

광주지역 소아에서 유행한 호흡기바이러스 유행양상 분석

광주광역시 보건환경연구원¹, 광주기독병원 소아청소년과², 예사랑소아청소년과³, 광주광역시보건위생과⁴, 질병관리본부 국립보건연구원⁵
서진종¹ · 김민지¹ · 김선희¹ · 기혜영¹ · 정재근¹ · 김은선¹ · 박종태¹ · 김경심² · 이수야³ · 김명권⁴ · 정윤석⁵

Characterization of Respiratory Viral Infection in Children in Gwangju

Jin Jong Seo, Ph.D.¹, Min Ji Kim, Ms.¹, Sun Hee Kim, Ph.D.¹, Hye Young Kee, Ms.¹, Jae Keun Chung, Ph.D.¹, Eun sun Kim, Ph.D.¹, Jong Tae Park, Ph.D.¹, Kyoung Sim Kim, M.D.², Su-ya Lee, M.D.³, Myung Goun Kim, Ms.⁴, and Yoon Seok Chung, Ph.D.⁵

¹Health and Environment Institute of Gwangju, ²Department of Pediatrics, Gwang-ju Christian Hospital, ³Yesarang pediatric clinic
⁴Health and Hygiene Division of Gwangju City, ⁵Division of Influenza and Respiratory Viruses, Center for Infectious Disease, National Institute of Health, Seoul, Korea

Background : This investigation was to perform the epidemiological surveillance and genetic analysis on respiratory viral agents from children with acute respiratory infections in Gwangju.

Materials and Methods : For this study, 3,695 specimens obtained from patients with acute respiratory infections were collected by collaboration with pediatric hospitals in Gwangju between 2005 and 2007. Specimens were screened for 8 respiratory viruses including influenza viruses (IFV), human rhinoviruses (HRV), human coronaviruses (HCoV), adenoviruses (ADV), parainfluenza viruses (PIV), human enteroviruses (HEV), respiratory syncytial viruses (RSV) and human bocavirus (HBoV). Respiratory viruses were detected using multiplex (RT) PCR with viral specific primers.

Results : Out of 3,695 specimens, the ratio of virus detection was 24.9% (919). Overall, HRV (35.5%) and IFV (34.9%) were the most common viruses found, followed by HBoV (14.8%), HCoV (10.6%), RSV (3.7%), ADV (3.4%), PIV (3.2%) and HEV (3.0%). In addition, multiple infections were detected in 80 patients (8.7%). When the prevalence was analyzed according to season, HBoV, IFV and HCoV showed two epidemic points in late spring and early winter. ADV, HRV, RSV, PIV and HEV, however, were all found to have only one epidemic point, with RSV being most common during winter and the others being most prominent during spring.

Conclusions : Through this epidemiological surveillance, the respiratory viruses prevalent in children in Gwangju area were investigated. We strongly recommend the development of nationwide policy for the management of prevalent respiratory virus that includes long term collection of data and samples, vaccine development and prevention education of the misuse of antibiotics.

Key Words : Respiratory Viral Infection, Multiplex RT-PCR, Children

서 론

호흡기 감염은 모든 연령층에서 가장 흔한 질환으로 최근 환경오염 및 이상기온 등의 기후변화로 인한 호흡기 감염질환의 빈도가 증가하고 있는 추세에 있으며, 특히 소아

에서 많은 비중을 차지하여 국내의 종합병원에 입원하는 환자의 17-25%를 차지하는 것으로 보고되고 있다(1-3). 따라서 소아에서의 호흡기 감염은 소아의 이환율이나 사망률에 중요한 원인으로 세계적으로 매년 400만명 이상의 소아가 이로 인해 사망하며, 1세 미만의 영아에서는 호흡기 감염증의 발생빈도가 높고 나이가 들수록 감소하여 5세 이상에서는 그 감염률이 감소한다(4, 5).

호흡기 감염증은 흔히 감기라고도 일컫는 상기도감염과 주된 병소에 따라 임상적으로 크게 크룹(croup), 기관지염(tracheobronchitis), 모세기관지염(bronchiolitis), 폐렴(pneumonia) 등 4가지로 구분되는 하기도감염으로 구분된

Submitted 11 July 2008, Accepted 11 August 2008

Correspondence : Yoon-Seok Chung, Ph.D.

Division of Influenza and Respiratory Viruses, Center for Infectious Disease, National Institute of Health, Korea Centers for Disease Control and Prevention
Nok-bundong Eunpyunggu, Seoul, 122-701, Korea

Tel : +82-2-380-2104, Fax : +82-2-389-2014

E-mail : cys93@nih.go.kr

다. 이들의 원인으로는 바이러스 및 포도상구균, 폐렴구균 등의 세균과 마이코플라스마, 클라미디아 등이 있다(6). 이들 중에 바이러스 감염이 소아 호흡기 감염의 주요한 원인이 되고 있으며, 주된 바이러스는 인플루엔자바이러스(*influenza viruses*, IFV), 아데노바이러스(*adenoviruses*, ADV), 라이노바이러스(*human rhinoviruses*, HRV), 파라인플루엔자바이러스(*parainfluenza viruses*, PIV), 호흡기 세포융합바이러스(*respiratory syncytial viruses*, RSV), 코로나바이러스(*human coronaviruses*, HCoV) 그리고 최근 알려진 메타뉴모바이러스(*human metapneumoviruses*), 보카바이러스(*human bocaviruses*, HBoV) 등이 있지만 아직도 상당수에서 그 정확한 감염의 원인을 확인할 수 없다고 보고되고 있다(4, 7-9).

