

극소 저체중 출생아에서 Synagis[®] (palivizumab) 접종이 respiratory syncytial virus 감염으로 인한 재입원에 미치는 영향

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과, 고신대학교 의과대학 소아과학교실*
 동아대학교 의과대학 소아과학교실†, 인제대학교 의과대학 부산백병원 소아청소년과‡
 마산산삼성병원 소아청소년과§, 분자세포생물학교실||

박수경 · 정유진* · 유혜수 · 안소윤 · 서현주 · 최서희 · 김묘정 †
 전가원 ‡ · 구수현 § · 이경훈 || · 장윤실 · 박원순

= Abstract =

Effect of Synagis[®] (palivizumab) prophylaxis on readmission due to respiratory syncytial virus in very low birth weight infants

Soo Kyoung Park, M.D., Yu Jin Jung, M.D.* , Hye Soo Yoo, M.D., So Yoon Ahn, M.D., Hyun, Joo Seo, M.D.
 Seo Hui Choi, M.D. Myo Jing Kim, M.D. †, Ga Won Jeon, M.D. ‡, Soo Hyun Koo, M.D. §
 Kyung-Hoon Lee ||, Yun Sil Chang, M.D. and Won Soon Park, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Department of Pediatrics, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea*

Department of Pediatrics †, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Department of Pediatrics ‡, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Department of Pediatrics, Masan Samsung Hospital §, Masan, Korea

Department of Molecular Cell Biology ||, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study was to determine the efficacy of Synagis[®] (palivizumab) in reducing the respiratory syncytial virus (RSV) readmission rate in very low birth weight infants (VLBWI) and the subgroup that showed the most effective vaccination.

Methods: We enrolled 350 VLBWI who had been discharged alive from the neonatal intensive care unit of Samsung Medical Center from January 2005 to December 2007 and were followed up for at least one year. A retrospective study based on medical records was performed for a period of one year after discharge. RSV readmission rate was investigated according to BPD (bronchopulmonary dysplasia, requiring oxygen at postnatal day 28) and Synagis[®] prophylaxis. We categorized the subgroups by the severity of BPD gestational age, and birth weight and compared the RSV readmission rates between subgroups.

Results: Eleven VLBWI were readmitted. Synagis[®] prophylaxis resulted in a 86% reduction in the rate of readmission due to RSV infection (prophylaxis group, 0.7% and no prophylaxis group, 5.0%; $P=0.02$). Readmission rate in BPD patients was also reduced in the prophylaxis group (0.7% in the prophylaxis group vs. 5.2% in the no prophylaxis group, $P=0.03$). The readmission rate in patients without BPD was reduced in the prophylaxis group (0% in the prophylaxis group vs. 4.9% in the no prophylaxis group, $P=1.00$), but this was not statistically significant.

Conclusion: Synagis[®] prophylaxis was effective at reducing RSV readmission in VLBWI. Its efficacy was verified irrespective of BPD, gestational age, or birth weight. (Korean J Pediatr 2010;53:358-363)

Key Words: RSV, Palivizumab, Very low birth weight, Readmission

Received : 16 October 2009, Revised : 16 December 2009

Accepted : 14 February 2010

Address for Correspondence : Won Soon Park, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center Sungkyunkwan
 University School of Medicine, 50, Irwon-dong, Kangnam-Ku, Seoul
 135-710, Korea

Tel : +82.0-3410-3528, 3539, Fax : +82.2-3410-0043

E-mail : wonspark@skku.edu

서론

최근 출생체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아의 생존률이 급격히 향상됨에 따라 이들 생존아들의 삶의 질과 이환률에

대한 관심이 높아지고 있는데, 신생아 집중치료실 퇴원 후의 재입원율은 이런 환아들에서의 이환율을 평가하는데 좋은 지표로 사용되고 있다¹⁾.

