

Review Article



OPEN ACCESS

Received: Aug 12, 2020

Revised: Apr 5, 2021

Accepted: Apr 5, 2021

Correspondence to

Dong Hyun Kim

Department of Pediatrics, Inha University
School of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu,
Incheon 22332, the Republic of Korea.
E-mail: id@inha.ac.kr

Copyright © 2021 The Korean Society of
Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License ([https://
creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/))
which permits unrestricted non-commercial
use, distribution, and reproduction in any
medium, provided the original work is properly
cited.

ORCID iDs

Byung Ok Kwak

<https://orcid.org/0000-0001-5527-0794>

Dong Hyun Kim

<https://orcid.org/0000-0001-9883-0229>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this
article was reported.

Author Contributions

Conceptualization: Kim DH; Formal analysis:
Kim DH; Funding acquisition: Kim DH;
Investigation: Kim DH; Methodology: Kim
DH; Resources: Kim DH; Software: Kim DH;
Supervision: Kim DH; Validation: Kwak BO, Kim
DH; Writing - original draft: Kim DH; Writing -
review & editing: Kim DH.

코로나바이러스감염증-19: 소아청소년의 임상 경과가 성인에 비하여 양호한 이유

곽병옥 ¹, 김동현 ²

¹한림대학교 강남성심병원 소아청소년과

²인하대학교 의과대학 소아과학교실

Coronavirus Disease 2019: Reasons for Better Clinical Course for Children Compared to Adults

Byung Ok Kwak ¹, Dong Hyun Kim ²

¹Department of Pediatrics, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, Seoul, the Republic of Korea

²Department of Pediatrics, Inha University School of Medicine, Incheon, the Republic of Korea

ABSTRACT

There have been several reports on why the clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pediatric patients is milder than in adults. There are distinctive points in the immune system between children and adults, as well as in the angiotensin-converting enzyme 2 gene expression, the characteristics of the respiratory system, the effects of comorbidities and risk factors, and the effect of infection control. Even though children tend to have mild forms of COVID-19, this does not mean that we should not regard it as a matter of importance.

Keywords: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; COVID-19; Child; Respiratory infections

서론

2019년 말부터 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)에 의하여 중국 우한에서 시작된 코로나바이러스감염증-19(coronavirus disease 2019, COVID-19)의 대유행이 진행 중이고,¹⁾ 국제적인 공중보건 위기 상황으로 인식되고 있다.²⁾ 소아청소년 COVID-19 환자들의 유병률과 사망률이 성인에 비하여 낮지만,³⁻⁵⁾ 임상적인 중증도가 낮은 이유는 아직 잘 알려져 있지 않다. 이에 소아청소년 COVID-19 환자들이 비교적 가벼운 임상 경과를 보이는 이유에 관하여 지금까지 알려진 내용들을 정리하였다.

본론

1. 면역 체계의 특성과 면역 상호작용

SARS-CoV-2는 전 연령대에서 기존에 겪지 못한 바이러스이므로 연령과 무관하게 모든 사람이 이에 대한 특이면역을 가지지 못하는데, 소아에서는 그럼에도 불구하고 임상양상이 성인에 비해 경증으로 나타난다. 이것은 면역 체계의 차이로 인한 것일 수 있다. 소아청소년과 성인은 면역 구성과 기능적 반응에 있어 차이가 있으며, 소아청소년 내에서도 연령에 따른 차이점들이 존재한다.⁶⁾ 신생아는 출생 후 첫 주에 다양한 환경적 노출에 의하여 매우 큰 면역학적 변화가 일어나고 다양한 백신 접종과 빈번한 바이러스 감염들을 겪게 된다. 이 시기 소아들의 면역 활성화, 접종받은 백신이나 감염된 바이러스와 관련이 없는 병원체에 대하여 비특이적인 교차면역 효과가 나타나고 후성유전학적 재편성(epigenetic reprogramming)에 의하여 선천 면역을 훈련되는 것으로 추정된다.⁷⁾ 이처럼 활성화된 면역 상태는 아마도 SARS-CoV-2에 대한 성인의 면역 반응과는 질적으로 다른 교차면역 반응 유도에 기여할 수 있고, 소아청소년 COVID-19의 가벼운 임상 경과에 기여할 것으로 추측된다는 보고가 있었다.⁸⁾