바이러스성 호흡기질환의 발생시 병원체진단은 유행을 신속히 파악하고 치료법의 방향을 제시하는데 있어 매우 중요하다. 그러므로 호흡기 바이러스에 대한 신속한 진단은 영·유아 및 소아에 대한 치료방법을 제시하여 항생제 남용에 의한 환자의 피해뿐만 아니라 사회 경제적인 비용을 줄이는데 적용할 수 있다(10). 일반적인 호흡기질환에서 바이러스 감염의 진단은 단순한 임상적인 특징으로 다양한 바이러스별 확인이 불가능하여 실험실적 방법으로 각 바이러스 진단이 이루어지고 있다. 대표적으로 호흡기질환자의 검체를 세포배양하여 특정 바이러스에 의한 세포병변효과를 나타내는 세포배양법이 가장 좋은 방법으로 생각되고 있으나, 세포배양법은 오랜 기간동안 교육받은 전문가에 의해 수행되어야 할 뿐만 아니라 세포를 유지하는 노력과 경제적인 비용이 소요되고 결과가 확인될 때까지 오랜 시간이 소요되므로 인하여 실제 환자의 치료에 적용하기 힘들다(11). 이러한 세포배양법의 단점을 극복하기 위한 방법 중 하나인 유전자 진단법은 정확하고 간단할 뿐 아니라 빠른 시간 안에 분석이 가능하여 많은 연구자들에 의하여 개발되어 바이러스 진단에 사용되고 있다(12-14).

본 연구는 2005년 1월부터 2007년 6월까지 광주지역 소아과에 입원 또는 내원한 호흡기 감염증 의심환자를 대상으로 보카바이러스, 아데노바이러스, 호흡기세포융합바이러스, 파라인플루엔자바이러스, 인플루엔자바이러스, 코로나바이러스, 라이노바이러스, 엔테로바이러스 총 8종의 호흡기바이러스에 대하여 다중 역전사 연쇄증합반응(**multiplex RT-PCR**)과 연쇄증합반응(**PCR**) kit를 사용, 호흡기 바이러스를 조사함으로써 광주지역 소아의 호흡기 감염을 유발하는 바이러스성 질환의 발생경향과 유행양상을 확인하여 효율적인 예방대책을 수립하고 사회, 경제적 비용을 유발시키며, 소아 사망의 중요한 비중을 차지하는 호흡기 감

염증 예방을 위한 기초 자료로 제공하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대 상

2005년 1월부터 2007년 6월까지 30개월 동안 광주광역시 전남대학교병원, 광주기독병원, 조선대학교병원, 광주보훈병원, 광주씨티병원, 남구미래아동병원, 북구미래아동병원, 새롭소아과, 상무병원, 호남병원, 예사랑소아과, 오종권소아과, 하남성심병원, 한사랑병원, 서남대부속병원, 모아소아과, 첨단병원 소아청소년과에 입원 또는 내원한 호흡기감염증이 의심되는 환자 중 총 3,695명을 대상으로 검사를 실시하였다.

2. 검체의 채취

환아의 인후부, 비강 등을 멸균된 면봉으로 도말하여 바이러스 수송용 배지(**viral transport medium: VTM**, BD, Maryland, USA)에 넣은 후 4℃에 보관하였다. 검체의 운반은 아이스박스를 이용하여 실험실로 가져와 즉시 또는 -70℃ 이하에 보관 후 실험하였다.

3. 검체의 전처리

검체의 전처리는 바이러스 수송용 배지안의 면봉을 배지 안에서 강하게 진탕 후, 제거하고 **penicillin** (5 units/mL)/**streptomycin** (5 µg/mL) 및 **nystatin** 1,000 units/mL (Sigma, St. Louis, USA)을 각 100 µL씩 첨가하여 잘 혼합한 다음, 4℃에서 15분 간격으로 흔들며 주면서 1시간 동안 방치하였다. 이를 3,000 rpm으로 4℃에서 20분간 원심분리한 후 상층액을 가검물로 사용하였다.

4. 바이러스의 핵산 추출

가검물에서 바이러스 핵산 추출은 전처리한 상층액을 **QIAamp Viral RNA Mini kit** (Qiagen, Hilden, Germany)와 **QIAamp Viral DNA Mini kit** (Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하여 제조사의 방법에 따라 핵산을 추출하였다. 즉 전처리한 가검물 140 µL에 완충액 (Buffer) 560 µL을 넣어 약 15초간 강하게 진탕 후 10분간 방치하고, 에탄올(Sigma, St. Louis, USA) 560 µL을 첨가한 후 진탕한 혼합물을 컬럼에 넣어 준 다음, **vacuum manifold** (Qiagen, Hilden, Germany)를 이용하여 가검물을 컬럼에 통과 시켰다. 세척완충액 (Buffer AW1) 750 µL를 컬럼에 넣어 통과시키고, 세척완충액 (Buffer AW2) 750 µL를 다시 컬럼에 넣어준 후, **vacuum manifold**를 이용하여 가검물을 컬럼에

통과시켰다. 마지막으로 컬럼은 4°C에서 14,000 rpm, 3분간 원심분리하여 잔여물을 제거한 후, DEPC (diethyl pyrocarbonate, Sigma, St. Louis, USA) 처리한 증류수 50 µL를 넣고 1분간 실온에서 방치한 다음 14,000 rpm에서 1분 동안 원심하여 핵산을 추출하였다. 추출된 핵산은 -70°C에 보관하면서 실험에 사용하였다.

5. Multiplex RT-PCR과 PCR 검사

바이러스 검출을 위하여 라이노바이러스와 엔테로바이러스는 각각의 바이러스에 대한 RT-PCR을 수행하였으며, 나머지 바이러스는 Multiplex RT-PCR과 PCR 검사를 수행하였다. 검사는 추출된 5 µL DNA 또는 RNA용액에 최

종 50 µL가 되도록 Taq polymerase (Bioneer, Daejeon, Korea)와 보카바이러스와 아데노바이러스, 호흡기세포융합바이러스, 파라인플루엔자바이러스, 코로나바이러스, 인플루엔자바이러스, 라이노바이러스, 엔테로바이러스 유전자에 특이적으로 제작된 시발체(Table 1, 2)를 각각 넣어 PCR반응 용액(COSMOGenetech, Seoul, Korea)을 만들었다. 증합효소연쇄반응조건은 보카바이러스와 아데노바이러스는 95°C에서 3분 변성시킨 후 95°C/1분, 54°C/1분, 72°C/1분의 cycle을 35회 실시하고 마지막 cycle 후 72°C/5분간 반응하였다. 호흡기세포융합바이러스와 파라인플루엔자바이러스, 라이노바이러스, 엔테로바이러스는 42°C/60분간 반응시켜 cDNA로 전환 후 95°C/3분 변성시킨 다음 94°C/1

