

소아에서 human metapneumovirus 감염증의 임상적 고찰

광주기독병원 소아청소년과, 광주광역시 보건환경연구원*
질병관리본부 국립보건연구원 인플루엔자바이러스팀†

백 현 · 이양진 · 조형민 · 유은정 · 정 권
김은영 · 김용욱 · 김경심 · 서진종* · 정윤석†

Clinical Manifestation of Human Metapneumovirus Infection in Korean Children

Hyun Paek, M.D., Yang-Jin Lee, M.D., Hyung-Min Cho, M.D., Eun-Jung Eu, M.D.
Gwon Jung, M.D., Eun-Eoung Kim, M.D., Yong-Wook Kim, M.D.
Kyoung-Sim Kim, M.D., Jin-Jong Seo, M.S.* and Yoon-Seok Chung, Ph.D.†

*Department of Pediatrics, Kwang-Ju Christian Hospital. Division of Microbiology
Department of Health Science*, Gwangju City Health and the Environment Research Institute
Division of Influenza and Respiratory Viruses†, Center for Infectious Disease, National
Institute of Health, Korea Center for Disease Control and Prevention*

Purpose : Human metapneumovirus (hMPV) was recently discovered in children with respiratory tract infection. The aim of this study was to determine the frequency and the clinical manifestation of hMPV infection in Korean children.

Methods : From January to December, 2005, we collected throat swabs from 1,098 children who were hospitalized for acute respiratory illness at the Department of Pediatrics, Kwang-Ju Christian Hospital. hMPV was detected by performing reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR). The medical records of the patients with positive results were retrospectively reviewed.

Results : We detected hMPV in 25 (2.2%) of the 1,098 hospitalized children. The mean age of the hMPV infected children was 2.3 years, and 84% of the illnesses occurred between April and June. The most common diagnoses were pneumonia (60%) and bronchiolitis (20%). The clinical manifestations included cough, fever, coryza, rale, wheezing and injected throats. Peribronchial infiltration and consolidation were the common chest X-ray findings. Four (16%) of 25 patients with hMPV infection had exacerbation of asthma. Coinfection with other respiratory viruses was found in six children (24%).

Conclusion : hMPV is the cause of an important proportion of acute respiratory tract infection in Korean children. Additional studies are required to define the epidemiology and the extent of disease caused by hMPV and to determine future development of this illness in Korean children. (*Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15:129-137)

Key Words : Metapneumovirus, Respiratory tract infection, Korea, Children

본 논문은 2006년 제 56차 대한소아과학회 추계학술대회에서
구연 발표되었음.

책임저자: 김경심, 광주기독병원 소아청소년과
Tel : 062)650-5045, Fax : 062)650-5040
E-mail : kskim000@naver.com

서 론

호흡기 감염 질환은 전 세계적으로 이환율과 사망률
이 높은 질환으로 특히, 5세 이하의 유아에서 2번째로

주요한 사망 원인이다¹⁾. 영유아에서 폐렴과 모세기관지염 같은 하부 기도 감염을 일으키는 주요 원인 바이러스로 respiratory syncytial (RS) 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 아데노바이러스가 일반적으로 알려져 있으나^{2, 3)}, 이런 환자들 중 정확한 감염원이 동정되지 않은 경우도 상당하다⁴⁾. 이렇듯 병인을 알 수 없는 호흡기 감염을 설명할 때 아직 알려지지 않은 다른 병원체가 존재할 수 있다는 가능성을 생각할 수 있고, 최근 진단 기술의 발달로 말미암아 human metapneumovirus, human Bocavirus, severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV), avian-derived influenza A strains (H5N1) 등의 신종 호흡기 바이러스가 보고되고 있다.

2001년 6월 네덜란드의 van den Hoogen 등은 호흡기 감염 환자들로부터 20년 이상 보관되어 있던 호흡기 검체 중 28명에서 새로운 RNA 바이러스를 검출하여 보고하였다. 유전자의 염기서열을 바탕으로 계통학적 분석을 한 결과, *Paramyxoviridae*과, *Pneumovirinae*아과, Metapneumovirus속에 속하며, 조류에 호흡기 감염을 일으키는 avian pneumovirus (APV)와 밀접하게 연관되어 있음을 밝혀내고, 이를 human metapneumovirus (hMPV)로 명명하였다⁴⁾.

이후 hMPV는 호주⁵⁾, 북미⁶⁻¹⁰⁾, 유럽¹¹⁻¹⁴⁾, 일본^{15, 16)}, 홍콩¹⁷⁾ 등 전 세계적으로 발견되며 같은 Pneumovirinae 아과인 RS 바이러스와 유사한 임상 증상을 보이며, 경한 상기도 감염에서 심한 폐렴까지 유발하는 호흡기 감염의 중요한 원인 바이러스 중의 하나가 되고 있다.

국내에서도 hMPV의 임상 양상에 대한 연구가 보고되고 있으나 아직까지는 호흡기 감염에 대한 hMPV의 임상적 의의와 중요성에 대한 체계적인 연구는 부족한 실정이다¹⁸⁻²⁰⁾.

