

소아에서 발생한 Human metapneumovirus 감염의 임상-역학적 특징: Respiratory Syncytial Virus A and B 감염과의 비교

서울대학교병원 소아청소년과*, 서울대학교 의과대학 소아과학교실†, 분당 서울대학교병원 소아청소년과‡
 강수영* · 홍채리* · 강현미* · 조은영*, † · 이현주*, † · 최은화*, † · 이환종*, †

Clinical and Epidemiological Characteristics of Human Metapneumovirus Infections, in Comparison with Respiratory Syncytial Virus A and B

Soo Young Kang, M.D.*, Che Ry Hong, M.D.*, Hyun Mi Kang, M.D.*, Eun Young Cho, M.D.*, †, Hyun Ju Lee, M.D.*, †, Eun Hwa Choi, M.D.*, †, and Hoan Jong Lee, M.D.*, †

Department of Pediatrics*, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

Department of Pediatrics†, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Pediatrics‡, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Purpose: To identify the clinical and epidemiological characteristics of human metapneumovirus infections (hMPV) in children compared to respiratory syncytial virus A (RSV A) and B (RSV B).

Method: A retrospective review of medical records was performed in 36 patients with hMPV infection, 106 with RSV A infection, and 51 with RSV B infection, from September 2007 to July 2012.

Results: The peak incidence of hMPV infection was observed in May, whereas for RSV infections in November and December. hMPV infection occurred in older patients compared to RSV A and B infection (29.9±32.5 months vs. 13.6±15.4 months, $P<0.001$; 29.9±32.5 months vs. 12.1±13.5 months, $P<0.001$, respectively). hMPV infection was more often associated with fever compared to RSV A (97.2% vs. 67.9%, $P<0.001$), while wheezing was less frequent compared to RSV A and B infection (16.7% vs. 47.2%, $P=0.001$; 16.7% vs. 37.3%, $P=0.037$, respectively). hMPV infection was more often diagnosed as pneumonia compared to RSV A infection (72.2% vs. 50.0%, $P=0.047$) while bronchiolitis was less frequent than in RSV A (5.6% vs. 34.9%, $P=0.001$) or RSV B infection (5.6% vs. 29.4%, $P=0.006$). In addition, intravenous antibiotic was more often prescribed for patients with hMPV infection than those with RSV A and B (69.4% vs. 39.6%, $P=0.002$; 69.4% vs. 43.1, $P=0.015$, respectively).

Conclusion: This study identified characteristics of hMPV infection compared to RSV A and B infection. Seasonality in spring, higher age group, and higher proportion of pneumonia in hMPV infections may be a useful guide for management of respiratory viral infections in children. (Korean J Pediatr Infect Dis 2013;20:168-177)

Key Words: Human metapneumovirus, Respiratory syncytial virus

서론

호흡기 감염 질환은 영·유아의 입원 및 외래 방문 치

료의 중요한 원인이다. 바이러스로 인한 호흡기 감염은 하기도 감염을 일으키거나 천식의 급성 악화에 기여하며 기관지폐이형성증이나 면역 결핍증, 선천성 심질환이 있는 환아에서 중증 호흡기 감염을 일으킬 수 있다¹⁾. 호흡기 감염을 일으키는 원인으로 이전부터 알려진 바이러스로는 respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus, parainfluenza virus (PIV), influenza virus, rhinovirus 등이 있으며²⁻⁴⁾, 이 중 RSV는 paramyxoviridae에 속하

접수 : 2013년 8월 5일, 수정 : 2013년 10월 13일

승인 : 2013년 10월 15일

책임저자: 조은영, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02)2072-3624, Fax: 02)766-7283

E-mail: pedeyc@gmail.com

는 RNA 바이러스로 어린 영아에서 호흡기 감염의 가장 흔한 원인이라고 알려져 있다⁵⁾. 최근 들어 metagenomics 등의 연구 방법, 역전사중합효소연쇄반응(reverse transcription polymerase chain reaction; RT-PCR) 등의 진단 방법이 발전하면서 이전 알려져 있던 바이러스 외에 human metapneumovirus (hMPV), bocavirus 등의 새로 발견된 바이러스들이 호흡기 감염의 원인이 되고 있음이 밝혀지고 있다^{6, 7)}. hMPV는 paramyxoviridae 과(family), pneumovirinae 아과(subfamily), matapneumovirus 속(genus)에 속하는 single negative stranded RNA 바이러스이다. 2001년 네덜란드의 van den Hoogen은 과거 20년간 소아 하기도 감염 환자의 검체에서 분리되었으나 기존의 바이러스에 속하지 않았던 28주의 바이러스를 대상으로 연구를 시행하여 새로운 RNA 바이러스를 검출하여 보고하였고 이것을 hMPV로 명명하였다⁷⁾. 이후 hMPV는 전 세계에서 발견되었으며 가벼운 상기도 감염에서 심한 폐렴까지 다양한 임상경과를 나타내는 것으로 보고되었으며, 임상양상은 RSV 감염과 비슷하여 임상적으로 구분하기는 힘들다고 알려져 있다^{8, 9)}. 국내에서도 2005년부터 hMPV에 의한 감염이 확인되었으며¹⁰⁾ 주로 봄철에 유행하고 입원하는 소아 하기도 감염의 7.2-10%에서 원인이 된다고 보고되었다¹⁰⁻¹²⁾.