Table 1. Sequences of Primers Used for RT-PCR or PCR

Virus	Primer	Sequence (5'→3')	Region	Product size	Reference
HBoV	HBoV F3	TGGCTACACGTCCTTTTGAACC	NS	347 bp	in this study
	HBoV R2	GACTTCGTTATCTAGGGTTGCG			
ADV	AV3R	ATGTGGAACAGGCIGTIGACAG	Hexon	458 bp	in this study
	AV5L	CGGTGGTGITTAAIGGITTACITTGTCCAT			
PIV	1 PIV1F	ATACCTATGACATCAACGACAA	HN	399 bp	Chung 2003 (14)
	PIV1R	CAACTTGTCTTTTCTTTAG			
	2 PIV2F	ATGGAATCAATCGCAAAAG	HN	196 bp	Chung 2003 (14)
	PIV2R	GCCCATTGCCCTGTTGTATT			
	3 PIV3F	TGGGGGTCAGAAGGAAG	HN	273 bp	Chung 2003 (14)
	PIV3R	TAATATGACAGATGACACAATG			
RSV	RSV B2F	AGAAGTGGCTCCAGAATATAGG	HN	577 bp	in this study
	RSV B2R	CTCCATTATGCCTAGACCTGC			
	RSV AF	AGAAGTGGCTCCAGAATACAGG			
	RSV AR	CTCCATTATGCCTAGACCAGC			

Table 2. Sequences of Primers Used for RT-PCR

Virus	Primer	Sequence (5'→3')	Region	Product size	Reference
HCoV	OC43 MD1	TGGCCCCATTAAAAATGTGT	Matrix	574 bp	in this study
	OC43 MD3	CCTGAACACCTGAAGCCAAT			
	229E MF1	GGCTTATGTGGCCCCCTTACT	Matrix	334 bp	in this study
	229E MF3	GGCAAATCTGCCAAGAATA			
IFV	A H1	AH1-F	HA	837 bp	in this study
		AH1-R			
	H3	AH3-F	HA	658 bp	in this study
		AH3-R			
	B	BNP-F	PB	1,017 bp	in this study
		BNP-R			
HRV	OL27	CGGACACCCAAAGTAG	5'NTR	380 bp	in this study
	OL26	GCACTTCTGTTTCCCC			
ENT	ENT-TF	AAGCACTTCTGTTTCCCCGG	5'NTR	436 bp	in this study
	ENT-TR	ATTGTCACCATAAGCAGCCA			

분, 54℃/1분, 72℃/1분의 cycle을 35회 실시하고 마지막 cycle 후 72℃/5분간 반응하였다. 코로나바이러스는 42℃/60분 반응시켜 cDNA로 전환 후 95℃/3분 변성시킨 다음 95℃/30초, 54℃/30초, 72℃/30초의 cycle을 35회 실시하고 마지막 cycle 후 72℃/5분간 반응하였다. 인플루엔자바이러스는 42℃/60분간 반응시켜 cDNA로 전환 후 94℃에서 3분간 변성시킨 다음 94℃/1분, 61℃/1분, 72℃/1분의 cycle을 35회 실시하고 마지막 cycle 후 72℃/5분 동안 반응시켰다. 증폭된 PCR 산물은 1.5% agarose gel (Gibco, New York, USA)에 전기영동한 후, EtBr (ethidium bromide, Gibco, New York, USA)에 염색하여 UV (Vilber Lourmat, Mame La Vallee, France)하에서 관찰하였다.

결 과

1. 호흡기 질환 바이러스 병원체 검출

2005년 1월부터 2007년 6월 까지 2년 6개월간 광주지역 병·의원 소아과에 입원 또는 내원한 환자 중 호흡기 감염증이 의심되는 환자 총 3,695건의 인후도찰물을 채취하여 핵산을 추출한 후, 아데노바이러스 등 8종의 호흡기바이러스에 대해 중합효소연쇄반응 검사를 수행한 결과 919건 (24.9%)에서 호흡기바이러스를 검출하였다. 검출된 각각의 바이러스에 특이적인 밴드는 ADV의 경우 458 bp, HBoV 347 bp, PIV (1형:399 bp, 2형:196 bp, 3형:273 bp), RSV 577 bp, HCoV (OC43:574 bp, 229E:334 bp), IFV (A/H1:837 bp, A/H3:658 bp, B형:1,017 bp), HRV 380 bp, HEV 436 bp의 DNA밴드를 확인할 수 있었다.

총 3,695건 호흡기 감염증이 의심되는 환자 중 919건 (24.9%)에서 분리된 virus는 다음과 같다. 즉 IFV가 303건 (32.9%), HRV 266건(28.9%), HBoV 108건(11.8%), HCoV 70건(7.6%), RSV 28건(3.0%), ADV 26건(2.8%), PIV 23건 (2.5%), HEV 15건(1.6%)의 virus가 분리되었다(Table 3).

