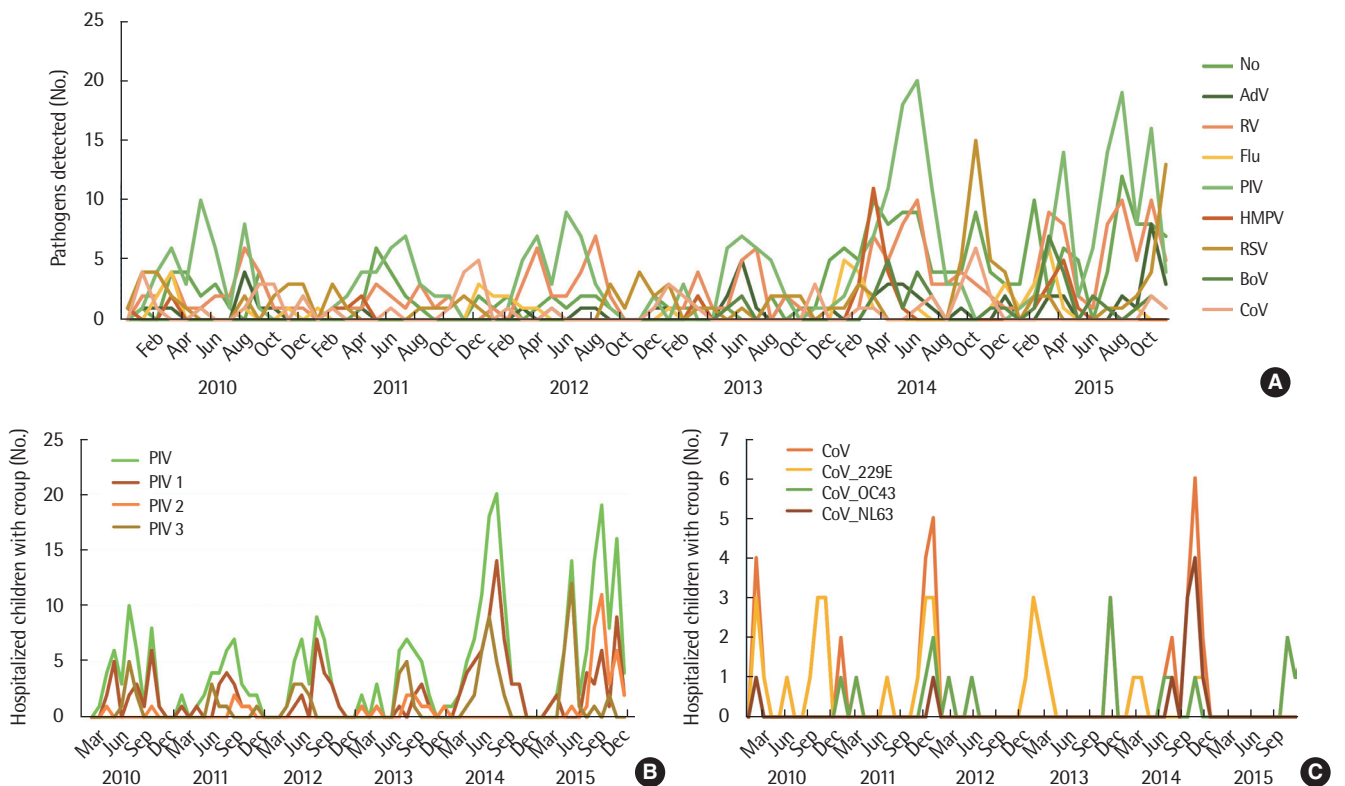


Fig. 3. Distribution of pathogen-detected croup between 1 January 2010 and 31 December 2015, according to month and year. (A) Pathogens detected in hospitalized children with croup. (B) Distribution of PIV, and PIV subtypes. (C) Distribution of CoV and CoV subtypes. AdV, adenovirus; HRV, human rhinovirus; Flu, influenza virus; PIV, parainfluenza virus; HMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus; BoV, bocavirus; HCoV, human coronavirus.