극소 저체중 출생아에서의 재입원율이 정상 또는 저체중 출생아에 비해 높은 것은 이미 많은 연구들에서 밝혀진 바 있다²⁾. 국내 단일 센터 연구 결과에 따르면, 극소 저체중 출생아의 38%가 생후 1년 내 재입원을 하였고, 원인으로 호흡기 관련이 56%로 가장 많았으며, 그 중 respiratory syncytial virus (RSV)가 검출된 경우가 32%로 조사되었다³⁾. RSV는 영유아 호흡기 감염의 주요 원인으로 미숙아, 특히 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD) 병력이 있는 영아에서 RSV로 인한 중증 호흡기 감염의 위험이 높다⁴⁻⁸⁾. RSV는 극소 저체중 출생아들이 퇴원 후에 재입원하는 중요한 원인으로 알려져 있고, 재입원 빈도 역시 다양하게 보고되어 왔다^{9, 10)}. 이러한 RSV 감염에 의한 재입원율을 감소시키기 위해 RSV 유행시기에 RSV 단클론 항체(monoclonal antibody)인 시나지스(Synagis®, palivizumab, MedImmune, Inc., Gaithersburg, Maryland, U.S.A.)투여로 예방하는 방법이 제시되었고, 이미 국내에서도 RSV 감염에 대해 시나지스 예방요법(prophylaxis)이 시작된 상태이다¹¹⁻¹³⁾. 시나지스의 안정성과 효능은 1996-1997년에 35주 이하 미숙아 및 기관지폐이형성증을 가진 환아를 대상으로 시행된 대규모 연구가 실시되어 RSV 감염으로 인한 입원율이 시나지스 투여군에서 대조군에 비해 55% 감소하는 효과가 있음이 확인된 바 있으며¹⁴⁾, 이후에도 각국에서 무수한 연구가 이루어지고 있고 그 효능의 정도에 대한 관심이 높은 상태이다¹⁵⁻¹⁷⁾. 하지만, 국내 출시 해수로 3년째를 맞고 있으나 현재 국내에 시나지스의 효과에 대한 연구는 아직 시행되지 않고 있다. 또한, 미국 소아과 학회(AAP)의 시나지스 접종 미숙아 기준에 비하여 우리나라 보험 적용 기준이 까다로울 뿐 아니라 전액 지원이 아니라서 부모들의 경제적 부담이 크고, 따라서 대상이 되더라도 실행하지 못하는 안타까움이 있는 실정이다. 이에 본 연구에서는 시나지스의 효과를 알아보기 위해 극소 저체중 출생아에서 시나지스 접종 여부에 따른 RSV로 인한 재입원율을 조사하여 그 효과를 증명하고, 전체군을 재태연령 및 출생체중, 호흡기 상태에 따라 세부군으로 나누어 시나지스 접종의 효과를 분석함으로써 시나지스 접종 대상군을 재고할 수 있는 근거를 얻고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 방법

2005년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 삼성서울병원 신생아 집중치료실에 입원하였던 환아 중 생존한 1,500 g 미만의 극소 저출생 체중아 중 퇴원 후 적어도1년까지 외래 추적가능하였던 350명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이들에서 초기의 신생아 집중 치료실 경과 및 퇴원 후 1년 이

내에 RSV 감염으로 인한 본원에서의 재입원의 병력이 있는지 여부를 조사하였다. RSV 재입원의 병력이 있는 환아들을 RSV 재입원군으로, 이들을 제외한 대상아들은 non-RSV 재입원군으로 분류하였다. 또한 총 대상 환아들을 재태주령, 출생시 체중, 기관지 폐이형성증 유무 및 생후 28일째 호흡기 및 산소 의존상태에 따라 아군을 나누어 RSV 감염으로 인한 재입원율의 차이를 비교, 분석하였다. 기관지폐이형성증을 생후 28일째 정상 산소 포화도를 유지하기 위해 보조적인 산소투여를 필요로 하였던 경우로 정의하였고, 생후 28일째 호흡 상태의 중증도를 구분하기 위해 산소투여가 필요하지 않은 군, 보조적인 산소투여군, 경비적 지속적 기도 양압 환기법(nasal CPAP) 필요군, 기계적 인공호흡기 필요군으로 나누었고, 재태주령을 26주 미만, 26주에서29주 미만, 29주에서32주 미만군, 32주 이상군으로, 출생체중을 750 g 미만, 750 g 이상1,000 g 미만, 1,000 g 이상1,250 g 미만, 1,250 g 이상군으로 세분하여 각 군별 RSV에 의한 재입원의 빈도를 비교하였다. RSV 검사는 NICU 퇴원 후 호흡기 증상이 있어서 재입원한 모든 환아에서 RSV 감염을 의심하여 시행하였으며, 환아의 비인두 흡인물을 채취하여 RSV 항원 검사(RSV Respi-strip, Coris, Belgium)나 배양 검사 상 양성의 결과를 보이는 경우 RSV 감염으로 진단하였다. 본원에서 시나지스 접종은 2005년 12월부터 이루어졌고 우리나라 보험 급여 기준에 따라 2006년은 10월부터, 2007년에는 9월부터 그 다음해 3월까지 RSV유행 시기에 급여 기준에 부합하는 환아에게 매월 15 mg/kg를 5회 근주하는 것을 원칙으로 하였고, 급여 기준에 해당하지 않은 경우지만 본인 부담으로 접종한 경우도 시나지스 접종으로 분석 대상에 포함하였다.

