

단일 기관에서 경험한 호흡기 아데노바이러스 감염의 임상적 고찰

김태현, 임정혁, 안성윤, 강국진, 최유미, 고정희, 최경은, 이정현, 이원욱

광명성애병원 소아청소년과

Clinical features of respiratory adenovirus infections in pediatric inpatients in a single medical center

Tae Hyun Kim, Chung Hyuk Yim, Sung Yoon Ahn, Kook Jin Kang, Yu Mi Choi, Jeong Hee Ko, Kyong Eun Choi, Jung Hyun Lee, Won Wook Lee

Department of Pediatrics, Gwangmyeong Sungae Hospital, Gwangmyeong, Korea

Purpose: The purpose of this study is to identify the epidemiologic and clinical characteristics of respiratory adenovirus infections in children, and to investigate the difference in the clinical features between single adenovirus infection and coinfection with adenovirus and other respiratory viruses.

Methods: A retrospective study was performed in 470 children hospitalized with respiratory adenovirus infections in Gwangmyeong Sungae Hospital between January 2013 and December 2013.

Results: The mean age of the patients was 46.2 months and the peak incidence was in the 12- to 24-month age group. The mean duration of hospitalization and fever were 4.5 ± 1.1 and 4.5 ± 9.2 days, respectively. Seasonally it had occurred throughout the year, but showed the highest prevalence in August and high prevalence in July, September, and October. The frequency of viral coinfection with other respiratory viruses was 39.6%. The age was significantly younger in coinfection group than in the single adenovirus infection group ($P < 0.001$). The prevalence rates of bronchiolitis ($P < 0.001$) and pneumonia ($P = 0.042$) were significantly higher in the respiratory syncytial virus coinfection group. The coinfection rate was significantly higher in children aged less than 2 years ($P < 0.001$), and the prevalence rates of bronchiolitis ($P < 0.001$) and pneumonia ($P < 0.001$) were also higher in the group aged less than 2 years than other age groups.

Conclusion: Adenovirus is an important viral agent in hospitalized children with acute respiratory tract infection. Lower respiratory tract infections, such as bronchiolitis and pneumonia, and coinfection with other respiratory viruses were more frequently occurred in patients under 2 years of age. Further studies are needed to clarify whether coinfection with other respiratory viruses would increase the rate of lower respiratory tract infections in patients with respiratory adenoviral infections. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:402-409)

Keywords: Adenovirus, Respiratory adenoviral infection, Coinfection, Child, Hospitalization

서론

급성 호흡기 감염은 전 세계적으로 외래 및 입원 환자의 주요 원 인이며, 소아에서 가장 흔하게 발생하는 질환 중에 하나이다. 아데노바이러스는 소아의 급성 호흡기 감염의 중요한 원인이며, 위장관염, 각결막염, 중추신경계 감염, 출혈성 방광염을 유발하며 감염의 임상 경과는 매우 다양한 것으로 알려져 있다.¹ 소아의 급성 호흡기 감염의 약 2%~5%에서 원인이 되며, 입원하여 치료받는 소아기 폐

렴의 5%~10%에서 분리된다고 보고되고 있다.^{2,3} 통상적으로 비교적 가벼운 호흡기 감염을 일으키지만 하기도 감염의 경우 환아의 면역 상태와 혈청형에 따라서 심한 폐렴과 같은 심한 파종성 감염을 일으키고 사망에 이르기기도 한다.^{4,5}

아데노바이러스 감염은 6개월에서 5세 사이에 유병률이 가장 높은 것으로 보고되고 있으며 어릴수록 더욱 심한 임상 증상을 나타내는 것으로 알려져 있다.^{6,7} 계절적으로는 보통 일년 내내 발생하고 온대기후에서는 봄이나 초여름 그리고 한 겨울에 많이 검출된다.⁸

국내 연구에서는 2005-2006년에는 겨울에 더 많이 유행하였고, 2007년에는 봄과 여름에 더 높은 유병률을 보고하였다.⁹ 최근 연구에 따르면 아데노바이러스는 주로 겨울과 봄에 가장 많이 검출되었고,¹⁰ 또 다른 연구에서는 봄, 여름에 더 높은 유병률을 보여 일관된 계절적 성향을 보이지는 않는다고 보고하였다. 이러한 계절적 차이는 기후, 지역, 특정 혈청형에 따라 임상 증상, 유행과 경과에 차이를 보이는 것으로 알려져 있다.¹¹

소아에서 바이러스 중복 감염률은 약 14%-44%까지 보고되고 있고,¹²⁻¹⁷ 중복 감염에 의해 급성 호흡기 감염이 있는 소아가 단독 감염이 있는 소아보다 입원하는 비율이 더 높았다.¹² 아데노바이러스와 다른 바이러스와의 중복 감염에서는 아데노바이러스 중복 감염이 있는 경우 발열과 입원 기간이 더 길어진다는 연구 결과가 있지만,¹⁴ 또 다른 연구에서는 아데노바이러스 단독 감염과 아데노바이러스와 respiratory syncytial virus (RSV)의 중복 감염이 있었던 환자들의 중증도를 비교한 연구에서 두 군 간 큰 차이를 보이지 않았다는 보고도 있어¹⁸ 바이러스 중복 감염과 임상 증상 및 예후와의 연관성에 대하여는 아직 일관된 결과를 보이지 못하고 있다. 국내에서는 바이러스 중복 감염에 대한 연구가 드물고 특히 아데노바이러스와 다른 바이러스의 중복 감염에 대한 연구는 없는 실정이다. 본 연구에서는 1년간 다중 역전사 중합효소 연쇄반응(multiplex reverse transcriptase polymerase chain reaction, multiplex RT-PCR)을 이용하여 진단된 급성 아데노바이러스 감염으로 입원한 환자들에서 임상적, 역학적 특성을 확인하고, 다른 호흡기 바이러스와의 중복 감염과 아데노바이러스 단독 감염의 임상적 특징을 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2013년 1월 1일부터 12월 31일까지 광명성애병원 소아청소년과에 급성 호흡기 감염으로 입원한 환자 2,330명 중에서 비인두 흡인물을 채취하여 역전사 중합효소 연쇄반응(RT-PCR)을 시행한 환자 2,229명을 추출하였다. 이들 중 아데노바이러스가 양성인 470명을 대상으로 의무기록을 고찰하였다. 임상적 진단은 아래와 같이 정의 및 분류하였다. 삼출성 편도염은 발열과 인후통을 동반하며 인두 발적과 삼출성 편도선 비대가 있는 경우로, 인두 결막염은 발열, 인후통, 결막 충혈의 증상과 함께 진찰상 인두의 발적과 결막의 충혈이 있는 경우로, 후두염은 목 선 소리 및 개 짖는 소리와 흡기성 천명이 있는 경우로 진단하였다. 하기도 감염은 기관, 기관지, 폐를 침범한 임상적 증거가 있는 질환으로 정의하였고, 기침, 가래 증상이 악화되며 청진상 건성 수포음이 들리고, 흉부 방사선 촬영상 폐 침범이 없으면 기관지염으로, 2세 미만에서 기침, 빠른 호흡, 호흡 곤란 등의 증상을 보이면서 청진 시 호기성 천명이 주로 들리고 흉