Table 3. The Result of Viruses Detected in Children with Respiratory Disease Symptom in Gwangju

Virus	No. of detection (%)
A ADV	26 (2.8)
HBoV	108 (11.8)
IFV	303 (33.0)
A/H1N1	132 (14.3)
A/H3N2	128 (13.9)
B	43 (4.7)
PIV	23 (2.5)
1	3 (0.3)
2	2 (0.2)
3	18 (2.0)
RSV	28 (3.0)
HEV	15 (1.6)
HCoV	70 (7.6)
229E	46 (5.0)
OC43	24 (2.65)
HRV	266 (28.9)
B HBoV & HEV	2 (0.2)
IFV (H1:2, A/H3:1) & HBoV	3 (0.3)
PIV (P2:1, P3:1) & HBoV	2 (0.2)
RSV & HBoV	1 (0.1)
HBoV & HCoV (229E:4)	4 (0.4)
IFV (A/H3:3) & HCoV (229E:2, OC43:1)	3 (0.3)
RSV & HCoV (229E:3, OC43:1)	4 (0.4)
HEV & HCoV (229E:1)	1 (0.1)
ADV & HRV	5 (0.5)
HBoV & HRV	15 (1.6)
IFV (A/H1:3, A/H3:3, B:6) & HRV	12 (1.3)
PIV (P2:1, P3:1) & HRV	2 (0.2)
RSV & HRV	1 (1.0)
HEV & HRV	9 (1.0)
HCoV (229E:9, OC43:4) & HRV	13 (1.4)
C PIV (P3) & HEV & HRV	1 (0.1)
PIV (P3) & HCoV (229E) & HRV	1 (0.1)
HBoV & HCoV (OC43) & HRV	1 (0.1)
Total	919 (100)

*A: single infection, B: double infection, C: triple infection

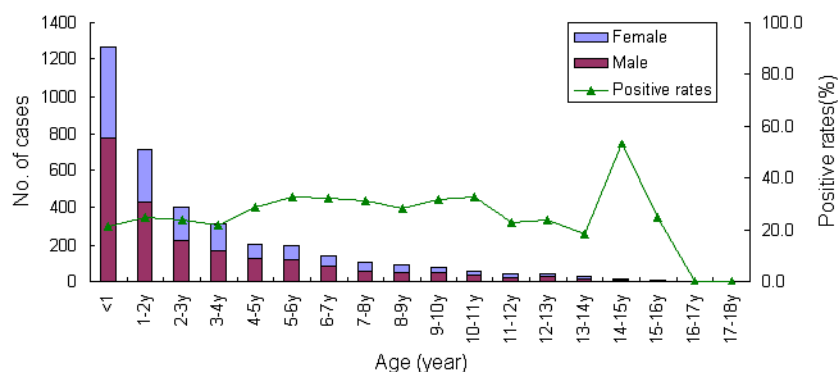


Figure 1. Age and gender distribution in children with acute viral lower respiratory tract infections.

이 중 2개의 virus에 혼합감염의 경우가 77건(8.4%)으로 HRV, HBoV, HCoV, IFV가 혼합감염의 주를 이루었다. 또한 세가지의 바이러스가 혼합 감염된 예는 3건으로 주로 HRV와 함께 감염되었다.

2. 연령별 및 성별 바이러스 분포

1) 연령별 바이러스 분포

발열 및 기침 등 호흡기증상을 유발하는 환자의 연령별 분포는 Fig. 1과 같다. 즉 총 3,695건의 검체 중 1세 미만이 1,266건(34.3%), 1-2세 712건(19.3%), 2-3세 406건(10.9%), 4-5세 206건(5.6%) 5-6세 198건(5.6%), 6-7세 139건(3.7%), 7-8세 103건(2.8%), 8-9세 92건(2.5%), 9-10세 72건(1.9%), 10-11세 55건(1.5%), 11-12세 44건(1.2%), 12-13세 38건

(1.0%), 13-14세 27건(0.7%), 14-15세 이상 23건(0.6%)순으로 대부분 영아인 2세 미만의 소아에서 53.5%이상의 환자가 발생하였으며 연령이 증가할수록 호흡기환자의 발생이 뚜렷이 감소하는 경향을 관찰할 수 있었다.

호흡기 감염증이 의심되는 검체 중 환자의 연령에 따른 호흡기바이러스 검출은 1세 미만에서 273건(29.7%), 1-2세 177건(19.2%), 2-3세 98건(10.7%), 3-4세 69건(7.5%), 4-5세 59건(6.4%), 5-6세 65건(7.1%), 6-7세 45건(4.9%), 7-8세 32건(3.5%), 취학 연령인 8세부터 13세 미만 86건 (9.4%), 13세 이상 15건(1.6%)순으로 나타났다(Table 4). 즉 호흡기환자 발생과 비례하여 전체적으로 3세 미만인 영아에서 548건(59.6%)으로 연령이 낮을수록 검출률이 높았다.

검출된 호흡기 바이러스를 유형별로 살펴보면 IFV의 경우 총 321건 중 5-6세에서 45건(14.0%), 4-5세와 6-7세에

Table 4. Distribution of Viruses Detected in Children with Respiratory Disease by Age

Age	No. of virus identified (%)																								Total		
	ADV	HBoV	IFV	PIV	RSV	HEV	HCoV	HRV	HBoV & HEV	HBoV & IFV	HBoV PIV & RSV	HBoV & HCoV	HCoV & IFV	HCoV & RSV	HCoV & HEV	HRV & ADV	HRV & HBoV	HRV & IFV	HRV & PIV	HRV & RSV	HRV & HEV	HRV & HCoV	PIV & HEV & HRV	PIV & HCoV & HRV		HBoV & HCoV & HRV	
Total	26 (2.8)	108 (11.8)	303 (33.0)	23 (2.5)	28 (3.1)	15 (1.6)	70 (7.6)	266 (28.9)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.5)	15 (1.6)	12 (1.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	9 (1.0)	13 (1.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	919 (100)
<1	4	42	25	9	17	4	31	113	1	1	1	1	1	1	2	1	2	5	1		1	3	7				273 (29.7)
1-2	6	41	23	7	5	4	17	57			1		1	1	1		1	5	1		2	3	1				177 (19.2)
2-3	2	15	27	2	2	2	4	36	1				1		1		2	2			1						98 (10.7)
3-4	5	1	28	2	1	1	4	19									1	4	1				2				69 (7.5)
4-5	4	2	31	3		1		13					1						3		1						59 (6.4)
5-6	4	2	44		1		3	9									1	1									65 (7.1)
6-7	1		31				2	5					1						2		1			1	1		45 (4.9)
7-8			24				2	2		1							1		1			1					32 (3.5)
8-9			19		1		2	3													1						26 (2.8)
9-10		2	16				1	3		1																	23 (2.5)
10-11		1	12			1	2	2																			18 (2.0)
11-12		1	7			1	1																				10 (1.1)
12-13		1	7					1																			9 (1.0)
13-14			3		1			1																			5 (0.5)
14-15			5			1	1	2																			9 (1.0)
15-16			1																								1 (0.1)

서 각각 34건(10.6%)을 검출하였으며, 9세 이상의 대부분 연령층에서는 낮은 검출률을 보였다. 따라서 IFV의 연령층은 비교적 소아의 전 연령층에서 검출되었으나 취학전 유치원 기간인 3-7세에서 52.9%로 가장 높게 검출되었다.