저자들은 광주기독병원 소아과에 급성 호흡기 증상으로 입원한 환자들을 대상으로 hMPV에 대한 역전사 연쇄중합반응(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)을 시행하여, 우리나라 소아에서 hMPV의 임상 양상에 대해 알아 보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2005년 1월부터 2005년 12월까지 광주기독병원에 급

성 호흡기 증상으로 입원한 환자 중 열이 4일 이상 지속 혹은 1주일 이상의 기침이 지속되거나 증상과 흉부 방사선 소견 상 급격히 악화되는 환자 1,098명을 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 검체의 채취

환아의 인후 도찰물, 콧물 등을 멸균된 면봉으로 도말하여 바이러스 수송용 배지(virus transport medium, Difco, Livonia, USA)에 넣은 후 4℃로 냉장고에 보관하였다가 냉장 온도를 유지하며 광주광역시 보건환경연구원으로 운반하여 즉시 검사하거나 지연될 경우 -70℃ 이하에 보관하였다.

2) 검체의 전처리

검체의 전처리는 바이러스 수송용 배지 안의 면봉을 배지 안에서 강하게 진탕 후 제거하고 penicillin (5 units/mL)/streptomycin (5 µg/mL) 및 nystatin (1,000 units/mL)를 첨가하여 잘 혼합한 다음 15분 간격으로 흔들며 주면서 4℃에서 1시간 동안 방치하였다. 이를 3,000 rpm으로 20분간 4℃에서 원심 분리한 후 상층액을 가검물로 사용하였다.

3) RNA 분리

전처리한 상층액을 QIAamp Viral RNA Mini kit (QIAGEN, Hilden, Germany)를 사용하여 RNA를 분리하였다. 즉 AVL 완충액(buffer) 560 µL에 전처리한 검체 상층액 140 µL를 넣고 15초 진탕한 후 ethanol 400 µL를 넣고 10분간 방치한 후 이를 column에 넣어 8,000 rpm으로 4℃에서 1분간 원심 분리하였다. 그 후 500 µL 세척완충액(buffer AW1)을 넣어 8,000 rpm으로 4℃에서 1분간 원심 분리하여 column을 세척하고 다시 500 µL 세척완충액(buffer AW2)을 넣어 8,000 rpm으로 4℃에서 1분 원심 분리한 후 잔여 에탄올을 제거하기 위하여 column을 8,000 rpm으로 4℃에서 2분 원심 분리하였고 완충액(buffer AVE) 50 µL를 넣고 8,000 rpm으로 4℃에서 2분 원심 분리하여 RNA를 세척 분리하였다.

4) Real-Time RT-PCR

hMPV 확인을 위하여 Real-Time RT-PCR을 수행하였다. hMPV N유전자를 목적으로 하는 각각의 시발체 MPV01.2 (5'-AAC CGT GTA CTA AGT GAT GCA CTC-3'), MPV02.2 (5'-CAT TGT TTG ACC GGC CCC ATA A-3'), MPV TM02 (5'-FAM-CTT TGC CAT ACT CAA TGA ACA AAC-TAMRA-

3')를 질병관리본부 인플루엔자바이러스팀에서 제작하였다. Real-Time RT-PCR을 위하여 PCR 혼합액은 TaqMan onestep RT-PCR Master mix (Applied Biosystems, Foster city, CA, USA)를 이용하여 2× Master Mix 10 μ L, 40× MRI 0.5 μ L, 각각의 시발체 1 μ L를 첨가하고 최종 15 μ L가 되도록 DW로 조정하였다. 각각의 PCR 혼합액을 optical 384well plate에 옮기고 검체로부터 추출된 RNA 5 μ L를 첨가하였다. ABI 7900HT 기기에 넣고 48°C에서 30분, 95°C에서 10분 후 95°C에서 15초, 60°C에서 1분을 40회 반복하여 PCR 증폭 양상을 관찰하였다.

5) 다른 호흡기 바이러스의 검출

중복 감염 여부를 확인하기 위해 질병관리본부 인플루엔자 바이러스팀에서 제작한 multiplex kit를 사용하여 RS 바이러스, 인플루엔자 바이러스 A형, B형, 파라인플루엔자 바이러스 1형, 2형, 3형, 아데노바이러스, 코로나바이러스, 보카바이러스에 대한 다중 역전사 중합연쇄반응(multiplex RT-PCR)을 시행하였고 라이노바이러스와 엔테로바이러스에 대한 RT-PCR을 시행하였다.

6) hMPV가 검출된 환자의 분석

hMPV에 대한 역전사 연쇄중합반응을 시행했던 1,098명 환자와 hMPV가 검출된 25명의 환자들의 임상 기록지를 후향적으로 검토하여 이들의 연령, 성별, 검출시기, 임상 진단명과 임상 증상 및 검사 소견을 조사하였고 통계 처리는 SPSS version 12를 사용하였으며, 비모수 검정 중 Mann-Whitney U test를 통하여 $P < 0.05$ 인 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. hMPV에 대한 역전사 연쇄중합반응 결과

총 1,098 건의 의뢰 환자 중 25명에서 hMPV가 검출되어 의뢰 환자의 2.2%에서 hMPV가 검출되었다.