선천 면역을 기능적 재편성 및 후성유전학적 변화의 과정을 통하여 훈련된 면역으로 기능한다는 가설 중 Bacille Calmette-Guérin (BCG) 접종에 관련된 것이 있는데, BCG 접종이 광범위하게 이루어지는 국가에서 COVID-19의 이환률과 사망률이 낮았다는 보고,⁹⁾ 성인에게 BCG 접종을 하였을 때 접종 후 1년까지 단핵구 활성이 활발해지고 Th1과 Th17 면역 반응이 증가하였다는 연구,¹⁰⁾ 그리고 BCG 접종이 실험실적 바이러스 감염에 있어 바이러스혈증 감소와 유의한 상관 관계가 있었다는 보고¹¹⁾ 등이 있다. 그러나 BCG 접종과 COVID-19간의 직접적인 인과 관계는 아직 증명되지 않았다.

한편 영아기 소아의 폐와 호흡기의 점막에 흔하게 관찰되는 여러 바이러스들로 인하여 SARS-CoV-2와 바이러스-바이러스 상호 작용(virus-to-virus interaction) 혹은 경쟁(competition)이 일어나 SARS-CoV-2의 증식이 제한되어 가벼운 임상 경과로 나타날 수 있다는 의견도 있어¹²⁾ 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

2. 안지오텐신전환효소 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 수용체의 역할

코로나바이러스 감염은 ACE2 수용체의 발현에 의존하는데,^{13,15)} ACE2 수용체는 바이러스의 세포 결합에 필수적이기 때문에 성인에 비하여 소아청소년의 ACE2 수용체 발현 정도가 다르다면 임상 경과도 다를 수 있다.

SARS-CoV-2 감염이 성립하기 위한 1차적인 표적인 ACE2 수용체는 기도 상피 세포, 폐포 상피 세포, 혈관 내피 세포, 폐의 대식 세포 표면, 장내 세포에 존재하는데, 연령이 낮을수록 호흡기 점막의 ACE2 유전자 발현이 낮고 미성숙한 ACE2 구조가 나타나기 때문에 COVID-19 유행률과 중증도가 낮을 수 있다.¹⁶⁾

반대로 SARS-CoV-2 감염을 대상으로 연구를 수행하지는 않았지만 동물 실험에서 재조합(recombinant) ACE2가 급성 폐 손상을 방어할 수 있다는 보고가 있었고,¹⁷⁾ 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome)으로 진단받은 신생아, 소아, 성인, 노인 각 연령군의 ACE, ACE2, ACE2:ACE activity에 통계적으로 유의한 차이가 없었다는 연구도 있었다.¹⁸⁾

최근 발표된 연구에 의하면 바이러스 전파에 있어 중요한 비부비강, 중증 임상양상과 관련이 있는 폐포 내의 ACE2가 가장 높게 나타나지만 중증 COVID-19의 위험인자들에 의하여 ACE2가 증가하지 않았으며, 더욱이 낮은 발병률을 보이는 소아 연령에서 ACE2 단백질의 감소가 관찰되지 않았다. 그러므로 ACE2보다는 바이러스 양(load), 선천 면역과 후천 면역의 반응, 폐 레닌-안지오텐신 시스템 등이 COVID-19의 발병과 임상 경과에 더 관련이 있을 가능성이 있다.¹⁹⁾

3. 소아청소년 호흡기계의 특징

소아청소년 호흡기계의 성장과 발달 과정에서 나타나는 특징들이 COVID-19의 임상 경과에 영향을 줄 가능성도 있다. 성인에 비하여 소아청소년의 상부 호흡기 기도내 저항이 커서 에어로졸이 폐포보다 기관(trachea)이나 기관지에 부착될 가능성이 높기 때문에²⁰⁾ 소아청소년의 SARS-CoV-2 감염은 기관지염 혹은 세기관지염처럼 폐렴에 비하면 상대적으로 상부의 호흡기 감염으로 나타날 가능성이 있다.