Table 3. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings among hospitalized children with croup due to single adenovirus, influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus, corona virus, and *Mycoplasma pneumoniae* infection

Variable	1. AdV (n=14)	2. Flu (n=34)	3. PIV (n=207)	4. RSV (n=78)	5. CoV (n=24)	6. MP (n=27)	P-value	Post hoc test
Age (mo), median (IQR)	24.5 (23.0)	26.0 (32.0)	17.0 (16.0)	16.0 (11.0)	13.0 (12.0)	66.0 (51.0)	<0.01	5≤4=3≤1=2≤6
Male sex, n (%)	8 (57.1)	22 (64.7)	126 (60.9)	52 (66.7)	24 (63.2)	27 (49.1)	0.46	
LOS (hr), median (IQR)	120.0 (72.0)	120.0 (48.0)	96.0 (48.0)	120.0 (48.0)	96.0 (24.0)	144.0 (96.0)	<0.01	3=5=4≤1=2≤6
ICU admission, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Oxygen supply, n (%)	0 (0)	3 (8.8)	19 (9.2)	6 (7.7)	6 (15.8)	1 (1.8)	0.19	
Use of steroids, no. (%)	5 (35.7)	6 (17.7)	41 (19.8)	9 (11.5)	11 (29.0)	18 (32.7)	0.03	
Laboratory findings								
WBC (× 10 ³ /μL), median (IQR)	10.47 (5.65)	8.77 (4.04)	9.80 (5.42)	10.97 (4.68)	12.99 (7.24)	7.89 (3.39)	<0.01	6≤2≤3≤1≤4≤5
Neutrophil	48.5 (14.0)	58.0 (36.1)	46.0 (30.2)	45.5 (25.6)	49.8 (18.1)	56.6 (21.7)	0.12	4=3≤1=5≤6=2
Lymphocyte	32.7 (17.9)	32.0 (31.2)	40.7 (28.1)	40.3 (23.8)	36.3 (17.5)	30.4 (18.3)	0.03	6≤2=1=5=4≤3
Eosinophil	0.5 (1.4)	0.4 (0.8)	0.3 (0.8)	0.5 (1.4)	0.35 (1.3)	1.8 (3.0)	<0.01	3=5=1=2=4<6
Platelet (× 10 ³ /μL), median (IQR)	297.0 (81.0)	228.5 (60.0)	249.0 (104.0)	300.0 (108.5)	298.0 (90.0)	273.0 (118.0)	<0.01	2=3≤6=1≤5=4
CRP (mg/dL), median (IQR)	2.05 (3.0)	0.83 (2.27)	0.96 (2.47)	1.08 (2.56)	1.06 (1.45)	1.50 (4.20)	0.37	
ESR (mm/hr), median (IQR)	33.0 (31.0)	7.0 (13.0)	10.0 (15.0)	11.0 (15.5)	7.0 (8.0)	26.0 (30.0)	<0.01	2=5=3=4<6=1
AST (U/L), median (IQR)	30.0 (10.0)	39.5 (17.0)	37.0 (12.0)	39.0 (13.0)	37.0 (10.0)	31.0 (8.0)	<0.01	1=6≤5=3=4=2
ALT (U/L), median (IQR)	15.5 (8.0)	15.0 (9.0)	16.0 (8.0)	17.0 (9.0)	19.5 (8.0)	12.0 (6.0)	<0.01	6≤2=1=3=4=5
LDH (U/L), median (IQR)	270.0 (81.0)	286.0 (170.0)	327.0 (88.0)	324.0 (151.0)	516.0 (246.0)	436.0 (218.5)	0.24	

IQR, interquartile range; LOS, length of stay; AdV, adenovirus; Flu, influenza virus; PIV, parainfluenza virus; RSV, respiratory syncytial virus; CoV coronavirus; MP, *Mycoplasma pneumoniae*; ICU, intensive care unit; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase.