부 방사선 소견이 정상이거나 과팽창을 보이는 경우는 급성 세기관지염으로, 청진상 악설음이 들리거나 흉부 방사선 검사상 폐 침윤 소견이 보이는 경우는 폐렴으로 진단하였다.^{2,19-21} 본 연구는 광명성애병원의 의학연구윤리심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았으며 의무기록을 후향적으로 검토하여 임상 증상 및 경과를 조사하였다.

2. 연구 방법

1) 검체의 채취 및 바이러스 검출

모든 검체는 표준 프로토콜에 따라서 의사에 의해 입원 24시간 이내에 대상 소아들의 비인두에서 소독된 멸균용 흡인용 튜브를 이용하여 흡인물을 채취하였다. 만약 채취가 어려울 때는 소독된 식염수를 비강에 한두 방울 주입한 후 시도하였고, 검체는 수송 배지를 이용하여 가능한 빨리 검사실로 의뢰하였다. 검사가 지연될 경우에는 4°C 냉장고에 보관하였다. 검출가능 호흡기바이러스는 아데노바이러스(adenovirus, AdV), 인플루엔자바이러스 A형 및 B형(FluA, FluB), 호흡기세포융합바이러스 A형 및 B형(RSV A, RSV B), 파라인플루엔자바이러스 1형-4형(PIV 1-4), 라이노바이러스 A/B/C형(rhinovirus [RV] A/B/C), 메타뉴모바이러스(metapneumovirus), 코로나바이러스 OC43/229E/NL63, 보카바이러스 등이었다. 바이러스의 검출은 다중 역전사 중합효소 연쇄반응은 호흡기 바이러스용 다중 역전사 연쇄중합반응키트 Seeplex (Seegene Biotechnology Inc., Seoul, Korea)를 사용하여 바이러스에 대한 중합 연쇄반응을 통하여 이루어졌으며, 1% agarose gel에서 전기영동하여 자외선 하에서 각각의 분획을 이용하여 특이 PCR 증폭체를 확인하였다.

2) 의무기록 고찰

대상 환자의 진료 기록지를 기초로 하여 연령별, 성별, 월별 검출률을 분석하였다. 또한 아데노바이러스가 분리된 환자들의 임상진단명, 임상 증상, 청진 소견, 혈액검사 소견 및 흉부 방사선 소견을 조사하였고, 이를 다른 바이러스가 함께 분리된 환자의 의무기록지와 비교하였다. 방사선학적 소견은 방사선과 전문의 1명과 전공의 1명이 판독하였다.

3) 통계 분석

자료 분석을 위한 통계 처리는 SAS ver. 9.3 (SAS Institute Inc., Cornelius, NC, USA)을 이용하여 분석하였다. 아데노바이러스 단독 감염군과 중복 감염군의 임상 증상, 진단 및 검사 결과의 비교에는 Student *t*-test, chi-square test, Fisher exact test를 연령에 따른 증상, 진단 및 검사 결과의 비교에는 one way analysis of variance, chi-square test, Fisher exact test를 이용하여 분석하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 특성

급성 호흡기 감염으로 입원한 환자 총 2,330명에서 비인두 흡인 물을 채취하여 역전사 중합효소 연쇄반응을 시행한 2,229명 중 470명(21.1%)에서 아데노바이러스가 양성으로 나타났다. 아데노바이러스가 검출된 환자 총 470명 중 남아 242명(51.5%), 여아 228명(48.5%)으로 남녀비는 1.06:1이었다. 평균 연령은 46.2 ± 32.6 개월(범위, 1–169개월)이었고, 평균 입원 기간은 4.5 ± 1.1 일(범위, 2–17일)이었다. 453명(96.4%)에서 38°C 이상의 발열이 있었으며, 평균 발열 기간은 4.5 ± 9.2 일(범위, 1–17일)이었다. 이 중 39°C 이상의 고열이 나는 환자의 수는 300명(63.8%)이었고, 10일 이상 발열이 지속되었던 경우도 10명(2.1%)이었다. 임상 진단으로는 상기도 감염

이 352명(74.9%)으로 가장 많았고, 그 중 삼출성 편도염이 252명(53.6%), 인두 결막염 96명(20.4%), 후두염 4명(0.9%)으로 나타났다. 하기도 감염으로는 폐렴이 70명(14.9%)으로 가장 많았고, 모세기관지염 25명(5.3%), 기관지염이 23명(4.9%)이었다. 280명(59.6%)에서 기침 등의 호흡기 증상을 나타내었으며, 콧물 증상은 273명(58.1%), 호흡곤란을 동반한 예도 7명(1.5%)이었다. 호흡기 외 증상으로 결막 충혈이 113명(24.0%), 구토 및 설사와 같은 위장관 증상이 각각 72명(15.3%), 55명(11.7%), 열성경련이 22명(4.7%)에서 관찰되었다. 말초혈액검사에서는 white blood cell $11,222 \pm 4,722/\mu\text{L}$, hemoglobin 12.1 ± 1.0 g/dL, platelets $287,427 \pm 93,622/\mu\text{L}$, C-reactive protein (CRP) 4.3 ± 3.8 mg/dL, aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) $35.3 \pm 35.0/21.7 \pm 41.8$ IU/L로 나타났다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of patients with adenoviral infection and comparison of clinical characteristics between patients with single and multiple infection