2. 통계적 분석

통계적 분석은 SAS Enterprise Guide, version 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC, U.S.A.)로 하였다. 결과의 표시는 평균±표준편차로 제시하였고 통계학적 분석은 Fisher's Exact test를 사용하여 P 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

총 대상 환아는 350명으로(2005년 108명, 2006년 124명, 2007년 118명) 이들의 평균 출생주수는 28.2±2.1주, 평균 출생체중은 1,025±272 g, 평균 재원일수는 74±38일 이었다. 남아는 49.4% (173명), 다태임신이 31.4% (110명)이었고, 기관지폐이형성증을 가지고 있는 환아는 56.3% (197명)였다. 이 중 RSV 감염으로 재입원한 환아는 2005년 5명, 2006년 3명, 2007년 3명으로 총 11명이었다. 이들RSV 재입원군과 non-RSV 재입원군의 특성을 비교한 결과는 Table 1과 같다. RSV 재입원군

과 non-RSV 재입원군은 성별, 재태연령, 출생체중 및 부당 경량아 여부와 호흡 곤란 증후군, 기관지폐이형성증 여부, 퇴원 기간에 있어 의미 있는 차이가 없었으나 non-RSV 재입원군에 비해 RSV 재입원군에서 시나지스 접종이 통계적으로 의미 있게 적었다.

2. RSV 재입원군

총 11명의 RSV 재입원 환아들이 신생아 집중 치료실 퇴원 후 RSV로 인해 재입원하기까지 걸린 기간은 3.9±3.3개월(0.2-9개월)이었고, 재 입원시 나이는 생후 5.6±3.4개월(1.3-11.5개월)이었다. 이들의 RSV 감염으로 인한 재입원 횟수는 조사기간 동안 모두 1회였고, 재입원은 2월에 1명, 3월에 2명, 10월에 4명, 11월에 1명, 12월에 3명이었다. RSV로 인한 재입원의 재원 일수는 평균 7.2±4.7 (2-18일) 일어났고, 총 3명이 인공호흡기 치료가 필요하였는데 그 중 2명은 기관지 폐이형성증이 없었던 환아로 시나지스 접종을 하지 않은 경우였고, 1명은 생후 28일째 nasal CPAP이 필요하였던 환아로 5회의 시나지스 접종을 실시

Table 1. Differences in Demographic Factors between the Control Group and the RSV Readmission Group

	Non-RSV readmission (n=339)	RSV readmission (n=11)	P-value
GA (wks)	28.2±3.1	28.3±2.4	NS
GA distribution (wks)			
<26	85 (25.1)	2 (18.2)	
26-29	129 (38.1)	5 (45.5)	
29-32	80 (23.6)	3 (27.3)	
≥32	45 (13.3)	1 (9.1)	
BW(g)	1022±276	1,078±223	NS
BW distribution (g, mean±SD)			
<750	71 (20.9)	2 (18.2)	
750-1,000	87 (25.7)	1 (9.1)	
1,000-1,250	99 (29.2)	6 (54.5)	
≥1,250	82 (24.2)	2 (18.2)	
Singleton (%)	226 (66.7)	7 (63.4)	NS
Male (%)	169 (49.9)	4 (36.4)	NS
SGA (%)	78 (23.0)	2 (18.2)	NS
Outborn (%)	30 (8.8)	1 (9.1)	NS
HD (day, mean±SD)	74±46	66±30	NS
RDS n (%)	242 (71.4)	10 (90.9)	NS
BPD n (%)	191 (56.3)	4 (36.4)	NS
Day 28 respiratory status			
O ₂	74 (21.8)	0 (0.0)	
NCPAP	63 (18.6)	1 (9.1)	
ventilator	54 (15.9)	3 (27.3)	
Palivizumab prophylaxis, n (%)	149 (44.0)	1 (9.1)	P=0.002

Abbreviations : RSV, respiratory syncytial virus; GA, gestational age; BW, birth weight; SGA, small for gestational age; HD, hospital day; RDS, respiratory distress syndrome; BPD, bronchopulmonary dysplasia

한 환아였다.