본 연구는 호흡기 감염으로 입원한 소아 중 hMPV 감염으로 진단된 환자들의 호발연령, 계절적 유행 양상 등의 역학적 특징 및 임상양상을 조사하고자 하였으며, 특히 hMPV와 그 특징과 양상이 유사한 것으로 알려진 RSV 감염으로 진단된 환자들과 비교하였다. 다만 RSV A와 RSV B 감염의 역학 및 임상적 특성이 다르다는 점을 감안하여^{13, 14)} RSV를 A와 B 아형으로 나누어 hMPV와 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상 및 임상양상 분석

2007년 9월부터 2012년 7월까지 호흡기 증상을 주소

로 서울대학교 어린이병원에 내원한 소아들을 대상으로 원인 바이러스 진단을 위해 호흡기 검체로부터 RT-PCR 검사 방법으로 호흡기 바이러스를 검사하여, 호흡기 검체에서 hMPV, RSV A, RSV B 등의 호흡기 바이러스가 검출된 모든 소아들을 연구 대상으로 하여 바이러스의 역학을 분석하였다. 임상 양상 분석은 hMPV, RSV A 및 RSV B가 검출된 소아들 중 입원하여 치료를 받은 환자들을 대상으로 하였다. 호흡기 감염의 위험을 증가시키는 기저 질환이 있는 환자들 및 RT-PCR에서 중복 검출된 바이러스가 있는 환자들은 임상양상 분석 대상에서 제외하여 hMPV 36명, RSV A 106명, RSV B 51명의 임상양상을 분석하였다(Fig. 1). 의무기록을 후향적으로 조사하여 성별, 연령, 임상 증상, 진단, 방사선학적 소견, 항생제 사용 여부 등에 대한 자료를 추출하였다.

2. 방 법

1) 바이러스 검출

대상 소아로부터 멸균된 mucus trap을 이용하여 비인두 분비물을 채취하였으며, 신속히 운반하여 검사시까지 4°C에 냉장 보관하였다. 비인두흡인물에서 총 12가지 바이러스(adenovirus, respiratory syncytial virus A and B, influenza virus A and B, parainfluenza virus 1-3, rhinovirus A/B, human metapneumovirus, human coronavirus OC43/HKU1 and 229E/NL63)를 RT-PCR을 이용하는 상용화된 kit (Seegene, Seoul, Korea)를 통해 검출하였다.

2) 정의

호흡기 감염의 위험을 증가시키는 기저질환으로는 재태주수 34주 미만의 미숙아, 선천성 심질환, 만성 폐질환, 천식, 심한 신경근육계 질환, 압, 면역저하 상태 등으로 정의하였다. 하기도 감염은 기관, 기관지, 폐를 침범한 근거가 있을 때로 정의하였으며, 기침이 있으면서 청진상 거친 소리(rhonchi)가 들리고, 기관지 폐쇄의 증거나 천명은 없는 경우를 기관지염으로, 호기성 천명이 있으면서 흉부 방사선 소견에서 공기 포획(air trapping)이 있고 신체 검진상 늑골하 함몰을 보이는 경우는 세기관지염으

로, 청진상 수포음이 들리거나 흉부 방사선 소견에서 폐침윤이 확인된 경우는 폐렴으로 진단하였다^{15, 16)}. 발열은 내원 전에 체온계로 측정한 액와 또는 고막 체온이 38℃ 이상이거나 내원 후 측정한 액와 체온이 38℃ 이상인 경우로 정의하였다.

3) 통계

자료 분석을 위해 통계 처리는 SPSS windows version 19.0을 사용하였고, 임상 양상 및 검사소견의 비교는 변수의 특성에 따라서 Chi square test, Fisher's exact test 및 Kruskal-Wallis test를 사용하였으며 *P* 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

4) 연구윤리 심의

본 연구는 서울대학교병원 연구윤리위원회의 승인을 받았다(승인번호 H-1206-080-414).

결 과

1. 호흡기 바이러스 검출 빈도

2007년 9월부터 2012년 7월까지 4년 11개월 동안 서울대학교 어린이병원에 내원한 소아들 중 열이 있거나 호흡기 감염 증상(코물, 기침, 가래)이 있는 환자들을 대상으로 12가지 바이러스에 대해서 11,377건의 RT-PCR 검사가 시행되었고 5,069건(44.6%)에서 호흡기 바이러스가 검출되었다. 전체적으로 rhinovirus가 1,873건(32.1%)으로 가장 흔히 검출되었으며, RSV A 819건(14.0

%), PIV 3 614건(10.5%), adenovirus 543건(9.3%), influenza A 475건(8.1%) 등의 순이었으며 hMPV는 289건으로 전체 12 종류의 바이러스 중 7번째(4.6%)로 흔히 검출되었다(Table 1).

전체 바이러스 양성 검체 5,069건 중에서 2개 이상의 바이러스가 검출된 중복 감염은 762건으로 15.0%이었다. hMPV가 검출된 289명 중에 중복 감염은 66건으로 22.8%이었으며 RSV A가 검출된 819건 중에 2개 이상의 바이러스가 확인된 중복 감염은 194건으로 23.6%, RSV B가 검출된 448건 중에 중복 감염은 109건으로 24.3%이었다.