고 찰

저자들은 이번 연구를 통해 2010–2015년 동안 전국 23개 병원에 크룹으로 입원한 환자 2,598명의 계절적 분포를 조사하였고, 그중 다중 역전사중합효소연쇄반응 검사를 시행한 927명에서 호흡기병원체의 연령과 계절에 따른 분포 차이와 임상적 특징 및 실험실 검사 결과의 차이를 비교하였다. 크룹 입원 환자는 짝수년도에 입원 빈도가 높았으며, 봄과 가을에 가장 빈도가 높았다. 전체 입원 환자의 39.7%가 PIV 단독 감염이었으며, 그 외 RSV (14.97%), HRV (12.48%), HCoV (7.29%)도 중요한 원인임을 확인할 수 있었다. PIV는 주로 5–7월에 검출되었으며 주로 1형과 3형이 유행하였으나, 2015년도에는 2형의 유행으로 8–10월에 빈도가 높았다. 우리 연구와는 반대로, 미국과 캐나다와 같은 북반구에서는 홀수년도 가을–초겨울에 소아 크룹 입원이 급증하며, 이는 주로 PIV, 그중 PIV 1, 2형의 유행에 기인하는 것으로 알려져 있다.^{5–9} 이와 달리 핀란드의 전향적 연구에서는 PIV (41%), HRV (21%), RSV (15%)가 소아 크룹의 주요 원인이며, 주로 늦봄에 PIV에 의한 유행을 보이며, 가을에는 HRV가 중요한 원인이라고 보고하고 있다.¹⁰ 대부분의 연구에서 PIV는 크룹의 가장 중요한 원인으로 알려져 있으나, RSV, BoV, HRV 등도 크룹의 주요한 원인 중 하나로 보고되고 있으며,^{10,11} 우리 연구와 같은 기간 동안 인천 지역에 입원한 371명의 소아 크룹 환자를 대상으로 한 국내 연구에서도 원인 호흡기병원체는 PIV (35.6%),

Flu (11.6%), HCoV (8.1%), RSV (7.8%) 순이었고, 입원 환자의 계절적 변동은 없는 것으로 보고하였다.¹² 2013–2016년 사이에 원주 지역에서 수행된 또 다른 국내 연구에서도 PIV가 가장 흔한 원인이었지만, HRV가 11.9%로 검출되었다. PIV는 봄, 여름, 가을에 걸쳐 고르게 분포하였고 봄에는 HRV, 겨울에는 HCoV가 주로 검출되었다.¹³ 이와 같이 지역과 검사년도에 따라 RSV, HRV, Flu, HCoV 등도 주요한 원인이 될 수 있음을 보여준다.^{12–15}

HCoV는 2003년 중증급성호흡증후군(severe acute respiratory syndrome) 대유행 이후 관심을 받기 시작하였으며, 특히 HCoV-NL63은 국내뿐만 아니라 전 세계적으로 크룹의 중요한 원인으로 부각되었다.^{16–18} HCoV는 하부 호흡기질환을 일으키는 OC43과 229E형과, 크룹의 주요 원인인 NL63형이 있으며, 국내에서는 주로 봄철 크룹의 중요 원인으로 알려져 있으며,¹⁹ 특히 HCoV-NL63이 크룹의 두 번째로 주요한 원인이라는 보고도 있다.¹⁵ 다만 연구에서는 NL63형이 소아 크룹의 가장 중요한 원인(14.7%)이며, 주로 가을철에 남아에게 발생하는 것으로 보고하였고,²⁰ 급성호흡기질환으로 입원한 11,399명의 소아 환자를 대상으로 한 중국의 후향적 연구에서는, HCoV는 주로 봄과 가을에 유행하며 국내 보고와는 달리 HCoV-OC43형이 3.0%로 가장 높았고, 229E형(0.6%), NL63형(0.5%), HKU1형(0.3%) 순이었다.²¹ 우리 연구에서는 2014년도에 NL63형이 유행한 것을 제외하고는 229E형이 주로 검출되었으며, 겨울철에 호발하였다. HCoV 유행 시기에 대한 보고는 노르웨이와