3. 시나지스 접종

시나지스 접종은 2005년 12월부터 시작되어 2006년 본격적으로 이루어졌고, 2005년에는 대상 환아 108명 중 18명(16.7%), 2006년에는 124명 중 62명(50.0%), 2007년에는 117명 중 70명(59.3%)이 접종을 하였고, 접종 횟수는 2005년 1.9±0.9회, 2006년 3.6±2.2회, 2007년 4.2±1.6회로 해마다 증가하였다. 기관지폐이형성증이 있는 환아 중에서는 2005년 59명 중 16명(27.1%)에서, 2006년 67명 중 56명(83.6%), 2007년 69명 중 65명(94.2%)에서 접종하여 접종율이 2005년에 비해 2006년, 2007년에 의미 있게 증가하였고($P<0.01$), 첫 접종달에 근거해서 실제 시행한 접종 횟수로 접종 순응도를 조사하였을 때, 2005년, 37.5% (6/16명) 2006년 53.2% (33/62명), 2007년 67.1% (47/70명)로 해마다 높아졌다. 기관지폐이형성증이 없는 군에서는 2005년 2/49명(4.1%), 2006년 6/57명(10.5%), 2007년 5/49명 (10.2%)에서 자가 부담으로 접종이 이루어졌다.

3. 시나지스 접종에 의한 RSV 재입원율의 감소

총 대상 환아 350명 중 RSV 감염으로 인한 재입원은 총 11명으로, 총 RSV 재입원율은 3.1% 였다. 이 중 시나지스 접종을 하지 않은 환아 200명 중에서는 10명이, 시나지스 접종을 한 150명 중에서는 1명이 RSV 감염으로 재입원을 하여 RSV 재입원율은 각각 5.0%, 0.7%였다. 이는 시나지스 접종으로 인한 RSV 재입원율의 위험비(risk ratio)가 0.13 (95% 신뢰구간: 0.017-1.030, $P=0.021$)으로 시나지스 접종으로 인하여 RSV 재입원율이 86% 감소하였다.

4. 기관지폐이형성증 유무에 따른 RSV 재입원율

생후 28일째 보조적인 산소투여를 필요로 한 기관지폐이형성증 환아군에서 RSV로 인한 재입원율은 시나지스 미접종군에서 5.2% (3/58), 접종군에서 0.7% (1/137)로 접종군에서 유의하게 87% 감소되었고(위험도 비 0.14, 95% 신뢰구간 0.015-1.329, $P=0.045$) 기관지폐이형성증이 없는 군에서도 RSV 재입원율은 미접종군 4.9% (7/142), 접종군 0.0% (0/13)로 접종군에서 통계학적 유의성은 없었으나($P=0.35$) 감소 추세를 보였다.

5. 연도별 RSV 재입원율의 변화

연도별 RSV 재입원율은 2005년 4.6% (5/108명), 2006년 2.4% (3/124명), 2007년 2.5% (3/118명)이었다. 기관지폐이형성증 환아는 2005년 59/108명(54.6%), 2006년 67/124명(54.0%), 2007년 69/118명(58.5%)으로 의미있는 차이를 보이지 않았지만, 시나지스 접종 비율이 2005년에 비해 2006년, 2007년에서 27.1%에서 83.6%, 94.2%로 유의한 증가를 보였고($P<0.01$), 이들 기관지폐이형성증이 있는 환아에서 RSV 재입원은 2005년 2/9명(3.4%), 2006년 1/67명(1.5%), 2007년

1/69명(1.4%)로 감소 추세를 보였으나 통계학적인 의미는 없었다. 기관지폐이형성증이 없고 시나지스 접종을 하지 않은 환아에서 RSV로 인한 재입원율은 2005년, 3/47 (6.4%), 2006년 2/50 (4%), 2007년 2/44 (4.5%)로 연간 재입원율의 의미있는 차이를 보이지 않았다.