2. hMPV 양성 환자군과 RSV 양성 환자군의 비교

1) 연도별 및 월별 분포

바이러스가 주로 검출되는 9월에서 다음해 8월까지 호흡기 계절로 나누어 살펴보면 hMPV는 전체 검출건수 289건 중에 2009-10년과(80건, 27.6%) 2010-11년(105건, 36.3%)에 많이 검출되었으며, 주로 3월에서 7월 사이에 검출되었고(254건, 87.8%), 5월에 96건(33.2%)으로 가장 많아 봄철에 집중적으로 나타났다. RSV A는 전체 검출건수 819건 중에 2009-10년에 336건(41.0%), 2011-12년에 321건(39.1%)으로 우세하였으며, RSV B는 전체 검출건수 448건 중에 2010-11년에 308건(68.7%)으로 우세하였다. RSV A와 RSV B는 9월에 시작하여 11월, 12월에 가장 많이 검출되다가 이후 점차 감소하는 양상으로 겨울에 주로 검출되었다(Fig. 2).

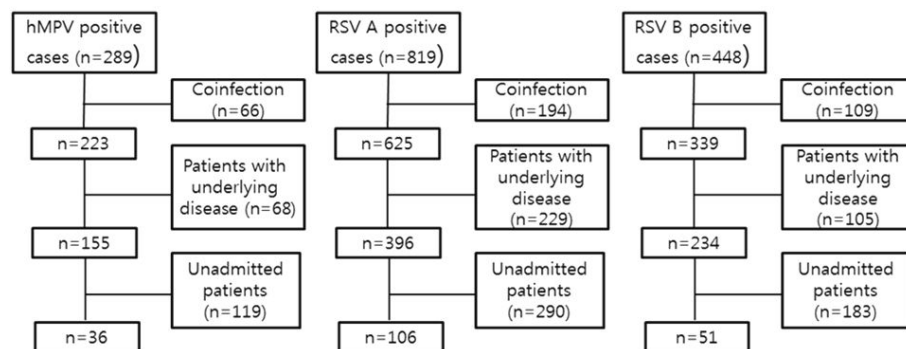


Fig. 1. Study enrollment eliminating patients in exclusion criteria.

Table 1. Detection Frequency of Respiratory Viruses, among 11,377 Nasopharyngeal Specimens Obtained from Children with Respiratory Symptoms, 2007-2012

Virus	No. of positive cases (%)
Rhinovirus	1,873 (32.1)
Respiratory syncytial virus	1,267 (21.7)
Respiratory syncytial virus A	819 (14.0)
Respiratory syncytial virus B	448 (7.6)
Parainfluenza virus	900 (15.4)
Parainfluenza virus 1	162 (2.7)
Parainfluenza virus 2	124 (2.1)
Parainfluenza virus 3	614 (10.5)
Influenza virus	627 (10.7)
Influenza virus A	475 (8.1)
Influenza virus B	152 (2.6)
human Coronavirus	332 (5.6)
Human Coronavirus OC43/HKU1	192 (3.2)
Human Coronavirus 229E/NL63	140 (2.4)
Adenovirus	543 (9.3)
Human Metapneumovirus	289 (4.9)
Total	5,831 [†]

*Percentage out of total sums of each detected virus

[†]A total of 5,831 viruses were detected from 5,069 specimens and more than 2 viruses were detected in 762 specimens.

2) 성별, 연령별 분포

hMPV, RSV A 또는 RSV B가 검출된 소아 중 호흡기 감염을 증가시키는 기저질환이 없으면서 다른 바이러스가 중복 검출되지 않은 임상양상 분석 대상은 각각 36명, 106명, 51명이었다. 대상 소아 중 병원 감염이나 반복 감염은 없었다. hMPV가 단독으로 검출된 환자군은 남아 20명(55.6%), 여아 16명(44.4%)으로 남녀 비는 1.25:1이었다. RSV A는 남아 56명(52.8%), 여아 50명(47.2%)이었고 RSV B는 남아 28명(54.9%), 여아 23명(45.1%)으로 세 군간에 의미 있는 차이는 없었다($P=0.947$). 평균 연령은 hMPV가 29.9 ± 32.5 (1.0–152.6)개월, RSV A가 13.6 ± 15.4 (0.5–61.2)개월이었고, RSV B형이 12.1 ± 13.5 (0.3–67.9)개월이었으며, hMPV는 13–24개월의 연령이 30.5%로 가장 많은 반면 RSV A와 RSV B는 3개월 미만이 각각 45.2%, 33.3%로 가장 큰 비중을 차지하는 것으로 나타나 RSV A, RSV B환자군에 비해 hMPV 환자군의 연령이 더 높았다($P<0.001$) (Table 2, Fig. 3).