2. hMPV 감염증의 임상양상

1) 연령 범위

1개월에서 6세까지(평균 2세 3개월)에서 검출되었고, 이를 연령별로 살펴보면 5개월 이하에서 93명 중 6명(6.4%), 6개월에서 11개월까지 165명 중 4명(2.4%), 12개월에서 23개월까지 267명 중 5명(1.8%), 24개월에서 35개월까지 157명 중 3명(1.9%), 36개월에서 47개월까지 144명 중 4명(2.7%), 48개월에서 59개월까지 91명

중 3명(3.2%), 60개월에서 71개월까지 85명 중 1명(1.1%), 72개월 이상은 96명 중 1명(1%) 검출되었다. 5개월 이하의 환아에서 검출률이 가장 높았고, 23개월 이하에서 전체 25명 중 15명(60%)을 차지하였다(Fig. 1).

2) 남녀비

남아는 639명 중 14명(2.1%)에서 검출되었고, 여아는 459명 중 11명(2.3%)에서 검출되었고, 검출된 환자의 남녀비는 1.27:1로 남아에서 높게 나타났다.

3) 월별 발생 빈도

2005년 1월, 2월에는 한 명도 검출되지 않았고, 3월에는 30명 중 2명(6.6%), 4월에는 89명 중 8명(8.9%), 5월에는 175명 중 9명(5.1%), 6월에는 101명 중 4명(3.9%), 10월에 112명 중 2명(1.7%)이 검출되었고, 7월, 8월, 9월, 11월, 12월에는 한 명도 검출되지 않았다. 4월의 검출률이 가장 높았고, 4월부터 6월에 25명 중 21명(84%)이 검출되어 이 시기에 집중적으로 검출됨을 알 수 있었다(Fig. 2).

4) 환아들의 진단명, 임상 증상, 검사 소견

(1) 진단명

hMPV가 검출된 25명의 환자의 진단명은 폐렴이 487명 중 15명(3%), 모세기관지염이 325명 중 5명(1.5%),

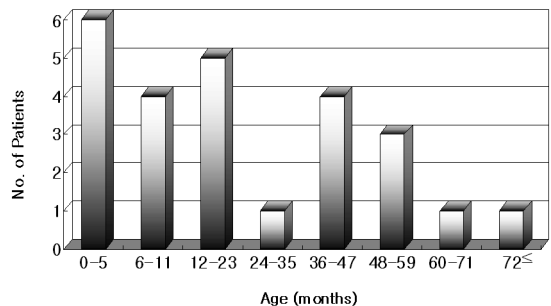


Fig. 1. Age distribution of the patients with human metapneumovirus infection.

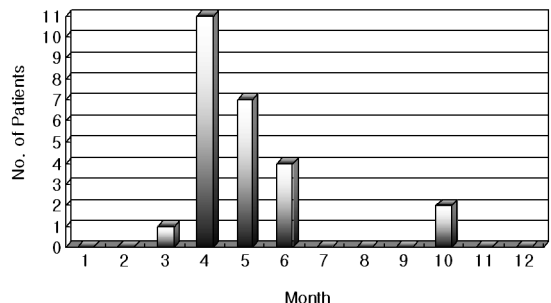


Fig. 2. Seasonal distribution of the patients with human metapneumovirus infection.

급성 인두염이 104명 중 3명(2.8%), 기관지염이 151명 중 1명(0.6%)이었고 후두염 31명에서는 한명도 검출되지 않았다. 폐렴의 검출률이 가장 높았고 전체 25명 중 15명(60%)을 차지했다. 동반 질환으로는 중이염이 3명(12%)이며, 4명(16%)에서 천식의 기왕력이 있었다 (Table 1).

(2) 임상 증상

hMPV가 검출된 환자의 임상 증상은 기침이 25명(100%), 콧물 10명(80%), 발열 10명(80%), 가래 16명(64%), 설사 5명(20%), 이통 4명(16%), 인후통 3명(12%),

호흡곤란이 2명(8%), 구토 1명(4%), 경련 1명(4%), 결막염 1명(4%) 순이었다. 발열 지속 기간은 평균 5일(1-10일)이었으며, 기침 지속 기간은 평균 16일(7일-5주), 입원 기간은 평균 10일(4-17일)이었다.

(3) 신체 진찰 소견

신체 진찰 상 나음이 13명(52%), 호기성 천명음이 10명(40%)에서 청진되었고, 인후 발적이 8명(32%), 고막 발적이 4명(16%), 흉부 함몰이 2명(8.5%)에서 관찰되었다.

(4) 흉부 방사선 소견

흉부 방사선 검사 상 폐문 주위 간질 침윤 10명(40%), 폐 경화 6명(24%), 폐문 림프절 확대 3명(12%), 과도 통기 2명(8%) 순이었다.

(5) 말초 혈액 검사 소견

말초 혈액 검사 상 평균 검사값과 범위는 백혈구 7,800 (범위 3,000-15,800)/mm³, 다핵구 38.1 (15.4-67.6)%, 림프구 39.7 (14.1-77.6)%, 적혈구 침강 속도는 25 (2-55)mm/hr이었다.