6. 아군 분석에 따른 RSV 재입원율

대상 환아를 출생주수에 따라 세부군으로 나누어 시나지스 접종군과 미접종군간의 재입원율을 비교하였을 때, 26주 미만군, 26~29주군, 29~32주군, 32주 이상군 모두에서 시나지스 접종군에서 입원율이 감소하는 것을 확인 할 수 있었으나 26주 미만군에서만 통계학적인 의미가 있었다(Table 2). 출생체중에 따라

Table 2. Subgroup Analysis of RSV Readmission in VLBWI According to Gestational Age

GA (weeks)	Palivizumab prophylaxis (+)	Palivizumab prophylaxis (-)
<26	0/70 (0.0%)*	2/17 (11.8%)
26~28	1/68 (1.5%)	4/65 (6.2%)
28~32	0/12 (0.0%)	3/71 (4.2%)
≥ 32	0/0 (0.0%)	1/46 (2.0%)
Total	1/150 (0.7%)	10/200 (5.0%)

*P<0.05 vs. palivizumab prophylaxis (-)

Abbreviations : VLBWI, very low birth weight infant; GA, gestational age

Table 3. Subgroup Analysis of RSV Readmission in VLBWI According to Birth Weight

BW (gm)	Palivizumab prophylaxis (+)	Palivizumab prophylaxis (-)
<750	0/59 (0.0%)*	1/14 (7.0%)
750-1,000	1/52 (1.9%)	0/36 (0.0%)
1,000-1,250	0/35 (0.0%)	6/72 (8.3%)
≥1,250	0/6 (0.0%)	2/78 (2.6%)
Total	1/150 (0.7%)	10/200 (5.0%)

*P<0.05 vs. palivizumab prophylaxis (-)

Abbreviations : VLBWI, very low birth weight infant; GA, gestational age

Table 4. Subgroup Analysis of RSV Readmission in VLBWI According to Respiratory Status at Day 28

Day 28 respiratory status	Palivizumab prophylaxis (+)	Palivizumab prophylaxis (-)
O2 Tx (-)	0/13 (0.0%)	7/142 (4.9%)
O2 Tx (+)	0/48 (0.0%)	0/26 (0.0%)
Nasal CPAP	1/43 (2.3%)	0/21 (0.0%)
Ventilator	0/46 (0.0%)*	3/11 (27.3%)
Total	1/150 (0.7%)	10/200 (5.0%)

*P<0.05 vs. palivizumab prophylaxis (-)

Abbreviations : VLBWI, very low birth weight infant; nasal CPAP, nasal continuous positive airway pressure

750 g 미만 군, 750-1,000 g군, 1,000-1,250 g군, 1,250 g 이상군으로 나누었을 때 750-1,000 g군을 제외하고 나머지 군에서 모두 접종시 재입원율의 감소를 확인할 수 있었으나, 750 g 미만 군에서만 통계학적인 의미가 있었다(Table 3). 생후 28일째 호흡 상태 중증도에 따른 시나지스의 효과를 확인하기 위해 산소투여가 필요하지 않은 군, 보조적인 산소 투여군, 경비적 지속적 기도 양압 환기법(nasal CPAP) 필요군, 인공호흡기 필요군 각군에서 시나지스 접종에 따른 재입원율을 비교하였고, 인공호흡기 필요군에서 의미있는 RSV재입원율 감소를 확인할 수 있었다(Table 4).