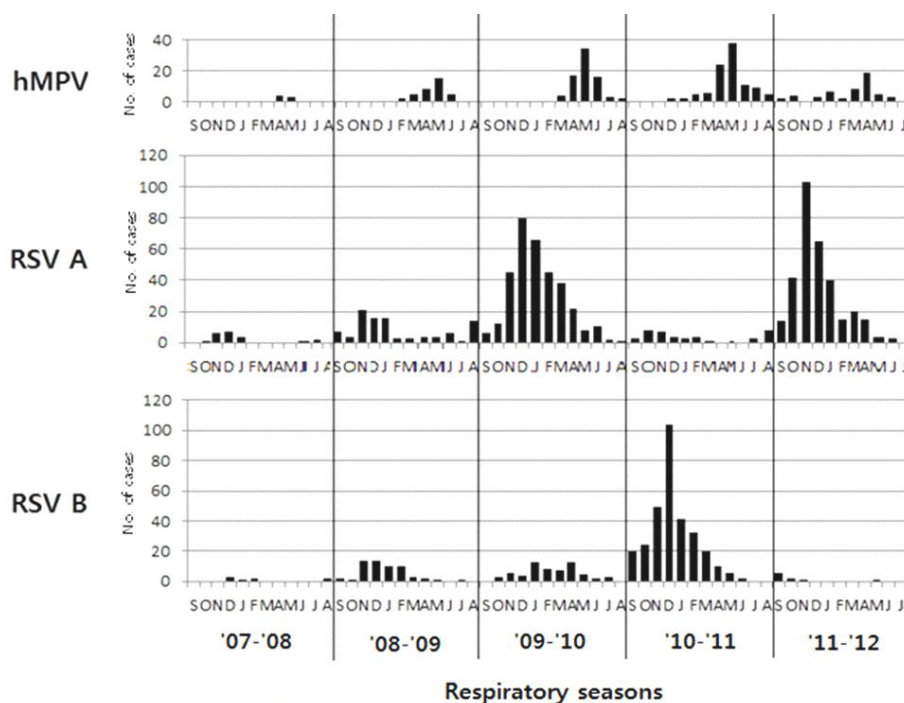


Fig. 2. Epidemic pattern of hMPV, RSV A, and RSV B infections, 2007-2012. Abbreviations: hMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus.

3) 임상양상 및 진단

hMPV 감염으로 인한 급성 호흡기 감염 증상 중에 가장 흔한 증상은 기침이었고 이는 36명 모두에서 나타났다. 그 외 발열 35명(97.2%), 가래 32명(88.9%), 콧물 29명(80.6%) 순으로 나타났다.

증상 중 세 군에서 유의한 차이를 보인 것은 발열과 천명이었다. hMPV 환자군은 RSV A 환자군에 비해서 발열을 보인 소아의 비율이 더 높았다(97.2% vs. 67.9%,

$P<0.001$). 천명은 hMPV와 비교했을 때 RSV A와 RSV B 두 군 모두 차이를 보였으며 hMPV 환자군에서 RSV A, B 환자군에 비해 천명 발생 비율이 유의하게 낮았다(hMPV vs. RSV A, 16.7% vs. 47.2%, $P=0.001$; hMPV vs. RSV B, 16.7% vs. 37.3%, $P=0.037$) (Table 2).

hMPV 환자들의 임상양상은 폐렴이 26명(72.2%)으로 가장 많았고, 그 다음으로는 상기도염 5명(13.9%), 기관지염 3명(8.3%), 모세기관지염 2명(5.6%) 순이었

Table 2. Comparison of Clinical Characteristics of Human Metapneumovirus, Respiratory Syncytial Virus A and B Infections

Characteristic	No. of cases (%)		
	hMPV (n=36)	RSV A (n=106)	RSV B (n=51)
Demographic characteristics			
Sex, male	20 (55.6)	56 (52.8)	28 (54.9)
Age at presentation [†] , Mean months±SD (range)	29.9±32.5 (1.0–152.6)	13.6±15.4 (0.5–61.2)	12.1±13.5 (0.3–67.9)
Clinical characteristics			
Fever [‡]	35 (97.2)	72 (67.9)	43 (84.3)
Cough	36 (100.0)	103 (97.2)	51 (100.0)
Sputum	32 (88.9)	93 (87.7)	44 (86.3)
Rhinorrhea	29 (80.6)	80 (75.5)	44 (86.3)
Rale	20 (55.6)	77 (72.6)	35 (68.6)
Wheezing [§]	6 (16.7)	50 (47.2)	19 (37.3)
Clinical diagnosis			
Common cold	5 (13.9)	12 (11.3)	7 (13.7)
Bronchiolitis	2 (5.6)	37 (34.9)	15 (29.4)
Bronchitis	3 (8.3)	4 (3.8)	1 (2.0)
Pneumonia [¶]	26 (72.2)	53 (50.0)	28 (54.9)
O ₂ demand	4 (11.1)	17 (16.0)	6 (11.8)
Chest PA abnormality	27 (75.0)	64 (60.4)	29 (56.9)
Antibiotics given ^{**}	27 (75.0)	45 (42.4)	24 (47.1)
Per oral	2 (5.6)	3 (2.8)	2 (3.9)
Intravenously ^{††}	25 (69.4)	42 (39.6)	22 (43.1)
Mean duration of hospitalization, Days±SD (range)	5.2±4.2	4.8±1.9	5.1±2.2

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated.

‡Patients with underlying disease and combined infection were excluded.