5) 기저 질환으로 천식이 있는 환자의 예후

4명(16%)에서 천식의 악화 소견을 보였고 천식의 기저 질환이 있는 환자의 경우 평균 발열 기간 6.2일, 평균 기침 지속 기간 23.2일, 평균 재원 기간 11일로 천식이 없는 군의 평균 발열 기간 4.1일, 평균 기침 지속 기간 13일, 평균 재원 기간 8일에 비해 길었으나 통계학적 유의성은 없었다($P=0.247$, $P=0.101$, $P=0.145$) (Table 2).

6) 중복 감염이 있는 환자의 예후

hMPV와의 중복감염은 6명(24%)으로 마이코플라즈마 감염 3명, 보카바이러스 2명, 엔테로바이러스 1명이었다. 동반 감염이 있는 환자의 평균 발열 기간은 7일, 기침 지속 기간은 평균 18일로, 동반 감염이 없는 군의 평균 발열 기간 3.7일, 평균 기침 지속 기간 13일에 비해 길었으나 통계학적 유의성은 없었다($P=0.647$, $P=0.927$) (Table 3).

Table 1. Clinical Manifestations, Physical Exam Findings and Radiologic Findings of 25 Human Metapneumovirus Positive Patients

Values	No (%)
Symptoms	
Cough	25 (100)
Fever	20 (80)
Coryza	20 (80)
Sputum	16 (64)
Diarrhea	5 (20)
Otalgia	4 (16)
Sore throat	3 (12)
Dyspnea	2 (8)
Vomiting	1 (4)
Eye wax	1 (4)
Seizure	1 (4)
Physical examination	
Rale	13 (52)
Wheezing	10 (40)
Throat injection	8 (32)
Ear drum injection	4 (16)
Chest retraction	2 (8.5)
Rhonchi	1 (4)
Radiologic findings	
Peribronchial infiltration	10 (40)
Consolidation	6 (24)
Normal	6 (24)
Perihilar lymphadenopathy	3 (12)
Hyperaeration	2 (8)
Lobar	1 (4)

Table 2. The Mean Duration of Fever, Cough and Hospitalization for 25 Human Metapneumovirus Positive Patients According to the Presence of Asthma

Characteristics	Asthma (+) (n=4)	Asthma (-) (n=21)	P-value*
Duration of Fever (days)	6.2	4.1	0.247
Duration of Cough (days)	23.2	13	0.101
Duration of Hospitalization (days)	11	8	0.145

*calculated with the Mann-Whitney U test

Table 3. The Mean Duration of Fever, Cough and Hospitalization for 25 Human Metapneumovirus Positive Patients According to Coinfection

Characteristics	Coinfection (+) (n=6)	Coinfection (-) (n=19)	P-value*
Duration of Fever (days)	7	3.7	0.647
Duration of Cough (days)	18.3	13.5	0.927
Duration of Hospitalization (days)	7.7	8.7	0.724

*calculated with the Mann-Whitney U test

고 찰

호흡기 감염은 소아에서 중요한 질환으로 세계적으로 많은 소아들이 급성 호흡기 감염으로 사망하고 있다. 바이러스 감염은 소아에 있어서 하부 기도 질환을 일으키는 가장 흔한 원인이며, 최근 진단 기술의 발달로 RS 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 아데노바이러스 외의 신종 호흡기 바이러스가 보고되고 있다.

2001년 네델란드의 van den Hoogen 등은 20년 이상 보관되어 있던 호흡기 검체 중 28개 검체로부터 배양 중인 세포에 병변 효과(cytopathic effect)를 일으키는 새로운 병원체를 분리하여 보고하였다. 전자현미경상에서 실 모양의 바이러스처럼 보이는 입자를 관찰하면서 이 병원체가 바이러스임을 추측하고 RS 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스와 같이 일반적으로 알려진 바이러스 대한 혈청학적 및 분자생물학적 검사를 통해 기존에 알려져 있는 호흡기 바이러스가 아닌 전혀 새로운 병원체임을 알 수 있었다. 이들은 임의 시발체(random arbitrarily primer PCR : RAP-PCR)⁸⁾라는 기술을 이용하여 이 병원체만의 특이적 유전자 염기 서열을 확인하였다. 이렇게 확인된 부분적인 유전자의 염기서열을 바탕으로 계통학적 분석을 한 결과, 이 새로운 병원체가 Paramyxovirus이며, 이전까지 알려진 Metapneumovirus속의 유일한 종인 조류에 호흡기 감염을 일으키는 avian pneumovirus (APV)와 밀접하게 연관되어 있음을 발견하였다. 이 바이러스는 *Paramyxoviridae*과, *Pneumovirinae*아과, Metapneumovirus속에 속하는 첫 포유류 병원체로 생각되었으며, 이러한 사실에 근거하여 human metapneumovirus (hMPV)로 명명되었다.