Variable	Total (n=470)	AdV group (n=297)	Coinfection group (n=173)	P-value	Coinfection group			
					RV coinfection (n=100)	P-value*	RSV coinfection (n=37)	P-value†
Age (mo)	46.2 ± 32.6	51.5 ± 34.2	37.2 ± 27.6	<0.001	38.2 ± 26.0	<0.001	28.0 ± 25.9	<0.001
Hospitalization	4.5 ± 1.1	4.5 ± 1.1	4.6 ± 1.2	0.443	4.4 ± 1.1	0.323	5.3 ± 1.6	<0.001
Symptoms & signs								
Fever ($>38^\circ\text{C}$)	453 (96.4)	291 (98.0)	162 (93.6)	0.015	95 (95.0)	0.081	33 (91.6)	0.012
High fever ($>39^\circ\text{C}$)	300 (63.8)	199 (67.0)	101 (58.4)	0.072	54 (54.0)	0.001	14 (37.8)	<0.001
Mean duration of fever	4.5 ± 9.2	4.1 ± 9.9	5.1 ± 7.9	0.305	4.5 ± 2.7	0.763	4.4 ± 4.1	0.890
Prolonged high fever (>10 days)	10 (2.1)	5 (1.7)	5 (2.9)	0.674	2 (2.0)	0.695	1 (2.7)	0.373
Cough	280 (59.6)	162 (54.9)	118 (68.2)	0.004	70 (70.0)	0.008	28 (77.8)	0.008
Rhinorrhea	273 (58.1)	151 (51.2)	122 (70.1)	<0.001	75 (75.0)	<0.001	29 (80.6)	<0.001
Dyspnea/tachypnea	7 (1.5)	2 (0.7)	5 (2.9)	0.106	3 (3.9)	0.104	1 (2.7)	0.291
Conjunctival injection	113 (24.0)	72 (24.2)	30 (17.3)	0.08	19 (19.0)	0.287	5 (13.9)	0.164
Vomiting	72 (15.3)	55 (18.5)	17 (9.8)	0.011	8 (8.0)	0.012	6 (16.7)	0.786
Diarrhea	55 (11.7)	38 (9.4)	27 (15.7)	0.042	8 (8.0)	0.686	9 (25.0)	0.010
Seizure	22 (4.7)	14 (4.7)	8 (4.6)	0.964	4 (4.0)	1.000	4 (11.1)	0.116
Clinical diagnosis								
URTI	352 (74.9)	239 (80.5)	113 (65.3)	<0.001	71 (71.0)	0.102	14 (37.8)	<0.001
LRTI	118 (25.1)	58 (19.5)	60 (34.7)	<0.001	29 (29.0)	0.102	23 (62.2)	<0.001
Bronchitis	23 (4.9)	12 (4.0)	11 (6.4)	0.262	5 (5.0)	0.389	3 (8.1)	0.187
Bronchiolitis	25 (5.3)	11 (3.7)	14 (8.1)	0.041	6 (6.0)	0.144	11 (29.8)	<0.001
Pneumonia	70 (14.9)	35 (11.8)	35 (20.2)	0.022	18 (18.0)	0.173	9 (24.3)	0.042
Laboratory findings								
WBC ($/\mu\text{L}$)	$11,222 \pm 4,722$	$11,277 \pm 4,958$	$11,126 \pm 4,299$	0.737	$11,523 \pm 5,024$	0.786	$9,911 \pm 3,350$	0.106
Hemoglobin (g/dL)	12.1 ± 1.0	12.5 ± 1.1	11.8 ± 1.1	0.381	11.9 ± 1.0	0.103	12.1 ± 1.0	0.591
CRP (mg/dL)	4.3 ± 3.8	5.1 ± 4.0	2.8 ± 2.7	<0.001	3.3 ± 3.0	<0.001	1.4 ± 1.6	<0.001
AST (IU/L)	35.3 ± 35.0	32.7 ± 20.2	39.7 ± 50.9	0.036	32.9 ± 9.5	0.889	56.5 ± 84.3	<0.001
ALT (IU/L)	21.7 ± 41.8	19.6 ± 27.4	25.1 ± 58.6	0.163	18.4 ± 9.7	0.685	45.1 ± 112.8	0.001

Values are presented as mean \pm standard deviation or number (%). Student *t*-test, chi-square test, and Fisher exact test were used to assess the differences between AdVs group and coinfection group.

AdV, adenovirus; RV, rhinovirus; RSV, respiratory syncytial virus; URTI, upper respiratory tract infection; LRTI, lower respiratory tract infection; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

*Comparison between Adv group and RV coinfection group. †Comparison between Adv group and RSV coinfection group.

2. 아데노바이러스 감염의 연령별, 계절적 분포

아데노바이러스가 검출된 소아의 평균 연령은 46.2개월이었으며 범위는 1개월에서 14.1세까지였다. 연령별 분포는 6개월 미만 14명(3.0%), 6개월 이상 12개월 미만 31명(6.6%), 12개월 이상 24개월 미만 87명(18.5%), 24개월 이상 3세 미만 76명(16.2%), 3세 이상 4세 미만 72명(15.3%), 4세 이상 5세 미만 61명(13%), 5세 이상 6세 미만 46명(9.8%), 6세 이상 7세 미만 27명(5.7%), 7세 이상 8세 미만 16명(3.4%), 8세 이상 9세 미만 11명(2.3%), 9세 이상 10세 미만 12명(2.6%), 10세 이상이 17명(3.6%)으로 나타났다. 12개월 이상 24개월 미만이 18.5%로 가장 흔하게 검출되었고, 24개월 이상의 연령에서는 연령이 증가할수록 점차 그 유병률이 감소되는 경향을 보였다(Fig. 1).

아데노바이러스의 월별 분포는 1월 14명(3.0%), 2월 7명(1.5%), 3월 14명(3.0%), 4월 27명(5.7%), 5월 40명(8.5%), 6월 39명(8.3%), 7월 61명(13.0%), 8월 85명(18.1%), 9월 62명(13.2%), 10월 53명(11.3%), 11월 39명(8.3%), 12월 29명(6.2%)로 나타나 연중 발생하나 여름철인 8월에 18.1%로 가장 높게 나타났고, 7월, 9월, 10월에 많이 발생하는 경향을 보였다(Fig. 2).