HRV는 총 326건 중 1세 미만에 132건(40.5%), 1-3세 111건(34.0%), 3-5세 44건(13.5%), 5-8세 30건(9.2%) 순으로 대부분 IFV와 같이 전 연령층에서 검출되었으나 1세 미만(40.5%)에서 높게 검출되는 것이 특징적이었다. HBoV 양성검체 136건 중 1세 미만이 52건(38.2%)으로 3세 미만의 영아에서 90%이상 높게 검출되었다. HCoV 양성검체 97건 중 1세 미만이 43건(44.3%), 1-2세 23건(23.7%)으로 HRV나 HCoV처럼 2세 미만의 영아에서 68.0% 검출률을 보였다. RSV, ADV, PIV, HEV 등은 2년 6개월 동안 검출

률이 40%이하로 낮게 검출되었으며 ADV는 7세이하 모든 연령층에서 비교적 고르게 검출된 반면 RSV, PIV 및 HEV의 경우 다른 호흡기바이러스와 같이 2세 미만의 영아에서 57.1-79.4% 검출률을 나타내었다.

2) 성별 바이러스 분포

8종의 바이러스성 호흡기 질환에 대한 성별 분포는 Table 5와 같다. 즉 대부분의 질환에서 남·여의 성별차이는 없으나 ADV의 경우 남 25, 여 6 (4.2:1), PIV 남 20, 여 9 (2.2:1), HEV 남 22, 여 6 (3.7:1)에서와 같이 여아에 비해 남아에서 높게 관찰되었으나 검출률이 너무 낮아 성별분포에 대한 대표성을 나타내기에 부족했다.

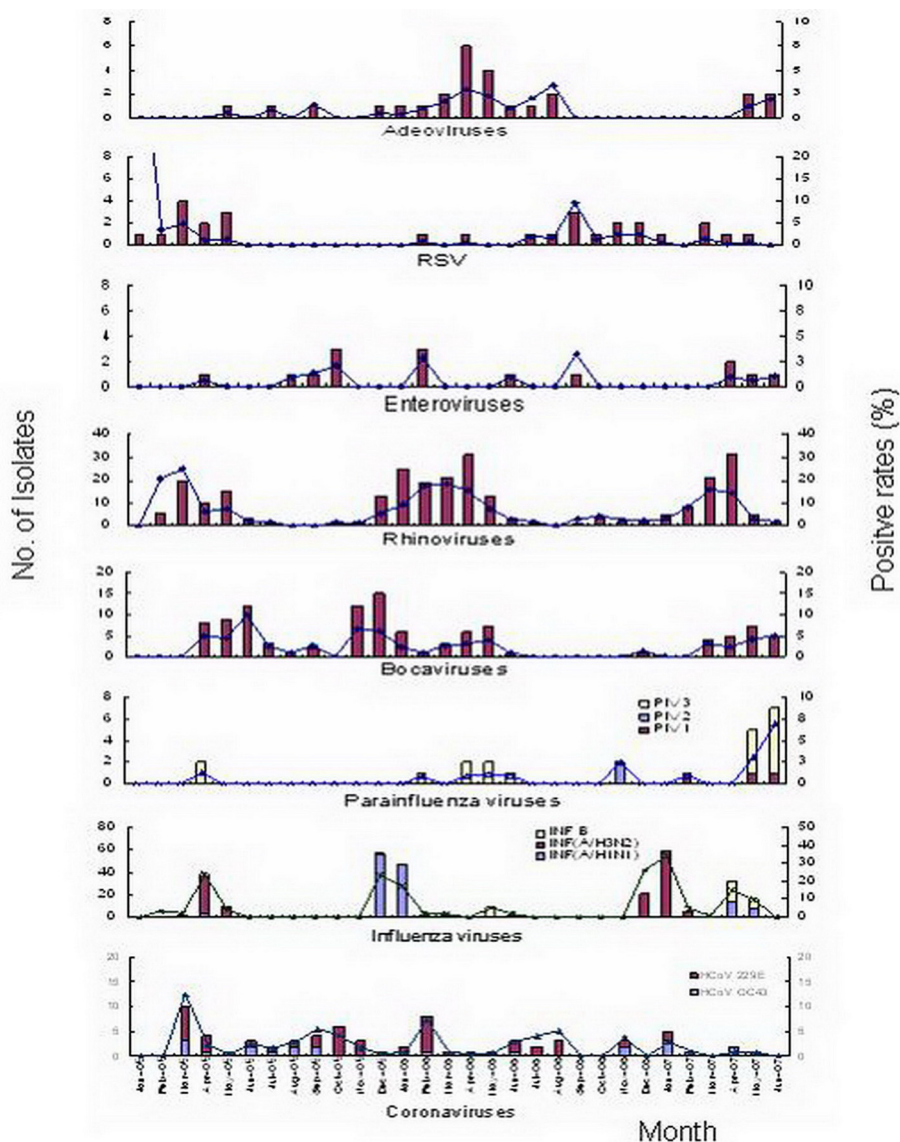


Figure 2. Monthly incidence patterns of respiratory tract infections detected from the children.