같은 북반구에서는 겨울,¹⁶ 아열대 지역인 홍콩은 여름,¹⁸ 대만은 가을²⁰에 호발하는 것으로 알려져 있어, 지역-기후에 따라 유행 시기의 차이가 있음을 시사한다. HCoV는 같은 시기에 유행하는 호흡기바이러스와의 동시 감염이 매우 높은 것으로 알려져 있으며,²¹ 노르웨이 연구에서도 HCoV-OC43의 73%와 NL63의 40%에서 동시 감염이 동반된다고 하였다.¹⁶ 우리 연구에서 HCoV의 동시 감염률은 35%이었다. Regamey 등²²은 HCoV 감염 환자의 30%에서, 호흡기 증상 발생 이후 3주 뒤에도 핵산 방출이 발견되며, 그 이상 지속될 것으로 주장하였다.²² HRV는 RNA 바이러스로 역전사중합효소연쇄반응의 도입 이후 검출률이 증가하여, 최근에는 소아 하기도 감염의 주요 원인으로 알려져 있다.¹⁴ 그러나 무증상 소아의 17%에서 검출이 되며,²³ HCoV, BoV와 마찬가지로, 다른 호흡기바이러스와 동시 감염이 잘 되는 것으로 알려져 있다.^{10,16,24} HCoV-NL63은 약 59%에서 RSV와,¹⁶ BoV는 약 81%에서 다른 호흡기바이러스와 동시 감염되는 것으로 보고되고 있다.²⁵ 장기간의 바이러스 핵산 방출은 HRV와 BoV에서도 보고되고 있으며, 연구들에서 보고하는 동시 감염은 실제 동시 감염보다는 장기간의 핵산 검출에 의한 것으로 보인다.^{26,27} HMPV의 호발 연령은 평균 24개월이며, 주로 봄철에 유행하는 것으로 알려져 있으며,²⁸ 국내 연구에서도 주로 봄에 집중되는 양상을 보이고 있다.¹³ RSV 역시 영아기 크룹의 중요한 원인 중 하나로 알려져 있다.²⁹ 이 두 바이러스는 크룹보다는 폐렴과 세기관지염의 중요한 원인으로 알려져 있다. MP는 지역사회기반 소아 폐렴과 기관지염(tracheobronchitis)의 가장 흔한 원인으로,³⁰ 우리 연구에서 크룹 입원 환자의 10.6%에서 MP 단독 감염을 관찰하였다. 일차성보다는 MP 2차 감염에 의한 것으로 판단되나, MP 감염이 하기도뿐만 아니라 상기도 감염, 중이염, 부비동염, 기관지염을 일으키는 것으로 알려져 있어,³¹ MP에 의한 일차성 크룹 가능성에 대한 전향적 후속 연구가 필요할 것이다.

크룹은 3세 미만, 특히 남아에서 호발하는 것으로 알려져 있다.^{7,12,13} 우리 연구에서도 남녀비 1.6:1로 남아에서 호발하였고, 전체 크룹 입원 환자의 63%가 2세 미만이었으며, 약 92%가 5세 미만이었다. 대부분의 호흡기감염은 어린 영아기, 특히 남아에서 호발하게 되나 최근 성공적인 예방 접종과 치료 지침의 개발로 크룹 환자의 입원과 중환자실 치료 비율이 점차 감소하는 추세이다. 다만, 중증도나 치료 행태의 큰 차이가 관찰되는데 이는 지역별, 기관별, 연도별 차이에 기인하는 것으로 보인다.⁶ 최근 미국의 소아 입원환자데이터 기반 연구에 따르면 중환자실 치료율은 약 9% (1%–27%), 기도 삽관율은 3% (0%–6%), 스테로이드 사용률은 81% (55%–96%)로 병원별로 치료 행태의 큰 차이가 보임을 보고하였다.³² 우리 연구에서는 단 한 명만이 중환자실 치료가 필요하였다. 최근의 체계적 문헌고찰 결과 스테로이드, 특히 텍사메티손 근주가 크룹의 치료에 효과적임을 권고하고 있으나, 우리 연구에서는 17.9%에서 전신 스테로이드가 투여되었다. 이는 국내 임상 현장에

적용하는 데 장벽이 존재함을 보여주며, 근거 기반 국내 크룹 치료 지침 개발의 필요성을 보여준다.