3. 바이러스 중복 감염에 따른 임상적 특징 및 검사 결과의 비교

전체 환자 470명 중 172명(36.6%)에서 2개 이상의 바이러스가 중복 검출되었으며 중복 검출률은 186건으로 39.6%로 나타났다. 158명(33.6%)에서는 2개의 바이러스, 14명(3.0%)의 환자에서는 3개의 바이러스가 중복 검출되었다. 아데노바이러스와 중복 검출된 바이러스는 라이노바이러스가 100건(53.8%), 호흡기세포융합바이러스 37건(19.9%), 코로나바이러스 13건(7.0%), 파라인플루엔자바이러스 12건(6.4%), 메타뉴모바이러스 10건(5.4%), 인플루엔자바이러스 9건(4.8%), 보카바이러스 5건(2.7%)이었다(Table 2).

아데노바이러스 단독 감염군은 평균 나이가 51.5 ± 34.2 개월로 중복 감염군 37.2 ± 27.6 개월보다 유의하게 높게 나타났다($P < 0.001$). 아데노바이러스 단독 감염군에서는 38°C 이상의 발열

이 있었던 경우가 291명(98%)으로 중복 감염군 62명(93.6%)보다 높게 나타났다($P = 0.015$), 39°C 이상의 고열이 있었던 경우도 단독 감염군에서 높게 나타났지만 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 기침 증상은 중복 감염군에서 118명(68.2%)으로 단독 감염군 162명(54.9%)보다 유의하게 높았으며($P = 0.004$), 콧물 증상도 중복 감염군에서 122명(70.1%)으로 단독 감염군 151명(51.2%)보다 높게 나타났다($P < 0.001$). 설사 증상은 중복 감염군에서 27명(15.7%)으로 단독 감염군 38명(9.4%)보다 높았으며($P = 0.042$), 구토 증상은 단독 감염군에서 58명(19.5%)으로 중복 감염군 17명(9.8%)보다 높게 나타났다($P = 0.011$). 상기도 감염은 단독 감염군에서 239명(80.5%)으로 중복 감염군의 113명(65.3%)보다 높았고($P < 0.001$), 하기도 감염은 중복 감염군에서 60명(34.7%)으로 단독 감염군 58명(19.5%)보다 유의하게 높았다($P < 0.001$). 모세기관지관지염($P = 0.041$), 폐렴($P = 0.022$)은 중복 감염군에서 유의하게 높게 나타났다. 혈액학적 검사상 단독 감염군에서 CRP가 5.1 ± 4.0 mg/dL으로 중복 감염군 2.8 ± 2.7 mg/dL보다 높았으며($P < 0.001$), AST는 중복 감염군에서 높게 나타났다($P = 0.036$). ALT는 중복 감염군에서 높게 나타났지만 통계적 유의한 차이는 보이지 않았다.

Table 2. Frequency of codetection of respiratory viruses in hospitalized children with respiratory adenoviral infection

Virus	No. of positive (%)
Influenza A	9 (4.8)
RSV	37 (19.9)
Rhinovirus	100 (53.8)
Parainfluenza virus	12 (6.4)
Metapneumovirus	10 (5.4)
Coronavirus	13 (7.0)
Bocavirus	5 (2.7)
Total virus positive	186* (100)

RSV, respiratory syncytial virus.

*A total of 186 viruses were detected from 172 patients and more than 3 viruses were detected in 14 patients.

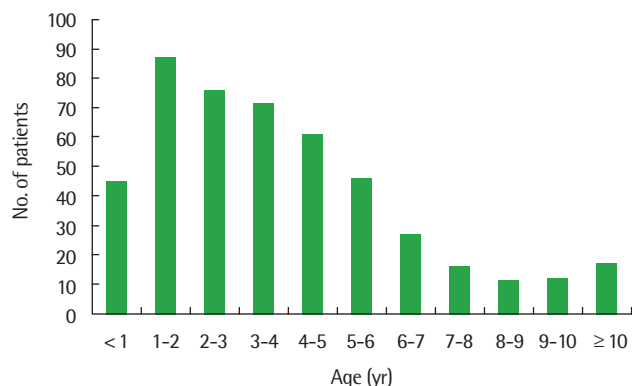


Fig. 1. Age distribution in children with adenoviral infection

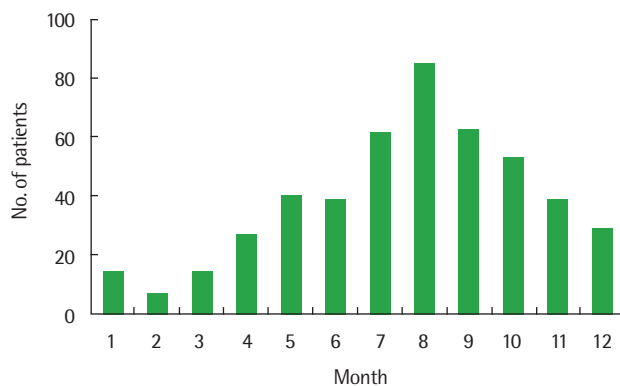


Fig. 2. Monthly distribution in children with adenoviral infection.