Table 5. Number of Respiratory Viruses Detected by Sex

Virus	Male	Female	Total (%)
ADV	22 (2.4)	4 (0.4)	26 (2.8)
HBoV	65 (7.1)	43 (4.7)	108 (11.8)
IFV	161 (17.5)	142 (15.5)	303 (33.0)
PIV	16 (1.7)	7 (0.8)	23 (2.5)
RSV	15 (1.6)	13 (1.4)	28 (3.1)
HEV	12 (1.3)	3 (0.3)	15 (1.6)
HCoV	39 (4.2)	31 (3.4)	70 (7.6)
HRV	157 (17.1)	109 (11.9)	266 (28.9)
HBoV & HEV	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
HBoV & IFV	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)
HBoV & PIV	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
HBoV & RSV	1 (0.1)	·	1 (0.1)
HBoV & HCoV	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)
HCoV & IFV	1 (0.1)	2	3 (0.3)
HCoV & RSV	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)
HCoV & HEV	1 (0.1)	·	1 (0.1)
HRV & ADV	3 (0.3)	2	5 (0.5)
HRV & HBoV	12 (1.3)	3	15 (1.6)
HRV & IFV	11 (1.2)	1 (0.1)	12 (1.3)
HRV & PIV	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
HRV & RSV	·	1 (0.1)	1 (0.1)
HRV & HEV	7 (0.8)	2	9 (1.0)
HRV & HCoV	7 (0.8)	6	13 (1.4)
PIV & HEV & HRV	1 (0.1)	·	1 (0.1)
PIV & HCoV & HRV	1 (0.1)	·	1 (0.1)
HBoV & HCoV & HRV	·	1 (0.1)	1 (0.1)
Total	543 (59.1)	376 (40.9)	919 (100)

3. 호흡기 바이러스의 연중 분리양상

본 연구에서 검출된 호흡기 8종에 대한 연중 분리 양상은 Fig. 2 와 같다. 계절별 분포 양상은 주로 가을(10월)에 상승하기 시작해서 12월과 1월경에 최고 정점이 된 이후 2-3월에 소강상태를 유지하다가 꽃샘추위가 시작되는 4월과 5월에 다시 증가해서 6월 이후는 검출률이 현저히 감소하는 경향을 보였다.

연구기간 중 검출한 IFV는 321건에서, A/H1N1이 139건, A/H3N2 133건, B형 49건으로 확인되었다. 연중 계절변동에 따른 분포를 살펴보면, 매년 12월(24.9%)에 최초 검출과 동시에 상승하기 시작해서 1월까지(33.6%) 유지한 후 급속히 감소하다가 3-4월 경에(25.8%) 다시 증가한 다음 6월 이후에는 거의 검출되지 않았다. 또한 절기별 유행시기를 관찰했을 때 2005년 상반기의 대유행주는 A/H3N2 (14.3%)였고, 2005년 하반기에서 2006년 상반기까지는 A/H1N1 (34.3%)이 검출되었다. 이어서 2006년 하반기에서 2007년 상반기에는 A/H3N2 (26.8%)가 대유행 이후 2007년 4월과 5월경에 A/H1N1 (7.2%)과 B형(8.7%)이 소유행한 것을 확인하였다.

HRV는 총 326건에서 확인되었으며, 겨울이 시작되는 11

월부터 증가하여 1월-4월경(70.5%)에 최고 정점에 이른 후 다음 절기에 이를 때까지 급속히 감소하기 시작하였다. 절기별 분포양상을 살펴보면 2005년 상반기에는 3월(7.4%), 2005년 하반기와 2006년 상반기절기에는 4월(11.0%), 2006년 하반기와 2007년 상반기 절기에는 4월(10.7%)로 나타났다.

HBoV는 총 136건이 확인되었으며, 연구기간동안 유행양상이 일정하지 않았고 다만 2005년 12월(18.3%) 중에 가장 높게 검출되었다. 절기별 유행양상을 살펴보면 2005년 상반기는 6월(8.8%), 2005년 하반기부터 2006년 상반기는 12월(18.3%), 2006년 하반기부터 2007년 상반기 동안에는 5월(8.1%) 중에 가장 높게 검출되었다.

HCoV는 연중 지속적으로 검출되는 유행양상을 보였으며, 본 연구에서 나타난 HCoV 229E와 HCoV OC43의 유전자형의 검출률은 총 97건 중 HCoV 229E가 66건으로 (68%) HCoV OC43의 검출률 31건(32%) 보다 높았다. HCoV의 유전자형별 월 중 검출형태를 살펴 보았을 때 HCoV 229E형은 HCoV OC43형에 비해 2007년 4월을 제외하고 매월 검출되었으며, 2005년 3월(9.3%)과 2006년 2월 (9.3%)에 가장 높게 검출되었다.

RSV는 34건으로 2005년에는 봄철 9건(26.5%), 2006년에는 가을철 7건(20.6%)으로 가장 높게 발생하였다. 연중 최대 발생률은 2005년 3월 4건(11.8%)이었고 2005년과 2006년도의 RSV 유행양상이 다를 수 있었다.

ADV 검출건수는 총 31건으로 계절별로 분석했을 때 봄철 19건(61.3%), 여름철 7건(22.6%), 겨울철 4건(12.9%), 가을철 1건(3.2%)순으로 나타났으며, 대부분 호흡기바이러스와 달리 여름철에도 높은 검출률을 관찰할 수 있었다. 그리고 2년 6개월의 연구기간 동안 ADV는 계절적인 특성보다는 특징적으로 2006년 3월부터 5월 사이에 많은 발생이 있었다.

PIV의 검출건수는 29건으로 발생시기는 봄철(15건; 51.7%)에 주로 많이 발생하였고 유전자형에 따른 검출건수는 PIV 1이 3건(10.3%), PIV 2가 4건(13.8%), PIV 3이 22건(75.9%)으로 나타나 광주지역에서의 유행주는 PIV 3형임을 확인하였다. PIV 3은 주 발생시기가 늦봄에서 초여름에 발생하였고, PIV 1, 2형은 계절적인 특성이 없는 것으로 관찰되었다.

HEV의 주요 발생은 2005년 4월에 2건(7.1%), 10월에 3건(10.7%), 2006년 2월에 4건(14.3%), 6월에 3건(10.7%), 2007년 4월에 4건(14.3%), 5월에 4건(14.3%), 6월에 2건(7.1%)이 발생하여 전체적으로 계절적 특성이 없이 연중 불규칙하게 발생하였으며 검출률도 낮았다.