또한 수 십 년 전부터 보관되어 왔던 혈청 중에 hMPV에 대한 항체가 함유되어 있음을 확인함으로써 적어도 50여 년 전부터 인류는 이 바이러스에 노출되어 왔으며,

계속 사람들 사이에 순환해왔다는 것을 알 수 있었다⁵⁾. hMPV가 사람에서 호흡기 감염을 일으키는 일반적인 병원체였음에도 불구하고 최근에야 발견된 이유는 우선 실험실에서 바이러스 분리에 일반적으로 사용하는 세포주에 접종했을 때 hMPV는 거의 복제하지 않고, 원숭이의 신장세포(LLC-MK2)에서만 비교적 느리게 복제하여 접종 후 2-3주에야 세포병변 효과를 관찰할 수 있었다^{5, 21, 22)}. 또 일반적인 배지성분이 아닌 트립신을 첨가해 주어야 세포배양에서 증식되어 분리에 어려움이 있었기 때문이다.

hMPV 감염의 발생 빈도는 입원 및 외래를 통해 원인이 밝혀지지 않은 환자의 비인후 가검물을 통해서 1.5%에서 20%^{5, 14, 23, 24)}로 보고되고, 급성 호흡기 증상으로 입원한 환자에서는 2.3%에서 25%^{6, 7, 13, 17, 25, 26)}까지 보고되고 있다. 하지만 대부분 연구가 입원 및 외래 등의 병원 환자들로 집중되어 있어 보다 정확한 발생률을 파악하기 위해서 보다 체계적인 역학 조사가 필요할 것으로 보인다. 본 논문에서는 급성 호흡기 증상으로 입원한 환자 1,098명의 인후 도찰물 중 25명에서 hMPV가 검출되어 검출률은 2.2%이었다. 발생 빈도가 다른 연구에 비해 다소 낮은 이유로는 호흡기 증상으로 입원한 환자 중 증상이 심했던 경우를 대상으로 하여 연령을 제한하지 않았고 검체 채취 방법으로 비인두 흡인이 아닌 인후 도찰을 시행한 점, 채취 시 숙련된 기술 부족을 들 수 있겠다.

hMPV 감염은 모든 연령에서 호흡기 감염을 일으키고 5세 이상에서는 hMPV에 대한 항체를 거의 모두 갖고 있다고 알려져 있으나 주로 어린이가 특히 영유아, 노인, 면역력이 약화된 환자들에게 주로 발병한다고 알려져 있다. 이제까지 보고된 hMPV 감염 환자의 연령 범위를 살펴보면 미국의 william 등²⁴⁾은 1개월에서 50개월까지(평균 11.6개월), 노르웨이의 Dollner 등²⁶⁾은 1개월에서 9세 7개월까지(평균 12개월), 핀란드의 Jartti 등¹¹⁾은 4개월에서 25개월까지(평균 7개월)로 보고하여 대부분 논문의 경우 평균 연령이 1세 전후였다. 이에 비해

일본 Takao 등¹⁶⁾은 9개월에서 4세 8개월까지(평균 2세 6개월), 국내에서 엄 등¹⁹⁾은 5개월에서 12세 2개월까지(평균 2세 8개월), 홍콩 Peiris 등¹⁷⁾은 3개월에서 72개월까지(평균 31.7개월)로 보고하여 평균 연령이 다소 높았다. 본 연구에서는 1개월에서 6세까지 검출되어 평균 연령은 2세 3개월이었고 2세 미만이 60%를 차지하였다.

hMPV 감염의 남녀비를 보면 van den Hoogen 등⁵⁾의 연구에서는 남아가 69%를 차지하였고, William 등²⁴⁾의 연구는 1.8:1, Chan 등²⁷⁾의 연구는 1.3:1로 대부분의 연구에서 남아의 비율이 더 높았다. 본 연구에서는 남아 14명, 여아 11명으로 남녀비는 1.27:1이었다.

hMPV 감염의 계절별 발생 빈도는 네델란드 van den Hoogen 등⁴⁾의 첫 보고에서 겨울에 호발하였고, 미국 William 등²⁴⁾의 보고에서는 11월부터 4월까지 78%를 차지하였으며 핀란드 Jartti 등¹³⁾의 보고에서도 1월부터 4월까지 높은 검출률을 보여 온대 지역에서는 주로 겨울에서 이른 봄에 발생하며 RS 바이러스의 유행 시기와 비슷하거나 약간 늦게 나타난다고 여겨진다. 이에 비해 온대 기후인 홍콩의 연구¹⁷⁾에서는 이 지역의 RSV 유행 시기인 봄과 여름에 집중적으로 검출되었다. 본 논문에서는 4월의 검출률이 8.9%로 가장 높았고, 4월부터 6월에 집중적으로 검출되어 홍콩의 연구와 비슷하였으나 지역별, 지리적 차이에 대한 발생률의 차이는 더 연구가 필요할 것으로 보인다.

hMPV는 상부나 하부 기도 감염의 원인 바이러스 중의 하나로 호흡기 감염의 형태를 보면 주로 모세기관지염, 폐렴을 많이 일으키는 것으로 보고되고 있다. 호흡기 증상으로 입원한 환아를 대상으로 한 Peiris 등¹⁷⁾, Maggi 등¹³⁾, Dollner 등²⁶⁾의 연구에서는 모세기관지염, 폐렴이 대부분이었다. 또 입원과 외래 환아를 포함한 Ebihara 등¹⁵⁾의 연구에서는 천명성 기관지염, 상부 기도 감염, 기관지염 순이었고, 외래 환아를 대상으로 한 William 등²⁴⁾의 연구에서는 모세기관지염, 후두염, 폐렴 순으로 나타났다. 입원한 환아를 대상으로 한 본 연구에서 진단명은 폐렴이 60%로 가장 높았고 모세기관지염, 천식의 악화, 급성 인두염 순이었다.