고 찰

RSV는 2세 미만의 영유아에서 모세 기관지염, 폐렴 등 하부 호흡기 질환으로 인한 입원의 주원인으로 알려져 있으며 주로 겨울과 초봄에 많이 발생한다¹⁸⁾. 미숙아에서도 신생아 집중 치료실을 퇴원한 이후 RSV 감염으로 재입원하는 경우가 많으며, 미숙아는 기도가 작고, 면역학적으로 미성숙하여 RSV 감염에 취약하여, 만성 호흡기 감염의 동반 여부와 관계없이 감염 빈도가 높고 이환시 입원 및 중환자실 입원, 인공호흡기 치료를 필요로 하는 중증 경과로 진행되는 빈도가 높다¹⁹⁾. 이처럼 RSV 감염 고위험군인 미숙아들에 대하여 예방적 요법으로 RSV immunoglobulin (Respigam[®])이 사용되었었고 이는 높은 역가의 RSV 중화 항체를 가진 성인의 혈청에서 유래한 면역글로불린 제제로서 4시간 정맥내 주입을 통해 투약되는 다클론 항체로 투여시 체액 과부하, 산소포화도 저하 및 청색증, 열, 호흡부전, 감염 전파 및 아나필락시스의 위험성의 문제로²⁰⁻²²⁾ 이후 RSV에 대한 단일 클론 항체인 Synagis[®] (palivizumab)가 개발되어 이를 투여함으로써 RSV로 인한 재입원의 빈도를 감소시키는 노력이 시행되었다. 시나지스는 단일클론항체로서 RSV의 표면에 있는 F단백 특이적으로 결합함으로써 RSV의 중화 및 융합 억제 작용을 하여 자기복제를 통해 인체로 퍼지는 것을 막는 역할을 하며 RSV IGIV와 마찬가지로 RSV 유행계절 직전에 시작하여 총 5회 한달에 한번 투여로 RSV 기간동안에 예방효과를 가지게 된다. 하지만, RSV IGIV가 정맥 투여인 점에 비해 시나지스는 근육주사제로 투여 경로에 용이성을 가지며, 부작용이 적고 안전하기 때문에 혈액학적으로 유의한 선천성 심장 질환아를 포함한 고위험군 환아에서 더 우선시된다^{23, 24)}. 이는 IMPact 연구¹⁴⁾에서 입증된 효과와 안정성을 바탕으로 1998년 미국 소아과 학회에서 시나지스 예방 투여 가이드라인이 발표되면서 구체화되었다. IMPact 실험으로 명명된 시나지스에 대한 임상 본 실험은 1996-1997년 RSV 계절에 35주 미만의 미숙아 및 기관지폐이형성증 환아 총 1,502명(500명 위약군, 1,002명 시나지스 치료군)을 대상으로 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 방법으로 시행하였으며 시나지스를 매달 5회 예방적으로 근육주사하여 RSV로 인한 입원율을 55% 감소시켰고, 기관지폐이형성증이 있는 환아(39% 감소)와 기관지폐이