고 찰

2005년 1월부터 2007년 6월까지 30개월 동안 광주지역 소아과에 입원 또는 내원한 호흡기 감염증 의심 환자의 인후도찰물 총 3,695건으로부터 보카바이러스, 아데노바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 코로나바이러스, 라이노바이러스, 엔테로바이러스에 대한 multiplex RT-PCR 및 PCR을 수행한 결과 919건(24.9%)에서 호흡기바이러스를 확인하였다.

바이러스별 검출율은 24.9%로 라이노바이러스 326건(35.5%), 인플루엔자 바이러스 321건(34.9%), 보카바이러스 136건(14.8%), 코로나바이러스 97건(10.6%), 호흡기 세포융합 바이러스 34건(3.7%), 아데노바이러스 31건(3.4%), 파라인플루엔자 바이러스 29건(3.2%), 엔테로바이러스 28건(3.0%) 이 검출되었다.

보카바이러스는 2005년 스웨덴의 Allander 등(7)이 2003년 11월부터 2004년 10월까지 호흡기 감염으로 입원한 환자 540명의 비인두 흡입물 중 17례(3.1%)에서 새로운 호흡기 바이러스를 검출하였고 이를 human bocavirus (HBoV)라 명명하였다. HBoV는 2005년 보고 후 전세계적으로 발견되고 있으며, 호흡기 감염의 중요한 바이러스의 하나로 평가받고 있다. 발생빈도를 보면 스웨덴의 Allander 등(7)은 3.1%, 호주의 Stools TP 등(15)은 5.6%, 일본의 Takashi Ebihara 등(16)은 5.7%, 미국의 Arnold JC 등(16)은 5.6%, 독일의 Benedikt 등(17)은 10.3%, 국내의 정 등(18)은 8.0%로 대상 환아들의 차이는 있지만 3.1%-10.3%의 발생빈도를 보였으며, 본 연구에서도 호흡기 감염증이 의심되는 환자의 3.7%에서 HBoV가 검출되었다. HBoV가 가장 많이 검출된 연령분포는 1-2세(73.5%)로 나타나 국내·외의 보고와 비슷한 결과를 나타내었다(15-17, 19). 성별 검출율은 1.4:1, 2.8:1로 남아에서 좀 더 호발하는 것으로 보고되었으며(18-20), 본 조사에서도 남녀비는 1.6:1로 큰 차이는 없으나 남아에서 발생이 많았다. 계절별 검출율에서 캐나다의 Bastien 등(20)과 국내의 정 등(18)은 연중내내 고루 분포한다고 보고하였으나, Allander 등(7), Benedikt 등(17), Stools TP 등(15)은 겨울에, Takashi Ebihara 등(19)은 1-5월, Arnold JC 등(16)은 봄(3-5월)에 호발 한다고 하였다. 본 연구에서도 봄(4-6월)과 겨울(11-12월)에 주로 발생하여 HBoV는 주로 겨울과 봄에 주로 발생하는 것으로 여겨지나, 각 지역별, 기후에 대한 차이는 앞으로 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

아데노바이러스 감염은 감염된 사람의 분비물의 비말등

에 의해 전파되고, 다양한 형태의 호흡기 증상을 유발하면서 중증의 경우 세기관지 폐색을 일으켜 사망까지 초래할 수도 있는 것으로 알려져 있다(4, 21). 소아에서는 생후 6개월에서 5세 사이에 호발하며 매우 다양한 임상 증상을 보이는 것으로 알려져 있으며(22, 23). 본 연구에서도 30명(96.8%)의 환아가 5세 이하에서 발생하였다. Olli R 등(24), 표 등(25)의 연구에서는 남녀간 성별 발생 빈도는 차이가 없는 것으로 알려져 있으나, 정 등(26), 김 등(22)의 연구에서는 대부분이 남아에서 발생하였다고 보고하였으며 본 연구에서도 남녀비 4.2:1로 대부분이 남아에서 발생하였다. 계절적 발생현황은 박 등(11)은 비교적 연중 발생한다고 보고하였으나, 김 등(22), 정 등(26)의 연구에서는 봄에 유행한다고 하였는데, 본 연구에서는 산발적인 발생과 봄에 1차례의 대규모의 유행이 있었던 것으로 생각된다. 이는 유행주기가 계절적으로 일정하지 않고 1-3년 이상의 주기를 가지고 유행이 있을 수 있음을 관찰할 수 있었다.

RSV는 소아 하기도 감염증의 가장 흔한 원인 바이러스로 전세계적으로 분포하고 있으며 미국지역에서는 겨울에서 봄까지 유행하고 필리핀에서는 우기에 유행한다고 알려져 있다(27, 28). 유럽에서도 연중 유행 시기의 차이는 있지만 2년마다 규칙적으로 발생하였고, 영국에서도 매년 12월과 1월에 유행함이 보고 되었다(29, 30). 국내의 보고로는 1990년부터 2004년까지는 주로 겨울에 유행하였다는 보고가 있었으며(31), 이 등(23)의 연구에서는 8월말에 시작하여 12월에 절정을 이룬다 하였고, 박 등(11)의 연구에서는 늦여름 및 초가을에 검출율이 높았다 하였다. 그리고 한 등(32)의 연구는 비록 서울의 한 의료기관의 자료지만 최근 10년 동안의 RSV 정보를 제공하였는데, 9월에서 2월까지 높은 유행이 관찰되었다고 보고하였다. 광주지역에서의 유행은 2005년은 봄에, 2006년에는 가을부터 유행을 시작하여 2007년 봄까지 지속되었음을 알 수 있다. 본 연구에서의 RSV의 검출비율은 3.7%로 국내의 21.8%-66.4%와는 큰 차이를 보이고 있다(11, 23, 31, 33). 이는 호흡기바이러스 검출을 위한 multiplex RT-PCR 검사방법과 간접면역형광항체법과의 진단법 등의 실험방법 상의 차이와 지역, 연구기간, 대상, 조사 바이러스의 수, 등에서 큰 차이를 보이는 것으로 사료되어 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