†Abbreviations: hMPV; human metapneumovirus, RSV; respiratory syncytial virus

‡Age distribution were significantly different; $P<0.001$ in hMPV vs. RSV A vs. RSV B, $P<0.001$ in hMPV vs. RSV A, and $P<0.001$ in hMPV vs. RSV B.

§Fever frequency were significantly different; $P=0.001$ in hMPV vs. RSV A vs. RSV B, $P<0.001$ in hMPV vs. RSV A.

||Wheezing frequency were significantly different; $P=0.005$ in hMPV vs. RSV A vs. and RSV B, $P=0.001$ in hMPV vs. RSV A, and $P=0.037$ in hMPV vs. RSV B.

¶Percentage of bronchiolitis were significantly different; $P=0.003$ in hMPV vs. RSV A vs. RSV B, $P=0.001$ in hMPV vs. RSV A, and $P=0.006$ in hMPV vs. RSV B.

**Percentage of pneumonia was significantly different; $P=0.047$ in hMPV vs. RSV A.

††Percentage of antibiotics given were significantly different; $P=0.02$ in hMPV vs. RSV A vs. RSV B.

Percentage of antibiotics intravenously given were significantly different; $P=0.007$ in hMPV vs. RSV A vs. RSV B, $P=0.002$ in hMPV vs. RSV A, and $P=0.015$ in hMPV vs. RSV B.

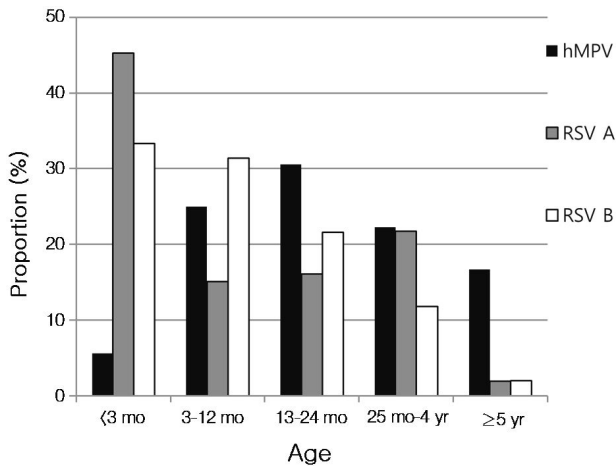


Fig. 3. Age distribution of hMPV, RSV A, and B infections. Patients with underlying disease and combined infection were excluded. Proportions were calculated from each virus. No. of cases- hMPV:36, RSV A:106, RSV B:51, <3 mo: 67, 3-12 mo: 41, 13-24 mo: 39, 25 mo-4 yr: 37, ≥5 yr: 9. Abbreviations: hMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus.

다. 임상양상을 RSV 감염 환자들과 비교했을 때, 세기관지염과 폐렴 발생 비율에서 유의한 차이를 보였다. hMPV 환자군에서 RSV A, B에 비해서 세기관지염으로 진단받은 비율이 더 낮았으며(hMPV vs. RSV A, 5.6% vs. 34.9%, $P=0.001$; hMPV vs. RSV B, 5.6% vs. 29.4%, $P=0.006$), hMPV 환자군이 RSV A 환자군에 비해서 폐렴으로 진단받은 비율이 더 높았다(hMPV vs. RSV A, 72.2% vs. 50.0%, $P=0.047$) (Table 2).

4) 방사선학적 소견

hMPV 감염군의 흉부 촬영 소견은 양측 폐문 주위 침윤이 16명(44.4%)으로 가장 많았고, 뚜렷한 기관지 폐렴을 보이는 경우가 12명(33.3%)이었으며, 정상 소견이 9명(25.0%)이었다. 그 외 무기폐 6명(16.6%), 폐 삼출 1명(2.8%)이었다. RSV A 감염군에서는 양측 폐문 주위 침윤이 54명(50.9%)으로 가장 많았고, 정상 소견 42명(39.6%), 기관지 폐렴 26명(24.5%), 무기폐 4명(3.78%)이었다. RSV B 감염군의 경우 정상 소견이 22명(43.1%), 양측 폐문 주위 침윤 17명(33.3%), 기관지 폐렴 25명(29.4%), 무기폐 1명(1.9%)이었다.

5) 임상경과

치료 도중 산소가 필요한 경우는 hMPV 환자군에서 4명(11.1%), RSV A 17명(16.0%), RSV B 6명(11.8%)으로 RSV A 환자군에서 더 높았으나 세 군간에 유의한 차이는 없었다. 항생제 사용 여부는 hMPV 환자군에서 27명(75.0%), RSV A 45명(42.4%), RSV B 24명(47.1%)으로 hMPV 환자군에서 RSV 환자군에 비해 항생제를 많이 사용한 것으로 나타났다(hMPV vs. RSV A, $P=0.001$; hMPV vs. RSV B, $P=0.009$). 경구 항생제와 주사 항생제를 세분해서 분석해보면 경구 항생제의 사용에는 각 군에서 유의한 차이가 없었던 반면, 주사 항생제를 사용한 경우는 hMPV 환자군에서 25명(69.4%), RSV A 42명(39.6%), RSV B 22명(43.1%)으로 hMPV 환자군에서 RSV A와 B 환자군에 비해 주사 항생제를 많이 사용한 것으로 나타났다(hMPV vs. RSV A, 69.4% vs. 39.6%, $P=0.002$; hMPV vs. RSV B, 69.4% vs. 43.1%, $P=0.015$). 평균 재원일수는 hMPV 5.2 ± 4.2 일, RSV A 4.8 ± 1.9 일, RSV B 5.1 ± 2.2 일로 세 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 2).