아데노바이러스 단독 감염군과 라이노바이러스 중독 감염군의 비교에서는 아데노바이러스 단독 감염군의 평균 나이가 유의하게 높았고($P < 0.001$), 39도 이상의 고열이 나는 경우가 더 많았다($P = 0.001$). 기침($P = 0.008$), 콧물($P < 0.001$) 증상은 라이노바이러스 중독 감염군에서 유의하게 높게 나타났고, 구토($P = 0.012$) 증상은 단독 감염군에서 높게 나타났다. 상기도 감염의 통계적 차이는 보이지 않았다. 혈액 검사상 단독 감염군에서 CRP ($P < 0.001$)가 더 높게 나타났다. 아데노바이러스 단독 감염군과 호흡기세포융합바이러스 중독 감염군과의 비교에서는 단독 감염군의 평균 나이가 유의하게 높았고($P < 0.001$), 입원 기간이 호흡기세포융합바이러스 중독 감염군에서 유의하게 높게 나타났다($P < 0.001$). 38°C 이상의 발열($P = 0.012$), 39°C 이상의 고열($P < 0.001$)이 단독 감염군에서 더 높게 나타났고, 기침($P = 0.008$), 콧물($P < 0.001$), 설사($P = 0.010$) 증상은 호흡기세포융합바이러스 중독 감염군에서 유의하게 높게

나타났다. 상기도 감염은 단독 감염군에서 높았고($P < 0.001$), 하기도 감염은 중독 감염군에서 높게 나타났다($P < 0.001$). 모세기관지염($P < 0.001$), 폐렴($P = 0.042$)은 호흡기세포융합바이러스 중독 감염군에서 유의하게 높게 나타났다. 혈액 검사상 단독 감염군에서 CRP ($P < 0.001$)가 더 높았고, AST ($P < 0.001$), ALT ($P = 0.001$)는 중독 감염군에서 높게 나타났다(Table 1).

4. 연령에 따른 임상적 특징 및 검사 결과의 비교

입원 기간은 연령에 따라 차이를 보이지 않았으며, 중독 감염률은 2세 미만에서 72명(54.5%), 2-5세에서 69명(33.0%), 5세 이상에서 32명(24.8%)으로 2세 미만에서 유의하게 높게 나타났다($P < 0.001$). 기침 증상은 2세 미만(62.9%), 2-5세(63.9%)에서 5세 이상 연령(50.0%)에 비해 높았고($P = 0.028$), 콧물 증상은 2세 미만(74.2%)에서 다른 연령에 비해 높게 나타났다($P < 0.001$). 설사 증상

Table 3. Comparison of clinical characteristics in different age groups

Variable	Age group (yr)			P-value
	< 2 (n=132)	2-5 (n=209)	> 5 (n=129)	
Hospitalization (day)	4.5±1.1	4.6±1.1	4.5±1.2	0.666
Coinfection	72 (54.5)	69 (33.0)	32 (24.8)	<0.001
Symptoms & signs				
Fever (>38°C)	127 (96.2)	202 (96.7)	124 (96.1)	0.737
High fever (>39°C)	80 (60.6)	139 (66.5)	81 (63.0)	0.072
Mean duration of fever	4.9±2.9	5.0±7.8	3.1±14.1	0.172
Prolonged high fever (>10 days)	5 (3.8)	3 (1.4)	2 (1.6)	0.104
Cough	83 (62.9)	133 (63.9)	64 (50.0)	0.028
Rhinorrhea	87 (74.2)	128 (61.5)	47 (37.0)	<0.001
Dyspnea/tachypnea	1 (0.8)	3 (1.4)	2 (1.6)	0.884
Conjunctival injection	22 (16.7)	46 (22.0)	34 (26.3)	0.163
Vomiting	17 (12.9)	34 (16.2)	21 (16.3)	0.656
Diarrhea	23 (17.6)	21 (10.1)	11 (8.5)	0.046
Seizure	7 (5.3)	14 (6.7)	1 (0.8)	0.040
Clinical diagnosis				
URTI	81 (61.4)	154 (73.7)	117 (90.7)	<0.001
LRTI	51 (38.6)	55 (26.3)	12 (9.3)	<0.001
Bronchitis	6 (4.5)	14 (6.7)	3 (2.3)	0.296
Bronchiolitis	16 (12.1)	9 (4.3)	0 (0)	<0.001
Pneumonia	29 (22.0)	32 (15.3)	9 (7.0)	<0.001
Laboratory findings				
WBC (/μL)	11,796±5,602	11,253±4,470	10,583±4,044	0.115
Hemoglobin (g/dL)	11.8±1.2	12.1±1.0	12.5±1.1	0.181
CRP (mg/dL)	2.7±2.6	4.8±4.2	5.0±3.5	<0.001
AST (IU/L)	47.1±58.3	33.0±21.2	27.0±7.1	<0.001
ALT (IU/L)	33.4±69.3	17.9±26.6	15.8±11.1	0.001

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation. One way analysis of variance, chi-square test, and Fisher exact test were used to assess the differences in different age groups.

URTI, upper respiratory tract infection; LRTI, lower respiratory tract infection; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

도 2세 미만에서 높았고($P=0.046$), 열성 경련은 5세 미만에서 높게 나타났다($P=0.040$).

상기도 감염은 5세 이상에서 117명(90.7%)으로 2세 미만 81명(61.4%), 2-5세 154명(73.7%)에 비해 유의하게 높게 나타났다($P<0.001$), 하기도 감염은 2세 미만에서 51명(38.6%)으로 2-5세 55명(26.3%), 5세 이상 12명(9.3%)에 비해 유의하게 높았다($P<0.001$). 모세기관지염은 2세 미만에서 16명(12.1%), 2-5세 9명(4.3%)으로 2세 미만에서 유의하게 높았고($P<0.001$), 폐렴도 2세 미만에서 29명(22.0%), 2-5세 32명(15.3%), 5세 이상에서 9명(7.0%)으로 2세 미만에서 유의하게 높게 나타났다($P<0.001$).

혈액학적 검사상 백혈구 및 헤모글로빈 수치는 연령에 따른 차이를 보이지 않았고, CRP는 2세 미만에서 2.7 ± 2.6 mg/dL로 2-5세 4.8 ± 4.2 mg/dL, 5세 이상 5.0 ± 3.5 mg/dL보다 유의하게 낮게 나타났다($P<0.001$). AST는 2세 미만에서 47.1 ± 58.3 IU/L, 2-5세 33.0 ± 21.2 IU/L, 5세 이상에서 27.0 ± 7.1 IU/L로 2세 미만에서 유의하게 높게 나타났다($P<0.001$), ALT는 2세 미만에서 33.4 ± 69.3 IU/L, 2-5세 17.9 ± 26.6 IU/L, 5세 이상에서 15.8 ± 11.1 IU/L로 2세 미만에서 유의하게 높게 나타났다($P=0.001$) (Table 3).