저자들은 국내 23개 의료기관 의무기록 고찰을 통해 크룹 입원 환자의 원인 호흡기병원체의 계절적 변동과 특징에 대해 조사하였고, 해외 연구와는 달리 짝수년도에 유행을 하며, 연중 산발적으로 유행하는 양상을 관찰하였다. 이 연구는 크룹 진단명을 지닌 환자에서, 역전사중합효소연쇄반응 결과의 시계열 분석 목적으로 수행된 후향적 의무기록 고찰 연구로, 영상의학 자료에 대한 고찰을 포함하고 있지 않아 연구 결과의 해석에 고려해야 할 한계점이 있다. 민감도와 특이도가 면역형광법이나 세포 배양 후 면역형광법보다 높은 다중 역전사중합효소연쇄반응³³ 검사 결과가 있는 환자만을 대상으로 연구를 수행하였고, 그 결과 연구 후기에 비해 연구 초기에 적은 환자의 데이터를 수집하게 되었다. 다중 역전사중합효소연쇄반응 검사는 상대적으로 최근에 도입된 검사이며, 바이러스 패널 구성 항목도 기관별 차이가 존재하여, 연구 기간 초기에 비해 2014–2015년도에 더 많은 연구 대상자의 자료가 수집되었다. 2014년 이전의 낮은 검출률은 이로 인한 것으로 판단되며, 각 바이러스 아형에 대한 검사 여부도 기관별로 차이가 있었고, 이는 이 연구의 태생적인 한계점이다. 이 연구는 23개 의료기관으로 구성된 다기관 연구로 현재까지 국내에서 보고된 연구 중 가장 많은 환자군을 대상으로 하였다. 그러나, 이러한 연구 설계는 인구 집단을 대표할 수 없어 발생률을 추정할 수 없으며, 향후 대유행을 예측할 수 없는 제한점이 있다. 결론적으로, 본 연구를 통해 국내 크룹 입원 환자의 계절적 변동이 해외 연구 결과와 상이한 것을 확인할 수 있었다. 그러나, 후향적 연구 설계의 한계로 실제 질환의 예방과 관리를 위해서는 인구 집단을 대표할 수 있는 국가 차원의 감시 시스템의 구축이 필수적일 것이다.

REFERENCES

1. Cherry JD. Clinical practice. Croup. *N Engl J Med* 2008;358:384-91.
2. Bjornson CL, Johnson DW. Croup. *Lancet* 2008;371:329-39.
3. Lee DR, Lee CH, Won YK, Suh DI, Roh EJ, Lee MH, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with croup and epiglottitis who visited 146 Emergency Departments in Korea. *Korean J Pediatr* 2015;58:380-5.
4. McEniery J, Gillis J, Kilham H, Benjamin B. Review of intubation in severe laryngotracheobronchitis. *Pediatrics* 1991;87:847-53.
5. Denny FW, Murphy TF, Clyde WA Jr, Collier AM, Henderson FW. Croup: an 11-year study in a pediatric practice. *Pediatrics* 1983;71:871-6.
6. Segal AO, Crighton EJ, Moineddin R, Mamdani M, Upshur RE. Croup hospitalizations in Ontario: a 14-year time-series analysis. *Pediatrics* 2005;116:51-5.
7. Marx A, Török TJ, Holman RC, Clarke MJ, Anderson LJ. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. *J Infect Dis* 1997;176:1423-7.
8. Rosychuk RJ, Klassen TP, Voaklander DC, Senthilselvan A, Rowe BH.