고 찰

hMPV와 RSV는 paramyxoviridae 과, pneumovirinae 아과에 속하는 바이러스로 소아 호흡기 감염의 중요한 원인 바이러스이다. hMPV는 소아의 호흡기 감염으로 인한 입원의 5-15%를 차지하며^{17, 18)} 연간 입원률은 소아 1,000명당 약 3.2%로 알려져 있다¹⁹⁾. RSV는 영아, 특히 6개월 미만의 소아에서 호흡기 감염으로 인한 입원의 중요한 원인 바이러스이며, 6개월 미만 소아의 연간 입원률은 1,000명당 17%에 이른다고 알려져 있다²⁰⁾.

본 연구는 소아의 호흡기 바이러스 감염 질환 중 hMPV의 임상양상과 역학에 관한 연구로서 2007년부터 2012년까지 호흡기 증상을 주소로 서울대학교 어린이병원에 내원한 환자들 중 호흡기 바이러스 검사가 시행된 소아들을 대상으로 hMPV의 검출률, 유행 양상, 성별, 연령별 차이 및 임상양상, 임상경과에 대하여, 감염 양상이 비슷

하다고 알려진 RSV와 비교하여 그 특성을 더 명확히 규명하고자 하였다.

이전의 연구들에서는 RSV 감염군을 RSV A, B를 구별하지 않고 hMPV 감염군과 비교하였으나, 본 연구에서는 RSV를 A, B아형으로 나누어 hMPV와 비교 분석하였다. RSV는 이전 국내 연구에 의하면 같은 아형이 동등한 비율로 유행하는 때도 있지만 한 아형이 우세한 해도 있었으며 병원 감염의 빈도는 A형이 더 많았다고 보고하였고¹⁴⁾, Tsutsumi 등¹³⁾은 RSV B가 RSV A에 비해서 더 높은 연령에서 발생한다고 보고하는 등 아형별로 역학 및 양상이 차이가 있다고 보고하였다.

본 연구에서 hMPV 검출률은 2.5%로 같은 기관에서 2000-2005년에 시행한 연구에서의 4.7%보다 낮으며²¹⁾, 다른 국내 연구(3.4-8.2%)와 비교하여도 낮은 수치이다^{12, 22, 23)}. 수치가 낮은 이유로는, 같은 기관에서 시행했던 연구가 5세 이하에서 시행되었던 반면 본 연구에서는 환자들의 연령을 18세 이하로 잡아 연령의 범위가 넓었으며, 다른 연구에서는 hMPV 검출률을 구할 때 hMPV 외 다른 호흡기바이러스에 감염된 환아들을 대상 환자에서 제외하였으나 본 연구에서는 포함시켜 검출률 계산 방법이 달랐다는 점 등을 생각해 볼 수 있겠다.

Chano 등²⁴⁾은 온대 기후에서 hMPV 감염은 늦은 겨울에서 초봄에 유행하며, 겨울에 많은 RSV 감염에 비해 늦게 유행한다고 보고한 바 있다. 본 연구에서도 hMPV 감염은 5월에 가장 많아 봄철에 집중적으로 나타났으며 RSV 감염은 11월, 12월에 많았다. 이는 국내외 다른 논문과도 일치하는 결과이다^{11, 12, 25)}. 하지만 Oliveira 등²⁶⁾은 열대 기후 지방에서는 hMPV와 RSV 감염증 모두 1년 내내 유행하는 것으로 보고하였으며 Welliver 등²⁷⁾은 이런 차이가 지리와 기후의 영향을 받는 것으로 보고하였다. 또한 본 연구에서 RSV는 아형별 유행양상이 달랐으며, 이는 이전 국내 연구에서도 보고된 바로¹⁴⁾, Stensballe 등²⁸⁾은 연도별 유행양상이 다른 것은 인구의 면역 획득 여부와 행동 습관과 관련 있는 것이라고 보고하였다.

본 연구 결과 평균 연령은 hMPV 환자군이 29.9 ± 32.5 개월이었으며 RSV A가 13.6 ± 15.4 개월, RSV B가 $12.1 \pm$

13.5개월로 hMPV 환자군이 RSV 환자군에 비해서 더 높았다. hMPV 환자군의 연령이 RSV 환자군에 비해 높다는 것은 국내외 논문과 일치하는 결과이다^{11, 29)}. 다만 다른 연구에 비해서 hMPV와 RSV 환자군의 평균 연령이 더 높은 것은 본 연구에서 연령 제한을 18세 이하로 하여 대상 환자들의 연령 범위가 더 넓었던 것의 영향이라고 판단된다.