기도 내 섬모 운동도 소아청소년에서 더욱 활발한 것으로 알려져 있는데, 성인군의 섬모 운동 진동수에 비하여 연령이 어린 소아군의 진동수가 통계적으로 유의하게 높았으며 이는 바이러스가 폐 세포로 침투할 수 있는 기회를 줄여주고 효율적인 기도 외 배출을 가능하게 한다.²¹⁾

그리고 연령이 증가할수록 호흡기계의 재생 능력(regeneration capacity)은 감소하는 것으로 알려져 있으므로²²⁾ 성인에 비하여 소아청소년의 우수한 호흡기능 재생 능력이 COVID-19의 전반적인 임상 경과를 가볍게 하는 데에 기여할 것으로 보인다.

4. 동반 질환과 위험 요인 보유

성인에 비하여 소아청소년의 동반 질환 혹은 위험 요인 보유의 빈도가 낮은 것이 COVID-19의 임상 경과에 영향을 줄 수 있다. 성인에서 COVID-19 환자들의 사망률을 증가시키는 위험 요인으로 심장 질환, 뇌혈관 질환, 비만 등이 잘 알려져 있다.²³⁾ 그리고 흡연자들에게서 관찰할 수 있는 ACE2 수용체의 상향 조정(upregulation)이 임상 경과 악화에 기여한다고 보고된 바 있다.²⁴⁾

성인 뿐만 아니라 소아청소년이 기저질환을 보유한 경우 COVID-19의 중증 임상경과로 나타날 수 있다. 미국과 캐나다에서 COVID-19로 인하여 집중치료를 받은 환자들은 발달지연 및 유전질환에 의한 장기 영양환자, 면역 억제 및 종양, 비만, 당뇨, 경련, 선천성 심장병, 겸상적혈구증, 만성폐질환, 선천성 구조이상을 보유한 경우가 많았고(83%), 기저질환이 없음에도 집중 치료를 받은 경우는 17%로 나타났다.²⁵⁾ 소아청소년의 사망 사례를 분석한 연구를 보면, 기저질환을 갖고 있는 경우가 70%이었고 보유했던 기저질환은 겸상적혈구증, 혈액종양학적 질환이었다.²⁶⁾ 소아청소년에서는 이와 같은 동반 위험 요인의 보유 빈도가 성인에 비하여 낮기 때문에 양호한 임상 경과를 보일 수 있으나 기저질환을 보유한 소아청소년의 경우엔 보다 중증 임상경과를 보일 수 있다.

5. 방역 조치의 영향

사회적 거리 두기와 같은 방역 조치의 영향을 성인에 비하여 소아청소년이 더 받았을 것이다. 대한민국의 경우 COVID-19는 제1급 법정감염병으로 지정되어 엄격한 국가지정격리병원 입원 혹은 생활치료센터에서 격리 치료를 받았고, 휴원/휴교 조치가 이루어졌으며 교육기관

에서는 온라인 원격 수업을 실시하였다.²⁷⁾ 실제로 이러한 방역 조치는 가족 내 전파 차단에 크게 기여하였음이 보고된 바 있다.²⁸⁾ 지금까지 단계적으로 등교 수업이 시작되었음에도 개교로 인하여 급격한 COVID-19 환자 증가는 없었고,²⁹⁾ 감염예방을 위한 관리체계가 사전에 마련되고 준비된 경우 학교 내 COVID-19 전파는 드물게 나타나는 등³⁰⁾ 다른 사회 집단에 비하여 양호하게 감염 관리가 이루어지고 있다고 볼 수 있어 간접적으로 COVID-19의 임상 경과에 영향을 미친다고 유추할 수 있다.