고 찰

본 연구에서는 2013년 1년간 광명의 한 종합병원에 입원한 환자 중 RT-PCR을 이용하여 급성 아데노바이러스 감염으로 진단된 환자의 임상적, 역학적 특성을 확인하고, 다른 호흡기바이러스와의 중복 감염과 아데노바이러스 단독 감염의 임상적 특징에 대하여 알아보고자 하였다. 연구 결과 아데노바이러스 감염의 평균 연령은 46.2개월, 평균 발열 기간은 4.5일이었다. 2세 미만의 소아에서는 다른 연령에 비해 모세기관지염, 폐렴과 같은 하기도 감염이 유의하게 높았고, 다른 바이러스와의 중복 감염이 더 흔하게 나타났다. 호흡기세포융합바이러스와의 중복 감염이 있는 경우 모세기관지염, 폐렴과 같은 하기도 감염률이 더 높게 나타났다.

본 연구에서는 아데노바이러스가 검출된 환자 중 5세 미만이 341명으로 전체 환자의 72.6%를 차지하였고, 7세 미만이 414명으로 88.1%를 차지하였다. 12개월 이상 24개월 미만이 18.5%로 가장 흔하게 검출되었으며, 2세 이상의 연령에서는 연령이 증가할수록 점차 그 유병률이 감소되는 것으로 나타났다. 본 연구의 결과는 아데노바이러스 감염이 6개월에서 5세 사이의 어린이에서 가장 빈도가 높고, 2세 미만에서 가장 높은 유병률을 보인다^{5,22,23}는 다른 연구들과 일치하는 결과를 보인다. 90% 이상의 신생아는 모체로부터 태반을 통해 받은 아데노바이러스에 대한 보체 결합 항체를 가지고 있고 한 가지 이상의 혈청형에 대한 중화항체를 가지고 있는데, 이것이 첫 6개월 동안 보호 역할을 하여 신생아에서는 아데노바이러스 감염이 드물지만, 신생아가 아데노바이러스에 감염된 경우 폐

렴, 간염, 파종성 혈관내응고증을 보이며 사망에 이르는 치명적인 결과를 보일 수 있다.^{24,25} 5세가 되면 전체 소아의 70%~80%가 아데노바이러스 1형과 2형에 대한 중화항체를 가지고 있고, 50%에서는 5형에 대한 항체를 가지고 있기 때문에, 바이러스 감염은 6개월에서 5세 사이의 아동에게 가장 빈도가 높고, 어릴수록 더욱 심한 증상을 나타내고 있다.²⁶ 또한 일부 연구에서는 아데노바이러스 감염이 남아에서 더 흔하게 나타나는 것으로 보고하고 있으나,²⁷ 본 연구에서는 성별에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 연구에서는 아데노바이러스의 검출이 연중 발생하는 경향을 보였으나 여름철인 8월에 18.1%로 가장 높게 나타났고, 7월, 9월, 10월에 많이 발생하는 양상을 보였다. 아데노바이러스는 일년 내내 발생하고 온대 기후에서는 봄이나 초여름 그리고 한 겨울에 많이 검출된다.⁸ 국내 하기도염 환자들에서도 2003년 6, 7, 8월, 2005년 6, 7월, 2006년 9, 10, 11, 12월에 정점을 보이지만 연중 내내 양성률이 기록되어 아데노바이러스는 상기도염 환자에서 연중 계속 검출되면서도 검출 빈도에 따라 봄, 이른 여름, 초가을, 한겨울로 많이 검출되는 기간이 변화된다고 보고하였다.²⁸⁻³⁰ 외국에서도 아데노바이러스 감염은 연중 발생하나 혈청형과 기후에 따라 유행이 변하는 것으로 보고하고 있다. 일부 연구에서는 호흡기 아데노바이러스가 겨울과 봄에 흔하게 검출된다고 보고하였고,¹⁰ 일부 연구에서는 연중 발생하지만 봄, 여름에 정점을 보인다고 보고하였다.²³ 본 연구에서는 여름, 초가을에 많이 검출되어 타 연구와 비슷한 경향을 보였으며 이는 다른 지역과 기후 그리고 아데노바이러스 혈청형에 따라 차이를 보이는 것으로 보인다.

소아에서 바이러스의 중복 검출률은 14%~44%까지 보고되고 있고 이는 환자의 연령이나 기저질환, 바이러스의 유행 시기, 바이러스의 검출 방법 등 여러 가지 인자에 따라 다르다.¹²⁻¹⁷ 본 연구에서는 아데노바이러스와 다른 바이러스의 중복 감염률이 39.6%로 나타났다. 아데노바이러스 단독 감염군에서 중복 감염군에 비해 평균 연령이 더 높게 나타났고, 38°C 이상의 발열이나, 39°C 이상의 고열이 나는 경우가 더 많았다. 기침, 콧물, 설사 등의 증상은 중복 감염군에서 더 흔하게 나타났고, 구토 증상은 아데노바이러스군에서 더 많았다. 아데노바이러스 단독 감염군과 라이노바이러스 중복 감염군 간의 비교에서는 단독 감염군에서 라이노바이러스 중복 감염군에 비해 평균 연령이 더 높게 나타났고, 39°C 이상의 고열이 나는 경우가 더 많았다. 또한 기침, 콧물의 증상이 라이노바이러스 중복 감염군이 더 많았고, 구토 증상은 단독 감염군에서 더 흔하게 나타났다. 임상 진단에서는 단독 감염군이 상기도감염이 더 높았지만 통계적 차이를 보이지는 않았고, 모세기관지염, 폐렴과 같은 하기도 감염에서도 통계학적 차이를 보이지 않았다. 혈액검사상 CRP가 아데노바이러스군에서 더 높게 나타났다. 단독 감염군과 호흡기세포융합 바이러스 중복 감염군 간의 비교에서는 단독 감염군에서 평균 연령이 더 높았고, 호흡기세포융합 바이러스 중복 감