발열이 있었던 환자가 hMPV 환자군에서 RSV 환자군보다 많은 본 연구의 결과와 일치하는 국내외 논문도 있었으나^{12, 30)}, hMPV와 RSV가 차이가 없다는 보고도 있었다^{25, 31)}. 하지만 해당 연구들 모두 환자수가 많지 않아, 임상양상에 대해서 향후 다기관 연구가 필요할 것으로 판단된다. 청진 소견에서 천명은 hMPV 환자군에서 RSV 환자군보다 발생 비율이 낮았으며 이 또한 국내외 논문과 일치하는 결과이다^{11, 26)}. Williams 등³¹⁾은 수포음 또한 hMPV 환자군에서 RSV 환자군보다 발생 비율이 낮은 것으로 보고하였고, 본 연구에서는 hMPV 환자군이 55.6%, RSV A와 B가 각각 72.6%, 68.8%으로 hMPV 환자군에서 RSV 환자군보다 낮았으며 통계적으로 의미는 없었다.

Wolf 등³²⁾과 Garcia 등³³⁾은 hMPV 감염증에서 RSV 감염증에 비해 폐렴 발생이 많고 세기관지염 발생은 적었다고 보고하였으며 본 연구에서도 같은 결과를 보였다. 다만 폐렴 발생 비율은 hMPV와 RSV A와 비교하였을 때만 통계적으로 유의하였다. 또한 본 연구에서는 주사 항생제를 사용한 경우가 hMPV 환자군에서 RSV 환자군에 비해 더 많았다. 이는 hMPV 환자군에서 RSV 환자군에 비해 발열이 동반되는 경우와 폐렴 양상을 보이는 비율이 높은 것과 관련 있을 것으로 생각되며 임상적으로 hMPV 감염 시 세균성 폐렴과 감별하기 어려워 경험적 주사 항생제 사용이 많았던 것으로 판단된다.

본 연구에서 RSV는 아형별 차이가 관찰되었고 이전 국내 연구와 같이¹⁴⁾ 아형별 유행양상이 달랐으며 RSV A 아형의 우세가 2차례 관찰되었고(2009-10년, 2011-12년), RSV B 아형의 우세가 1차례 관찰되었다(2010-11년). Tsutsumi 등¹³⁾은 RSV B가 RSV A에 비해서 더

높은 연령에서 발생한다고 보고하였으나 본 연구에서 연령별 차이는 관찰되지 않았다. 다만 임상 양상에서 RSV B형이 RSV A형에 비해 발열의 빈도가 더 높았다($P=0.03$). 이는 RSV 아형별 임상 양상에서 큰 차이가 없다고 한 이전 연구 결과와 달라, 향후 아형별 임상양상의 차이에 대해서 더 연구가 필요할 것으로 보인다.

이 연구는 입원 환자만을 대상으로 임상양상을 분석하였기 때문에 증상이 경하여 응급실과 외래만을 방문한 환자들의 임상양상은 반영되지 않았으며, 또한 입원한 환자들은 상대적으로 어린 아이들이 많아 본 연구의 결과가 hMPV의 전체적인 임상양상을 반영한다고 판단하기에는 제한점이 있다. 또한 단일 기관에서 시행된 후향적 연구이므로 정보 획득에 제한점이 있었다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 hMPV의 임상, 역학적 특성에 대해서, RSV를 A, B 아형으로 나누어 비교한 첫 번째 논문이며 다른 연구에 비하여 오랜 기간 많은 수의 검체 결과를 분석하여 hMPV와 RSV의 역학을 분석했다는 데 그 의의가 있다.

결론적으로, hMPV 감염은 RSV감염과 비교하여 봄철에 호발하고 더 높은 연령에서 발생했으며, 발열 발생 비율이 높고, 천명 발생 비율은 낮으며, 세기관지염으로 진단된 비율은 낮고, 폐렴으로 진단된 비율은 높았으며 치료 중 주사 항생제를 더 많이 사용하는 등 역학적, 임상적 차이점을 보였다. 이상의 호발 연령과 계절, 그리고 임상양상을 고려하여, 소아의 호흡기 질환에서 hMPV 감염이 의심되는 경우 바이러스 검사를 시행하여 결과를 빨리 확인할 수 있다면 항생제 남용을 줄이는 데 도움이 될 수 있을 것이며, 향후 호흡기 감염에서 hMPV가 차지하는 역할을 규명하기 위한 전향적인 다기관 연구가 필요하리라 판단된다.

요 약

목적: 본 연구는 소아에서 hMPV 감염증의 역학과 임상양상을 RSV A, RSV B와 비교하여 분석하고자 하였다.

방법: 2007년 9월부터 2012년 7월까지 호흡기 증상

으로 내원한 소아들 중 RT-PCR을 통해 hMPV ($n=36$), RSV A ($n=106$), RSV B ($n=51$) 등의 호흡기 바이러스가 검출된 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 월별 분포에서 hMPV는 5월에 가장 많았고 RSV는 11-12월에 집중적으로 나타났다. hMPV 환자군의 평균 연령은 RSV에 비해 높았으며(각각 29.9 ± 32.5 개월 vs. 13.6 ± 15.4 개월, $P<0.001$; 29.9 ± 32.5 개월 vs. 12.1 ± 13.5 개월, $P<0.001$), RSV A 환자군에 비해 발열 비율이 높았고(97.2% vs. 67.9% , $P<0.001$), RSV A, B 환자군에 비해서 천명 발생 비율이 낮았다(각각 16.7% vs. 47.2% , $P=0.001$; 16.7% vs. 37.3% , $P=0.037$). hMPV 환자군에서 RSV A, B에 비해 세기관지염 발생 비율이 낮았으며(각각 5.6% vs. 34.9% , $P=0.001$; 5.6% vs. 29.4% , $P=0.006$), RSV A 환자군에 비해 폐렴 발생 비율이 높았다(72.2% vs. 50.0% , $P=0.047$). 주사 항생제를 사용한 비율은 hMPV 환자군에서 RSV A, B 환자군에 비해 더 높았다(각각 69.4% vs. 39.6% , $P=0.002$; 69.4% vs. 43.1% , $P=0.015$).