hMPV 감염의 임상 증상은 William 등²⁴⁾의 연구에서 기침, 콧물, 발열 순이었고, Esper 등¹⁰⁾의 연구에서는 기침, 콧물, 발열, 천명 순으로 대부분의 연구에서 RSV와 유사하게 단순한 기침에서, 고열, 심한 호흡기 증상까지 다양하게 나타났다. 본 연구에서는 기침, 콧물, 발열, 가래 순으로 나타나 다른 연구 결과와 비슷하였다. Peiris 등¹⁷⁾의 연구에서 발열 기간은 평균 4.53일, 입원

기간은 평균 3.17일이었고, Kashiwa 등²⁸⁾의 조사에서는 평균 발열 기간은 5.1일, 평균 입원 기간은 6.3일이었다. 본 연구에서는 발열은 평균 5일, 기침 지속 기간은 평균 16일, 입원 기간은 평균 10일이었다.

심한 호흡기 증상을 보이는 위험 인자로는 미숙아, 선천성 심장 질환, 폐질환 등의 기저질환이 있는 경우, 노인, 면역 결핍된 환자로 알려져 있다^{6, 29, 30-33)}. Mullins 등⁶⁾의 연구에서는 hMPV 감염 환자 중 중환자실에 입원한 4명 중 3명이, 산소 투여가 필요했던 14명 중 8명이 이와 같은 기저 질환을 가지고 있었다. 또 Pelletier 등³¹⁾은 너막의 침범을 동반한 급성 림프모구 백혈병 환아가 hMPV 재감염으로 호흡기 증상이 악화되어 중환자실에서 치료 후 사망한 증례를 보고하였다.

Peiris 등¹⁷⁾은 hMPV 양성인 환자의 16.1%에서 열성 경련을 동반하여, hMPV가 열성 경련의 주요한 요인으로 보고하였으나 저자들의 논문에서는 인두염으로 진단되어 열성 경련이 동반된 환자 1명(4%)에서 hMPV가 검출되어 이에 대한 관련성에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 보인다.

hMPV 감염의 합병증으로 중이염이 생길 수 있다는 보고^{4, 24, 34, 35)}도 있다. William 등³⁵⁾의 연구에서 중이염 환자 144명 중 8명의 비흡인물에서 hMPV가 검출되었고 이 중 2명에서는 다른 세균 감염이 동반되지 않아 hMPV 감염이 중이염과 관련된다고 보고하였다. 본 연구에서는 4명(16%)에서 고막이 발적된 소견을 보였다.

신체 진찰 상 Peiris 등¹⁷⁾의 연구에서는 나음이 18명(56%), 천명음이 9명(28%), 인두염 12명(37%), 발진 4명이었고, William 등²⁴⁾의 연구에서는 천명음이 52%, 고막의 이상 51%, 인두염이 39%이었다. 대체로 나음과 천명음이 청진되었고, 고막의 이상, 인두염, 발진 등의 진찰 소견을 보였다. 본 조사에서도 나음이 13명, 호기성 천명음이 10명에서 청진되었고, 인후 발적이 8명, 고막 발적이 4명이었다.

흉부 방사선 소견으로 입원 환자를 대상으로 한 Peiris 등¹⁷⁾의 연구에서는 14명이 폐문 주위 간질 침윤, 4명에서 과팽창 소견을 보였고, Dollner 등²⁶⁾의 연구에서는 50명 중 17명에서 부분적인 간질 침윤, 16명이 폐문 주위 간질 침윤을 보였으며, 입원과 외래 환아를 포함한 이 등²⁰⁾의 조사에서는 폐렴 환자 9명에서 모두 폐문 주위 간질 침윤, 모세기관지염 환자 3명 모두에서 과팽창 소견을 보였다. 대체로 폐렴은 폐문 주위 간질 침윤이 흔했고, 모세기관지염에서는 과팽창 소견이 흔하게 나타났다. 본 연구에서는 폐문 주위 간질 침윤 10명(40%),

폐 경화 6명(24%), 폐문 림프절 확대 3명(12%)이었다.

혈액 검사 소견은 Dollner 등²⁶⁾의 연구에서는 평균 백혈구수 $10,200/\text{mm}^3$, 다핵구수 60%, 림프구수 29%, 평균 C 반응 단백질은 17.5 mg/dL 으로 C 반응 단백질 상승된 소견을 보였으나 이차적인 세균 감염의 가능성이 있었고, Peiris 등¹⁷⁾의 연구에서는 림프구 감소증이 9명, 호중구 감소증이 2명이었으나 대부분의 연구에서는 이상 소견을 보이지 않았다. 본 조사에서는 평균 백혈구수는 $7,800/\text{mm}^3$, 다핵구수 38.1%, 림프구수 39.7%이었으며 평균 적혈구 침강 속도는 25 mm/hr 으로 특이한 소견을 보이지 않았다.