형성증이 없는 미숙아(78% 감소) 모두에서 예방효과가 관찰되었다. 대상 환자 중 대략 절반 정도가 기관지폐이형성증을 가진 환아들이었다. 미국 소아과 학회의 권고 및 적응 사항은 그에 따르면 RSV 유행 시작 전 6개월 이내 기관지 폐이형성증으로 산소 및 약물 치료를 받고 있는 24개월 이하의 환아 및 미숙아에 대해서는 재태기간 28주 이하로 태어나고 RSV 계절 시작시점에 생후 12개월 이하인 소아, 재태기간 29-32주로 태어나고 RSV 계절 시작시점에 생후 6개월 이하인 소아, 재태기간 33-35주로 태어나고 RSV 계절 시작시점에 생후 6개월 이하이며 위험인자를 1개 이상 가진 소아에서 시나지스의 접종을 권장하고 있다²³⁾. 1999년에 유럽, 2002년에 일본에서도 각각 1999년 RSV로 인한 중증 호흡기 질환 예방으로 시나지스가 허가되어 사용되고 있으며 여러 연구에서 그 효과를 입증해왔다^{25, 26)}. 우리나라에서는 2005년 말부터 시나지스가 국내에 도입되어 사용되고 있고, 본 연구에서 보듯이 해마다 접종율과 접종 횟수가 증가하여 정착하는 단계에 있음을 알 수 있었다. 그러나 현재 우리나라 보험적용은 미숙아라 하더라도 만성 폐질환이 있는 경우에 국한해서 이루어지고 있으며 그 또한 기준이 까다로우며 외래의 경우 전액 지원이 아니라서 부모들의 경제적 부담이 큰 어려움이 있다. 본 연구에서도 보듯이 RSV 재입원의 경우 중환자실에서 인공환기를 필요로 할 정도로 심한 RSV 모세기관지염에 걸렸던 환자 3명 중 2명이 기관지폐이형성증이 없어 시나지스 접종을 받지 않았던 환아들이었는데 이를 볼 때 현재의 보험기준으로는 극소 저체중 출생아에서 시나지스 보험적용을 기관지폐이형성증이 있는 경우로 국한하는 경우 이처럼 중증의 RSV 모세기관지염에 의한 재입원의 가능성은 매우 높다 하겠다. 또한 기관지폐이형성증이 있는 환아에서 시나지스 접종을 받지 않았을 때의 RSV 재입원율이 5.2%인데 비해 기관지폐이형성증이 없었던 환아면서 시나지스 접종을 받지 않았을 때의 RSV 재입원율 또한 4.9%로 큰 차이가 없었고, 시나지스 접종을 한 경우에는 각각의 군에서 RSV 재입원율이 0.7% 및 0%로 감소하였던 바 이는 극소 저체중 출생아에서 과연 시나지스 접종 적응증을 기관지폐이형성증으로만 국한해야만 할 것인지를 재고하게 되는 소견이라 하겠다. 이번 연구는 국내 극소 저체중 출생아의 신생아 집중 치료실 퇴원후 RSV 감염으로 인한 재입원 및 시나지스 접종의 효과를 알아보는 첫 연구라는 점에서 의미가 있으나, 몇 가지 한계점을 지니고 있다. 첫째, 본 연구의 표본 대상자 선정이 무작위로 이루어진 것이 아니므로 제시된 연구결과에 비해 실제 예방효과가 더 크거나 낮을 가능성을 완전히 배제할 수 없으며, 둘째, 단일 기관에서의 연구로 표본수가 적어서 가설을 입증하는데 있어 경향은 보이지만 통계학적인 의미가 나타날 만큼 power가 있지 못하였던 단점이 있고, 셋째 재입원군 선정시 병원 방문, 전화 인터뷰등의 방법을 포함하지 않고 의무기록만을 바탕으로 한 후향적 연구였기 때문에, 실제 재입원율보다 적게 산출되었을 가능성이 있다는 점이다. 그럼에도 불구하고 본 연구의 결과로 볼 때 극소 저체중 출생아에서 시나지스를 접종하였을 때 미 접종한 경우에 비해 퇴원 후

1년내 RSV 재입원율이 86% 감소함을 알 수 있었다. 또한 시나지스 접종에 의한 퇴원 후 RSV 재입원율의 감소는 재태기간이 어릴수록, 출생체중이 작을수록 생후 28일째 호흡 상태가 중할수록 더욱 뚜렷함을 알 수 있었다. 또한 기관지폐이형성증이 있는 경우 RSV 재입원율의 감소는 86%로 매우 유의하였고 아울러 기관지폐이형성증이 없는 군에서도 시나지스 미접종군 4.9%에서 접종군 0.0%로 RSV 재입원율 감소 추세가 있음을 알 수 있었다. 본 연구가 후향적 연구로서 기관지폐이형성증이 없는 경우 시나지스 자가 부담을 통해 접종한 환아가 13명에 불과하였음을 볼 때 대상 수가 늘어난다면 기관지폐이형성증이 없는 극소 저체중 출생아에서의 시나지스에 의한 RSV 재입원율 감소추세를 더욱 확실하게 확인할 수 있으리라 추정된다. IMPact 연구에서도 기관지폐이형성증이 없는 군에서 있는 군에 비해 RSV 재입원율의 감소가 더욱 현저하였던 결과를 미루어 볼 때¹⁴⁾ 현재 시나지스 보험대상이 되지 않는 기관지폐이형성증이 없는 극소 저체중 출생아에 대한 추가 연구가 더욱 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 본 연구에서 저자들은 Synagis[®] 접종으로 극소 저체중 출생아에서 respiratory syncytial virus 감염으로 인한 재입원이 감소하는지 여부와 이러한 접종이 특히 효과적인 세부 그룹을 알아보려고 하였다.

방법: 2005년 1월부터 2007년 12월까지 3년간 서울 삼성병원 신생아 중환자실에서 입원 치료 후 생존하여 퇴원한 출생체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아 350명을 대상으로 퇴원 후 1년까지 후향적으로 조사하여 생후 28일째 보조적 산소투여가 필요하였던 기관지폐이형성증 유무 및 Synagis[®] 접종 여부에 따라 RSV 재입원율을 비교하였고, BPD의 중증도와 재태연령 및 출생체중을 세분하여 각 군별 RSV 재입원율의 차이를 비교 분석하였다.