결론: 본 연구는 hMPV 감염증을 RSV A, B 감염증과 비교하여 임상적 및 역학적 특성을 비교하였다. 봄철에 발생하면서 RSV 감염에 비해 더 높은 연령에서 발생하고, 폐렴 발생이 많은 hMPV의 특징은 소아 호흡기 감염 환자의 진료에 도움이 될 것으로 판단된다.

References

- 1) Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease --implications for future research. JAMA 2001;285:535-9.
- 2) Henderson FW, Clyde WA Jr., Collier AM, Denny FW, Senior RJ, Sheaffer CI, et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. J Pediatr 1979;95:183-90.
- 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 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. J Infect Dis 1990;162:1283-90.

- 4) Yun BY, Kim MR, Park JY, Choi EH, Lee HJ, Yun CK. Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infections in Korean children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:1054-9.
- 5) Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28.
- 6) Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:12891-6.
- 7) 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.
- 8) Hamelin ME, Abed Y, Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 2004;38:983-90.
- 9) 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.
- 10) Kim YK, Lee HJ. Human metapneumovirus-associated lower respiratory tract infections in Korean infants and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1111-2.
- 11) Kim CK, Choi J, Callaway Z, Kim HB, Chung JY, Koh YY, et al. Clinical and Epidemiological Comparison of Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus in Seoul, Korea, 2003-2008. *J Korean Med Sci* 2010;25:342-7.
- 12) Kim YK, Kim JW, Wee YS, Yoo EG, Han MY. Clinical features of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infection in hospitalized children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2009;19:12-9.
- 13) Tsutsumi H, Onuma M, Nagai K, Yamazaki H, Chiba S. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus (RSV) subgroup infections in Japan. *Scand J Infect Dis* 1991;23:671-4.
- 14) Yun BY, Park JY, Lee HJ, Yun CK. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Subgroup A and B of Respiratory Syncytial Virus. *Korean J Infect Dis* 1996;28:481-91.
- 15) Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986;108:635-46.
- 16) McIntosh K, Chao RK, Krause HE, Wasil R, Mocega HE, Mufson MA. Coronavirus infection in acute lower respiratory tract disease of infants. *J Infect Dis* 1974;130:502-7.
- 17) Caracciolo S, Minini C, Colombrita D, Rossi D, Miglietti N, Vettore E, et al. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with acute respiratory tract disease: virologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:406-12.
- 18) 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.
- 19) Nicholson KG, McNally T, Silverman M, Simons P, Stockton JD, Zambon MC. Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine* 2006;24:102-8.
- 20) Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009;360:588-98.
- 21) Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis* 2006;43:585-92.
- 22) 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.
- 23) Park GO, Kim JH, Lee JH, Lee JJ, Yun SW, Lim IS. Epidemiologic and clinical features in children with acute lower respiratory tract infection caused by human metapneumovirus in 2006-2007. *Korean J Pediatr* 2009;52:330-8.
- 24) Chano F, Rousseau C, Laferriere C, Couillard M, Charest H. Epidemiological survey of human metapneumovirus infection in a large pediatric tertiary care center. *J Clin Microbiol* 2005;43:5520-5.
- 25) Okada T, Matsubara K, Matsushima T, Komiyama O, Chiba N, Hamano K, et al. Analysis of clinical features of community-acquired pneumonia caused by pediatric respiratory syncytial virus and human metapneumovirus. *Kansenshogaku Zasshi* 2010;84:42-7.
- 26) Oliveira DB, Durigon EL, Carvalho AC, Leal AL, Souza TS, Thomazelli LM, et al. Epidemiology and genetic variability of human metapneumovirus during a 4-year-long study in Southeastern Brazil. *J Med Virol* 2009;81:915-21.
- 27) Welliver R. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Paediatr Respir Rev* 2009;10 Suppl 1:6-8.
- 28) Stensballe L, Ravn H, Kristensen K, Meakins T, Aaby

- P, Simoes EA. Seasonal variation of maternally derived respiratory syncytial virus antibodies and associate with infant hospitalizations for respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 2009;154:296-8.
- 29) Baer G, Schaad UB, Heininger U. Clinical findings and unusual epidemiologic characteristics of human metapneumovirus infections in children in the region of Basel, Switzerland. *Eur J Pediatr* 2008;167:63-9.
- 30) Papenburg J, Hamelin ME, Ouhoumane N, Carbonneau J, Ouakki M, Raymond F, et al. Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children. *J Infect Dis* 2012;206:178-89.
- 31) Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus 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.
- 32) Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Saleh N, et al. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:320-4.
- 33) Garcia-Garcia ML, Calvo C, Perez-Brena P, De Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:863-71.