hMPV 감염이 천식의 악화와 연관이 높다는 연구^{6, 13, 17, 24, 29, 34)}는 꾸준히 보고되고 있다. Jartti 등¹³⁾은 천명으로 입원한 132명의 입원 환자 중 9%에서 hMPV가 검출되었다고 보고하였고, Peiris 등¹⁷⁾은 hMPV가 모세기관지염보다 천식의 악화와 더 연관이 있고, RS 바이러스보다 천식의 악화를 더 유발한다고 하였다. 이에 대한 기전은 정확히 밝혀지지는 않았으나 Jartti 등¹³⁾은 hMPV 감염된 환자의 비인두 흡인물에서 RS 바이러스에 감염된 환아에 비해 호산구의 화학주성 인자인 RANTES는 낮았고, 호중구의 화학주성 인자인 interleukin 8은 높은 것으로 보고하여 기도의 염증 반응을 악화시키는 것으로 여겨지나 더 연구가 필요할 것으로 보인다. 본 연구에서는 hMPV 감염으로 인한 천식의 악화가 4명(16%)이었으나 연구 기간의 전체 천식 환자에서 hMPV 감염은 확인하지 못하였다. 천식의 악화를 보인 환자의 경우 평균 발열 기간, 평균 기침 지속 기간, 평균 재원 기간이 더 길었으나 통계적 유의성은 없었다.

hMPV의 동반 감염은 흔하지는 않으나 RS 바이러스와의 동반 감염^{24, 25, 32, 36-38)}이 종종 보고 되고 있고, 이러한 경우 심한 RS 바이러스 모세기관지염을 일으킨다는 보고³⁶⁻³⁸⁾도 있다. Greensill 등³⁶⁾의 연구에서는 심한 RS 바이러스 모세기관지염 환자의 70%에서 hMPV와의 동반 감염을 보였다고 하였고, Semple 등³⁸⁾은 심한 모세기관지염을 가진 환자에서 RS 바이러스 단독 감염보다는 hMPV와의 동반 감염 시 기계 호흡의 위험성이 10배 정도 증가한다고 보고하였다. 본 연구에서는 마이코플라스마 감염 3명, 보카바이러스 2명, 엔테로바이러스 1명으로 24%에서 중복 감염을 동반하였으며, 동반 감염이 없는 경우보다 발열기간, 기침 지속 기간, 재원기간이 길었으나 통계적 유의성은 없었다.

본 연구 결과를 보면 hMPV는 입원이 요구되는 하부 호흡기 질환의 원인이 되며, 2세 미만에서 호발하고, 조

봄과 여름까지 유행하는 양상을 보였다. 또 주로 폐렴을 일으키는 바이러스로 폐문 주위 간질 침윤이 흔하고 나음과 천명음이 주로 청진되며 천식의 악화와 관련이 있었다.

본 연구의 한계점으로는 광주광역시와 전라남도 지역에 한정되며, 연구 기간이 짧고 입원 환아에 국한되어 증상이 없는 환아에서 검출이 이루어지지 않았다는 점을 들 수 있다. 새로이 호흡기 감염의 주요한 원인의 하나로 보고되고 있는 hMPV에 대하여 우리나라에서의 보고는 미흡한 실정으로 이에 대한 보다 정확한 임상적, 역학적 조사로 질병을 조기 발견하고, 감염 경로를 차단할 수 있는 감시 체계와 백신 개발 등의 예방 대책을 수립하기 위한 보다 많은 연구가 필요할 것이다.

요 약

목 적 : hMPV는 네델란드에서의 첫 보고 이후 전 세계적으로 발견되며, 호흡기 감염의 주요한 원인 바이러스 중의 하나로 보고되고 있지만 우리나라에서의 보고는 드문 실정이다. 이에 저자들은 우리나라에서 hMPV가 유행하는지 확인하고, 소아에서의 임상 양상에 대해 알아보고자 하였다.

방 법 : 2005년 1월부터 2005년 12월까지 광주기독병원 소아과에 급성 호흡기 증상으로 입원한 환자 1,098명의 인후 도찰물을 채취하여 RT-PCR을 시행 후 hMPV가 검출된 25명의 환아들의 임상 기록지를 후향적으로 검토하여 이들의 임상 증상 및 검사 소견을 조사하였다.

결 과 : 1,098명 중 25명에서 hMPV가 검출되어 검출률은 2.2%이었다. 평균 연령은 2세 3개월(1개월-6세)이었고, 4월에서 6월에 집중적으로 검출되었다. 진단명은 폐렴(60%), 모세기관지염(20%) 순이었고 임상 증상은 기침이 25명(100%), 발열 20명(80%), 콧물 20명(80%) 순이었다. 신체 검진 상 나음이 13명, 천명이 10명에서 청진되었고 인후 발적이 8명, 고막 발적이 2명이었고 흉부 방사선 소견은 폐문 주위 간질 침윤이 10명, 폐 경화가 6명이었다. 4명(16%)에서 천식의 악화 소견을 보였고 hMPV와의 중복 감염은 마이코플라스마 감염 3명, 보카바이러스 2명, 엔테로바이러스 1명이었다.