염균에서 입원 기간이 유의하게 더 길게 나타났다. 38°C 이상의 고열과 39°C 이상의 고열이 단독 감염군에서 더 높게 나타났고, 기침, 콧물, 설사 등의 증상은 중복 감염군에서 더 높게 나타났다. 임상 진단에서는 상기도 감염이 단독 감염군에서 더 높게 나타났고, 모세기관지염, 폐렴과 같은 하기도 감염이 중복 감염군에서 유의하게 높게 나타났다. 아데노바이러스로 입원한 소아 중 다른 바이러스와 동반 감염이 있는 환자는 아데노바이러스 단독 감염군에 비하여 연령이 어렸고, 단독 바이러스 감염이 있는 환자들과 임상 양상에서 차이를 보였는데 이는 동반된 바이러스의 특성에 따라 다르게 나타났다. 특히 호흡기세포융합 바이러스와 동반 감염된 군에서 모세기관지염, 폐렴과 같은 하기도 감염이 높게 나타났다. 라이노바이러스, 호흡기세포융합바이러스 중복 감염군 모두 단독 감염군보다 평균 연령이 낮았으나, 라이노바이러스 중복 감염군에서는 상기도 감염의 차이를 보이지 않았으며, 호흡기세포융합바이러스 중복 감염군에서는 모세기관지염, 폐렴과 같은 하기도 감염이 유의하게 높게 나타났다. 이는 동반된 바이러스의 특성에 따라 증상 및 임상 진단에 차이를 보이는 것으로 판단된다. 이전의 아데노바이러스와 호흡기세포융합바이러스와의 임상 양상을 비교했던 다른 연구에서도 아데노바이러스의 평균 연령이 더 높게 나타났고, 38°C 이상의 고열, gastrointestinal 증상이 아데노바이러스군에서 더 높게 나타났고, 기침, 천명음, 수포음, 모세기관지염, 폐렴, 기관지염이 호흡기세포융합바이러스군에서 더 높게 나타났다고 보고하고 있어 본 연구와 일치하는 결과를 보였다.³¹ 바이러스 중복 감염과 임상 증상의 중증도의 연관성에 대한 많은 연구가 있으나 한 가지 이상의 바이러스 감염이 있는 경우 소아 중환자실로의 입원이 증가하였고,³² 중복 감염이 영아에서 더 흔하게 나타나고 입원율이 증가한다는 결과,³³ 발열이 더 높고 입원 기간이 더 길어졌다는 결과,¹⁴ RSV 중복 감염이 있는 경우 더 심한 임상적 경과를 보인다는 보고가 있다.¹³ 하지만 오히려 RSV 단독 감염이 중복 감염이 있는 경우보다 더 심한 임상 증상을 보인다는 보고도 있다.¹⁵ 아데노바이러스 단독 감염과 아데노바이러스와 RSV의 중복 감염이 있었던 환자들의 중증도를 비교한 연구에서도 두 군 간 큰 차이를 보이지 않았다.¹⁸ 따라서 바이러스 중복 감염과 임상 증상의 중증도에 대해서는 아직 일관된 결론을 보이지 않고 있다. 그렇지만 중복 감염이 주로 어린 소아에서 더 흔하며, 중복 검출이 있었던 경우 어린 소아에서 모세기관지염이 더 흔하게 나타났다는 보고³⁴는 본 연구와 일치하는 결과를 보인다. 바이러스의 중복 감염은 성인보다 소아에서 빈번하게 발생하는데, 한 연구에 따르면 1세 미만의 단독 감염률이 15%인데 중복 감염률은 25%를 보였다.¹² 소아가 바이러스의 중복 감염이 잘 발생하는 이유에 대해 여러 가지 근거가 제시되고 있다. 우선 면역 체계가 미숙하고 이전에 바이러스에 노출된 과거력이 없기 때문에 두 가지 이상의 바이러스에 감염되기 쉬울 수 있으며, 또한 호흡기바이러스 감염 이후 바이러스의 지속적인 배출이 성인

보다 소아에서 빈번하게 일어나기 때문이다.¹² 한 예로 급성 호흡기 감염이 있는 후 5-6주까지도 비인두 흡인물에서 RV RNA가 검출될 수 있다.³⁵ 본 연구에서도 2세 미만의 소아의 바이러스 중복 감염이 2세 이상에서보다 유의하게 높게 나타났다.

본 연구에서는 몇 가지 제한점이 있다. 첫 번째로 본 연구에서는 아데노바이러스 혈청형을 규명하지 못하였다. 따라서 본 연구에서는 아데노바이러스 혈청형에 따른 나이의 분포, 계절적 차이, 임상 증상의 차이에 대한 추가적인 분석을 시행하지 못하였다. 두 번째로 본 연구는 1년간의 단기간 연구이고, 경기도 광명 지방에 제한된 지역을 대상으로 후향적으로 이루어졌기 때문에 아데노바이러스의 모든 임상 양상 및 역학적 특징을 반영한다고 판단하기 어렵다. 세 번째로 입원 환자만을 대상으로 하였기 때문에 어린 환자들이 연구에 많이 포함되어 결과에 영향을 주었을 가능성이 있으며, 전체 아데노바이러스의 역학적 특징을 파악하기에는 한계가 있다. 또한, 본 연구에서는 아데노바이러스로 입원한 환자만을 대상으로 하였고, 아데노바이러스와 다른 바이러스와의 비교를 시행하지 못하여 연구의 결과가 아데노바이러스만의 특징이라고 기술하기에는 한계가 있다. 향후 호흡기 감염에서 아데노바이러스가 차지하는 중요성을 더 정확히 알기 위해서는 아데노바이러스에 의한 호흡기 감염을 포함한 다기관 연구가 필요하리라 생각되며, 본 연구에서 나타난 계절적인 유행이 동일하게 나타나는지 몇 년에 한번씩 유행주기가 있는지 여부, 추가적인 아데노바이러스 혈청형에 따른 차이가 있는지, 다른 바이러스와의 중복 감염의 효과에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 호흡기 아데노바이러스는 입원한 소아에서 급성 호흡기 감염을 일으키는 중요한 원인 바이러스 중 하나이다. 2세 미만의 소아에서는 다른 연령에 비해 모세기관지염, 폐렴과 같은 하기도 감염이 유의하게 높았고, 다른 바이러스와의 중복 감염이 더 흔하게 나타났다. 호흡기세포융합바이러스와의 중복 감염이 있는 경우 모세기관지염, 폐렴과 같은 하기도 감염률이 더 높게 나타났다. 본 연구에서는 2013년에 유행하였던 아데노바이러스의 연령 분포, 월별 유행 양상, 중복 감염률 등의 역학적 특징들을 알 수 있었고, 아데노바이러스와 다른 바이러스와의 중복 감염의 임상적 특징을 비교 분석한 국내 자료로 의의가 있다. 추후 아데노바이러스 혈청형에 따른 임상적 차이, 경과 및 다른 바이러스의 중복 감염과 하기도 감염과의 연관성에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Chang SY, Lee CN, Lin PH, Huang HH, Chang LY, Ko W, et al. A community-derived outbreak of adenovirus type 3 in children in Taiwan between 2004 and 2005. *J Med Virol* 2008;80:102-12.
2. Yun BY, Kim MR, Park JY, Choi EH, Lee HJ, Yun CK. Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infections in Korean chil-