- Seasonality patterns in croup presentations to emergency departments in Alberta, Canada: a time series analysis. *Pediatr Emerg Care* 2011;27:256-60.
9. Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, Poehling KA, Edwards KM, Griffin MR, et al. Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization. *J Pediatr* 2009;154:694-9.
 10. Rihkanen H, Rönkkö E, Nieminen T, Komsu KL, Rätty R, Saxen H, et al. Respiratory viruses in laryngeal croup of young children. *J Pediatr* 2008; 152:661-5.
 11. Wall SR, Wat D, Spiller OB, Gelder CM, Kotecha S, Doull IJ. The viral aetiology of croup and recurrent croup. *Arch Dis Child* 2009;94:359-60.
 12. Kim EJ, Nam H, Sun YH, Tchah H, Ryoo E, Cho HK, et al. Comparison of etiology and clinical presentation between children with laryngotracheobronchopneumonitis and croup. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5: 274-9.
 13. Jeon IS, Cho WJ, Lee J, Kim HM. Epidemiology and clinical severity of the hospitalized children with viral croup. *Pediatr Infect Vaccine* 2018; 25:8-16.
 14. Kim KH, Lee JH, Sun DS, Kim YB, Choi YJ, Park JS, et al. Detection and clinical manifestations of twelve respiratory viruses in hospitalized children with acute lower respiratory tract infections: Focus on human metapneumovirus, human rhinovirus and human coronavirus. *Korean J Pediatr* 2008;51:834-41.
 15. Sung JY, Lee HJ, Eun BW, Kim SH, Lee SY, Lee JY, et al. Role of human coronavirus NL63 in hospitalized children with croup. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:822-6.
 16. van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, Stang A, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med* 2005;2: e240.
 17. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004;10:368-73.
 18. Chiu SS, Chan KH, Chu KW, Kwan SW, Guan Y, Poon LL, et al. Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. *Clin Infect Dis* 2005;40:1721-9.
 19. Han TH, Chung JY, Kim SW, Hwang ES. Human Coronavirus-NL63 infections in Korean children, 2004-2006. *J Clin Virol* 2007;38:27-31.
 20. Wu PS, Chang LY, Berkhout B, van der Hoek L, Lu CY, Kao CL, et al. Clinical manifestations of human coronavirus NL63 infection in children in Taiwan. *Eur J Pediatr* 2008;167:75-80.
 21. Zeng ZQ, Chen DH, Tan WP, Qiu SY, Xu D, Liang HX, et al. Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37:363-9.
 22. Regamey N, Kaiser L, Roiha HL, Deffernez C, Kuehni CE, Latzin P, et al. Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy: a community-based birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:100-5.
 23. Camara AA, Silva JM, Ferriani VP, Tobias KR, Macedo IS, Padovani MA, et al. Risk factors for wheezing in a subtropical environment: role of respiratory viruses and allergen sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:551-7.
 24. Manning A, Russell V, Eastick K, Leadbetter GH, Hallam N, Templeton K, et al. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *J Infect Dis* 2006;194:1283-90.
 25. Gagliardi TB, Iwamoto MA, Paula FE, Proença-Modena JL, Saranzo AM, Criado MF, et al. Human bocavirus respiratory infections in children. *Epidemiol Infect* 2009;137:1032-6.
 26. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Koskenvuo M, Ruuskanen O. Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *J Med Virol* 2004;72:695-9.
 27. von Linstow ML, Høgh M, Høgh B. Clinical and epidemiologic characteristics of human bocavirus in Danish infants: results from a prospective birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:897-902.
 28. Williams JV, Edwards KM, Weinberg GA, Griffin MR, Hall CB, Zhu Y, et al. Population-based incidence of human metapneumovirus infection among hospitalized children. *J Infect Dis* 2010;201:1890-8.
 29. Everard ML. Acute bronchiolitis and croup. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56:119-33, x-xi.
 30. Chapman RS, Henderson FW, Clyde WA Jr, Collier AM, Denny FW. The epidemiology of tracheobronchitis in pediatric practice. *Am J Epidemiol* 1981;114:786-97.
 31. Waites KB, Atkinson TP. The role of Mycoplasma in upper respiratory infections. *Curr Infect Dis Rep* 2009;11:198-206.
 32. Tyler A, McLeod L, Beaty B, Juarez-Colunga E, Birkholz M, Hyman D, et al. Variation in Inpatient Croup Management and Outcomes. *Pediatrics* 2017;139(4), pii: e20163582.
 33. Syrmiss MW, Whitley DM, Thomas M, Mackay IM, Williamson J, Siebert DJ, et al. A sensitive, specific, and cost-effective multiplex reverse transcriptase-PCR assay for the detection of seven common respiratory viruses in respiratory samples. *J Mol Diagn* 2004;6:125-31.