결과: 전체 350명중 11명(3.1%)가 RSV로 인해 재입원하였고, 시나지스 미접종군에서 재입원율이 5.0%였던 반면, 접종군에서 재입원율은 0.7%로 시나지스 접종에 의해 RSV 재입원율이 86% 감소하였다($P=0.02$). 기관지폐이형성증이 있는 환아에서의 재입원율은 접종군에서 0.7%, 미접종군에서 5.2%로 접종군에서 유의하게 감소되었고($P=0.045$), 기관지폐이형성증이 없는 환아에서의 재입원율 또한 통계학적 유의성은 확인할 수 없었으나($P=0.35$), 접종군에서는 0%, 미접종군에서는 4.9%로 접종군에서 감소하였다.

결론: 극소 저체중 출생아에서 시나지스 접종은 RSV로 인한 재입원율을 감소시켰고, 기관지폐이형성증 유무 및, 출생주수, 출생체중에 상관없이 재입원율의 감소 추세가 확인되었다.

References

- 1) Chien YH, Tsao PN, Chou HC, Tang JR, Tsou KI. Rehospitalization of extremely low birth weight infants in first 2 years of life. *Early Hum Dev* 2002;66:33–40.
- 2) McCormick MC, Shapiro S, Starfield BH. Rehospitalization in the first year of life high risk survivors. *Pediatrics* 1980;66:991–9.
- 3) Kim SJ, Chae SH, Lee JH, Kim YJ, Koo SH, Jeon GW, et al. Rehospitalization of very low birth weight infants in first year after discharge from NICU and risk factor of rehospitalization caused by respiratory illness. *J Korean Soc Neonatol* 2006;13:17–23.
- 4) 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.
- 5) Simoes EA, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22 Suppl 2: S13–20.
- 6) Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22 Suppl 2:S21–32.
- 7) Weisman LE. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing condition. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22 Suppl 2:S33–9.
- 8) Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 Suppl 2:S40–5.
- 9) Pedersen O, Herskind AM, Kamper J, Neilsen JP, Kristensen K. Rehospitalization for respiratory syncytial virus infection in infants with extremely low gestational age or birth weight in Denmark. *Acta Paediatr* 2003;92:240–2.
- 10) Lee EA, Jeong JH, Yu ST, Lee CW, Yoon HS, Park DS, et al. Incidence and risk factors of rehospitalization with respiratory syncytial virus infection in premature infants. *Korean J Pediatr* 2004;47:510–4.
- 11) Embleton IN, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infants is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:286–9.
- 12) Roeckle-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fischer B, Carr D, Belohradsky BH. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003;162:237–44.
- 13) Carbonell EX, Quero JJ. Recommendations for the prevention of respiratory syncytial virus infections. standards committee of the Spanish society of neonatology. board of directors of the Spanish society of neonatology. *An Esp Pediatr* 2000;52:372–4.
- 14) 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.
- 15) Björklund LJ, Lindroth M, Polberger S, Selander B. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in premature infants. *Lancet* 2000;355:235–6.
- 16) Vogel AM, Lennon DR, Broadbent R, Byrnes CA, Grimwood K, Mildenhall L, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *J Pediatr Child Health* 2002;38:550–4.
- 17) McCormick J, Tubman R. Readmission with respiratory syncytial virus (RSV) infection among graduates from a neonatal intensive care unit. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:262–6.
- 18) Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917–28.
- 19) Handforth J, Friedland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Paediatr Respir Rev* 2000;1:210–4.
- 20) Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high risk infants and young children. *N Engl J Med* 1993;329:1524–30.
- 21) 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.
- 22) 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. The Cardiac Study Group. *J Pediatr* 1998;133:492–9.
- 23) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee of 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. *Pediatrics* 2003;112:1442–6.
- 24) Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis* 2009;9:106.
- 25) Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. IRIS study group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:823–7.

- 26) Kusuda S, Koizumi T, Sakai T, Fujimura M, Nishida H, Togari H. Results of clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002–2003. *Pediatr Int* 2006;48: 362–8.