- dren. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:1054-9.
3. Chen HL, Chiou SS, Hsiao HP, Ke GM, Lin YC, Lin KH, et al. Respiratory adenoviral infections in children: a study of hospitalized cases in southern Taiwan in 2001--2002. *J Trop Pediatr* 2004;50:279-84.
4. Lee J, Choi EH, Lee HJ. Clinical severity of respiratory adenoviral infection by serotypes in Korean children over 17 consecutive years (1991-2007). *J Clin Virol* 2010;49:115-20.
5. Alharbi S, Van Caesele P, Consunji-Araneta R, Zoubeidi T, Fanella S, Souid AK, et al. Epidemiology of severe pediatric adenovirus lower respiratory tract infections in Manitoba, Canada, 1991-2005. *BMC Infect Dis* 2012;12:55.
6. Peled N, Nakar C, Huberman H, Scherf E, Samra Z, Finkelstein Y, et al. Adenovirus infection in hospitalized immunocompetent children. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:223-9.
7. Mandelboim M, Dror P, Azar R, Bromberg M, Mendelson E. Adenovirus infections in hospitalized patients in Israel: epidemiology and molecular characterization. *J Clin Microbiol* 2011;49:597-601.
8. McIntosh K. Adenoviruses. In: Kliegman RM, Berman RE, Jenson HB, Stanton BM, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:1393-5.
9. Kwon HJ, Rhie YJ, Seo WH, Jang GY, Choi BM, Lee JH, et al. Clinical manifestations of respiratory adenoviral infection among hospitalized children in Korea. *Pediatr Int* 2013;55:450-4.
10. Faden H, Wilby M, Hainer ZD, Rush-Wilson K, Ramani R, Lamson D, et al. Pediatric adenovirus infection: relationship of clinical spectrum, seasonal distribution, and serotype. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50:483-7.
11. Sun Q, Jiang W, Chen Z, Huang L, Wang Y, Huang F, et al. Epidemiology and clinical features of respiratory adenoviral infections in children. *Eur J Pediatr* 2014;173:441-4.
12. Drews AL, Atmar RL, Glezen WP, Baxter BD, Piedra PA, Greenberg SB. Dual respiratory virus infections. *Clin Infect Dis* 1997;25:1421-9.
13. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191:382-6.
14. Calvo C, Garcia-Garcia ML, Blanco C, Vazquez MC, Frias ME, Perez-Brena P, et al. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol* 2008;42:268-72.
15. Canducci F, Debiaggi M, Sampaolo M, Marinozzi MC, Berre S, Terulla C, et al. Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease. *J Med Virol* 2008;80:716-23.
16. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A, Forget C, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One* 2009;4:e4596.
17. Nascimento MS, Souza AV, Ferreira AV, Rodrigues JC, Abramovici S, Silva Filho LV. High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:1133-7.
18. Palomino MA, Larranaga C, Villagra E, Camacho J, Avendano LF. Adenovirus and respiratory syncytial virus-adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:337-41.
19. Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in non-hospitalized children. *J Pediatr* 1986;108(5 Pt 1):635-46.
20. Park JY, Jeong YM, Jeong SJ, Seo SS. The efficacy of nebulized 3 percent hypertonic saline solution and fenoterol in infants with bronchiolitis. *Korean J Pediatr* 2005;48:518-22.
21. Cheng CC, Huang LM, Kao CL, Lee PI, Chen JM, Lu CY, et al. Molecular and clinical characteristics of adenoviral infections in Taiwanese children in 2004-2005. *Eur J Pediatr* 2008;167:633-40.
22. Hong JY, Lee HJ, Piedra PA, Choi EH, Park KH, Koh YY, et al. Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: epidemiology, clinical features, and prognosis. *Clin Infect Dis* 2001;32:1423-9.
23. Chen SP, Huang YC, Chiu CH, Wong KS, Huang YL, Huang CG, et al. Clinical features of radiologically confirmed pneumonia due to adenovirus in children. *J Clin Virol* 2013;56:7-12.
24. Pereira MS. Adenovirus infections. *Postgrad Med J* 1973;49:798-801.
25. Abzug MJ, Levin MJ. Neonatal adenovirus infection: four patients and review of the literature. *Pediatrics* 1991;87:890-6.
26. D'Ambrosio E, Del Grosso N, Chicca A, Midulla M. Neutralizing antibodies against 33 human adenoviruses in normal children in Rome. *J Hyg (Lond)* 1982;89:155-61.
27. Gray GC, McCarthy T, Lebeck MG, Schnurr DP, Russell KL, Kajon AE, et al. Genotype prevalence and risk factors for severe clinical adenovirus infection, United States 2004-2006. *Clin Infect Dis* 2007;45:1120-31.
28. Park JS. Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized children (Choongchung Province in May 2001 through April 2004). *Pediatr Allergy Respir Dis* 2004;14:366-76.
29. Cheong HY, Lee JH, Kim YB, Nam HS, Choi YJ, Kim CJ, et al. Viral etiology agents in acute viral lower respiratory tract detected by multiplex RT-PCR. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2007;17:334-53.
30. 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.
31. Jin Y, Zhang RF, Xie ZP, Yan KL, Gao HC, Song JR, et al. Prevalence of adenovirus in children with acute respiratory tract infection in Lanzhou, China. *Virol J* 2013;10:271.
32. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:213-7.
33. Cilla G, Onate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection. *J Med Virol* 2008;80:1843-9.
34. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009;98:123-6.
35. 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.