결 론 : hMPV는 입원이 요구되는 하부 호흡기 질환의 원인이 되며 2세 미만에서 호발하고 초봄과 여름까지 유행하며 주로 폐렴을 일으키는 바이러스로 천식의 악화와 관련이 있었다. 향후 hMPV 감염증의 진단과 치료 및 예방 대책을 수립하기 위해서는 보다 정확한 임상

적, 역학적 조사 등의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Murray CJL, Lopez AD, Mathers, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources. Global Programme on Evidence for Health Policy. Geneva, Switzerland : World Health Organization; 2001
- 2) Glezen WP, Loda FA, Clyde WA Jr, Senior RJ, Sheaffer CI, Conley WG, et al. Epidemiologic patterns of acute lower respiratory disease of children in a pediatric group practice. *J Pediatr* 1971;78:397-406.
- 3) Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW, et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J infect Dis* 1990;162:1283-90.
- 4) Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
- 5) Nissen MD, Siebert DJ, Mackay IM, Sloots TP, Withers SJ. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. *Med J Aust* 2002;176:188.
- 6) Mullins JA, Erdman DD, Weinberg G, Edwards K, Hall CB, Walker FJ, et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2004;10:700-5.
- 7) Boivin G, Abed Y, Pelletier G, Ruel L, Moisan D, Cote S, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus : A new paramyxovirus responsible for acute respiratory tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002;186:1330-4.
- 8) William A. Human metapneumovirus : A newly described respiratory tract Pathogen. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:466-9.
- 9) Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, Walsh EE. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J Infect Dis* 2003;187:785-90.
- 10) Esper F, Boucher D, Weibel C, Martinello RA, Kahn JS. Human metapneumovirus infection in the United States: clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. *Pediatrics* 2003;111:1407-10.
- 11) Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002;360:1393-4.
- 12) Esper F, Martinello RA, Boucher D, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, et al. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged <5 years. *J Infect Dis* 2004;189:1388-96.
- 13) Maggi F, Pifferi M, Vatteroni M, Fornai C, Tempestini E, Anzilotti S, et al. Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in a 3-year study of nasal swabs from infants in Italy. *J Clin Microbiol* 2003;41:2987-91.
- 14) Freymuth F, Vabret A, Legrand L, Etteradossi N, Lafay-Delaire F, Brouard J, et al. Presence of the new human metapneumovirus in French children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:92-4.
- 15) Ebihara T, Endo R, Kikuta H, Ishiguro N, Yoshioka M, Ma X, et al. Seroprevalence of human metapneumovirus in Japan. *J Med Virol* 2003;70:281-3.
- 16) Takao S, Shimozone H, Kashiwa H, Kashiwa H, Shimazu Y, Fukuda S, et al. Clinical study of pediatric cases of acute respiratory diseases associated with human metapneumovirus in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2003;56:127-9.
- 17) Peiris JS, Tang WH, Chan KH, Khong PL, Guan Y, Lau YL, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003;9:628-33.
- 18) Kim YK, Lee HJ. Human metapneumovirus associated lower respiratory infections in Korean infants and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1111-2.
- 19) Yeom HY, Park JS, Jeong DJ, Kim CJ, Kim YB, Lee DH, et al. Human metapneumovirus infection in Korean children. *Korean J Pediatr* 2006;49:401-9.
- 20) Lee JS, Seo HJ, Woo JJ, Jang SH, Lee JA, Song MO, et al. Clinical features of human metapneumovirus infection in children with acute respiratory tract infections. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2007;14:75-82.
- 21) van den Hoogen BG, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology* 2002;295:119-32.
- 22) Boivin G, Mackay I, Sloots TP, Madhi S, Freymuth F, Wolf D, et al. Global genetic diversity of human metapneumovirus fusion gene. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1154-7.
- 23) Mackay IM, Jacob KC, Woolhouse D, Waller K, Symmis MW, Whitley DM, et al. Molecular assays for detection of human metapneumovirus. *J Clin Microbiol* 2003;41:100-5.
- 24) Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingstehaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004;350:443-50.
- 25) Boivin G, De Serres G, Cote S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis*

- 2003;9:634-40.
- 26) Dollner H, Risnes K, Radtke A, Nordbo SA. Outbreak of human metapneumovirus infection in norwegian children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:436-40.
- 27) Chan PK, Tam JS, Lam CW, Chan E, Wu A, Li CK, et al. Human metapneumovirus detection in patients with severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1058-63.
- 28) Kashiwa H, Shimozone H, Takao S. Clinical pictures of children with human metapneumovirus infection: comparison with respiratory syncytial virus infection. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:80-2.
- 29) Osterhaus A, Fouchier R. human metapneumovirus in the community. *Lancet* 2003;361:890-1.
- 30) Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2002;8:897-901.
- 31) Pelletier G, Dery P, Abed Y, Boivin G. Respiratory tract reinfections by the new human metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 2002;8:976-8.
- 32) Mejias A, Chavez-Bueno S, Ramilo O. Human metapneumovirus : a not so new virus. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1-10.
- 33) Kahn J. Human metapneumovirus : a newly emerging respiratory pathogen. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:255-8.
- 34) Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, Tsolia M, Gourgiotis D, Liapi-Adamidou G, et al. Human Metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 2004;30:267-70.
- 35) Williams JV, Tollefson SJ, Nair S, Chonmaitree T. Association of human metapneumovirus with acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70:1189-93.
- 36) Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003;9:372-5.
- 37) Konig B, Konig W, Arnold R, Werchau H, Ihorst G, Forster J. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol* 2004;42:4632-5.
- 38) 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.