결론

지금까지 소아청소년에서의 COVID-19 임상 경과가 양호한 이유에 관하여 발표된 연구들을 살펴보았다. 주의해야 할 점은 가벼운 임상 경과를 보이는 소아청소년 COVID-19 환자들이라 하더라도 증상을 나타낸다면 적절한 대응 요법이 이루어져야 하고, 경과 관찰 중 중증 경과를 보일 경우 혹은 기저질환을 가지고 있는 소아청소년이 COVID-19로 진단된다면 필요한 의료 자원이 적시에 제공되어야 하며, 곁에 있는 보호자의 감염 관리도 함께 수행되어야 하므로 소아청소년의 COVID-19의 중요성이 결코 무시되어서는 안 된다는 점이다.

REFERENCES

1. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Situation Report-204 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 Aug 11]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200811-covid-19-sitrep-204.pdf>.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics* 2020;145:e20200834.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020;71:1547-51.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145:e20200702.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015;282:20143085.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P. A small jab - a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol* 2013;34:431-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Olin A, Henckel E, Chen Y, Lakshmikanth T, Pou C, Mikes J, et al. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell* 2018;174:1277-1292.e14.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between Universal BCG Vaccination Policy and Reduced Mortality for COVID-19 [Internet]. medRxiv; 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042937v2>.
10. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Benn CS, Joosten LA, Jacobs C, et al. Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity. *J Innate Immun* 2014;6:152-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

11. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, Li Y, Wang SY, Oosting M, et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microbe* 2018;23:89-100.e5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:27142-50.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol* 2005;79:14614-21.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020;12:8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* 2020;323:2427-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Schouten LR, van Kaam AH, Kohse F, Veltkamp F, Bos LD, de Beer FM, et al. Age-dependent differences in pulmonary host responses in ARDS: a prospective observational cohort study. *Ann Intensive Care* 2019;9:55.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Ortiz ME, Thurman A, Pezzulo AA, Leidinger MR, Klesney-Tait JA, Karp PH, et al. Heterogeneous expression of the SARS-coronavirus-2 receptor ACE2 in the human respiratory tract. *EBioMedicine* 2020;60:102976.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Phalen RF, Oldham MJ, Beaucage CB, Crocker TT, Mortensen JD. Postnatal enlargement of human tracheobronchial airways and implications for particle deposition. *Anat Rec* 1985;212:368-80.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults. *Thorax* 2003;58:333-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Navarro S, Driscoll B. Regeneration of the aging lung: a mini-review. *Gerontology* 2017;63:270-80.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2020;55:2000524.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *J Clin Med* 2020;9:841.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr* 2020;174:868-73.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, Corsia A, Lesage F, Vedrenne M, et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pediatr* 2020;27:235-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Lee J, Kim KH, Kang HM, Kim JH. Do we really need to isolate all children with COVID-19 in healthcare facilities? *J Korean Med Sci* 2020;35:e277.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. Kim J, Choe YJ, Lee J, Park YJ, Park O, Han MS, et al. Role of children in household transmission of COVID-19. *Arch Dis Child*, in press 2020.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

29. Yoon Y, Kim KR, Park H, Kim S, Kim YJ. Stepwise school opening and an impact on the epidemiology of COVID-19 in the children. *J Korean Med Sci* 2020;35:e414.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
30. Kim EY, Ryu B, Kim EK, Park YJ, Choe YJ, Park HK, et al. Children with COVID-19 after reopening of schools, South Korea. *Pediatr Infect Vaccine* 2020;27:180-3.
[CROSSREF](#)

요약

소아청소년 코로나바이러스감염증-19 환자의 유병률과 사망률이 성인에 비하여 낮지만, 임상적인 중증도가 낮은 이유는 아직 잘 알려져 있지 않다. 소아청소년 환자들이 비교적 가벼운 임상 경과를 보이는 이유에 관하여 지금까지 알려진 내용들을 살펴보면, 코로나바이러스감염증-19의 임상 경과에 영향을 줄 수 있는 면역 체계의 특성과 면역 상호작용, 안지오텐신전환효소 2 수용체의 역할, 호흡기계의 특징, 동반 질환과 위험 요인 보유, 방역 조치의 영향 등에서 소아청소년은 성인과 구별되는 차이점이 있었다. 그러나 상대적으로 양호한 임상 경과를 보이는 소아청소년 환자들이라 하더라도 필요한 의료 자원이 적시에 제공되어야 한다.