파라인플루엔자 바이러스는 한가닥으로 된 RNA 게놈을 갖고 있으며 4가지형으로 분류되고 있다. 1형과 2형 3형의 재감염은 흔하며, 한 유아원에서 9개월동안 3형이 3번 유행하여 아이들의 17%가 재감염 되었을 정도로 재감염력이 높은 바이러스로 특히 1형과 3형은 성인들에게 감염되었을 경우 입원 치료를 받아야 하는 경우처럼 중증감염을 야기

하기도 한다(34, 35). 1형과 2형은 가을과 초겨울에 유행하고, 3형의 경우는 대개 풍토성으로 보통 봄과 여름에 많이 동정되지만 연중 발생한다고 알려져 있다(4). 국내의 박 등(11)의 연구에서는 1형과 3형의 경우 주로 봄에 유행하였다는 보고와, 1998년부터 2003년까지는 매년 4-6월에 유행하였음을 이 등(36)이 보고하였다. 본 연구에서도 2005년 3-4월, 2006년 4-6월, 2007년 5-6월에 주로 3형이 검출되어 3형의 유행은 3-6월에 확인하였지만, 1형과 2형의 확인된 수가 적어 그 유행의 주기는 구분할 수 없었다.

인플루엔자 바이러스는 갑작스런 두통, 오한, 고열, 기침 등의 임상증상을 보이는 전염성이 매우 강한 바이러스로 항원형에 따라 A, B, C형으로 분류된다(37, 38). 연구기간 중 인플루엔자 바이러스가 확인된 321명 중 139명이 A/H1N1 (43.3%)이고, 133명이 A/H3N2 (41.4%), 49명이 type B (15.3%)형으로 확인된 인플루엔자 바이러스의 분리시키는 이전의 국내에서의 보고와 비슷한 11월부터 다음해 5월까지로 일치하는 결과를 보였다(31, 39, 40). 아형별로 살펴보면 인플루엔자 A형의 국내 유행은 나 등(41)은 1990-1998년의 조사에서 1992년 5월 유행을 제외하면, 주로 겨울에 유행하였다고 보고하였으며, 이 등(36)의 1998-2003년의 조사에서도 겨울에 유행하였다고 보고한 바 있다. 본 연구에서는 2005년에 3, 4, 5월에 아형 A/H3N2가 집중 분리되었고, 2005년 12월부터 2006년 3월까지 주된 아형이 바뀌어 아형 A/H1N1가 유행하였다. 2006년 12월부터 2007년 3월까지의 아형 A/H3N2가 다시 유행 후 4월에는 아형 A/H1N1가 type B와 같이 유행하는 양상을 보였다. 이러한 결과는 최근의 보고된 김 등(21)의 2004-2006년의 서울, 안산 지역의 연구결과중 본 연구와 겹치는 2005년과 2006년의 주된 유행시기가 일치하였다. 인플루엔자 B형은 봄에 유행한다는 외국의 보고와(42), 국내에서는 1990년부터 8년간 2년을 주기로 늦겨울부터 봄에 걸쳐서 주로 발생한다는 보고(41), 1997년과 2000년에는 3-4월에 유행하여 3년을 주기로 초봄에 유행하는 양상이라고 보고하였으며(11), 최근 2004년 이후 김 등(21)의 연구에서는 3월경에 유행이 시작되었다는 보고가 있다. 본 연구에서는 주로 4월에 유행이 있어 최근의 보고와 비슷함을 알 수 있다. 전체적인 성별 발생분포는 남자환자 비율이 조금 높게 나타났으나 그 차이가 극히 미미하여 성별에 따른 인플루엔자 바이러스의 감염율의 차이는 크게 없는 것으로 판단된다. 연령별 분리 현황을 살펴보면 2세 이하 영·유아에서 분리율이 가장 높았다는 보고와(21), 7-19세 학령기에서 가장 분리율이 높았다는 보고가(43) 있으나, 본 연구는 17세까지 소아만을 대상으로 한 결과이지만 3세에서 7세까지의 소아가 전체 발

생률의 52.9%를 차지함을 알 수 있어 이전 보고와는 다른 양상을 보여 주었다. 이런 결과는 인플루엔자 바이러스의 경우 항원변이가 심하여 이에 노출 경험이 적은 소아에서 감염빈도가 높게 나타나는 것으로 사료되는데, 소아 중 집단생활을 하는 대부분의 유치원 기간인 3-7세까지 높은 발생율을 보이는 것으로 생각된다. 그러나 본 연구의 대상이 소아과에 편중되어 일부 학령기 소아들의 내과나 이비인후과 진료 등을 고려하여야 하고, 더 광범위한 연구가 필요하다 생각된다.

코로나바이러스는 주로 사람과 동물에서 일반적인 호흡기를 통하여 전파되고, 장염 등을 일으킬 수 있다(44). 유행은 주로 겨울동안에 이루어지는 것으로 알려져 있으며, 소아에서는 늦가을, 초겨울, 초여름에 유행하는 것으로 보고되었다(45). 최근 RT-PCR을 사용 소아들의 상기도 감염의 바이러스성 원인을 확인하기 위하여 HCoV 229E형과 HCoV OC43형의 연구결과 감기환자의 약 15%정도를 차지한다고 보고되었다(46). 본 연구에서는 코로나바이러스의 유행이 연중 관찰되었으며, 주된 유행은 2005년 3-4월, 10월, 2006년 2월, 6월, 2007년 1월이었다. 연령별로 분리 현황을 보았을 때 2세미만의 소아에서 68%를 차지하였고, 남녀의 성비는 1.3:1로 남자의 비율이 조금 높았다.

라이노바이러스는 분류학적으로 Picornavirus family에 속하는 바이러스로서 급성 상기도 질환을 일으키는 원인 병원체로 바이러스에 의한 호흡기 질환중 빈도가 가장 높게 발생하는 질환으로 보고되어 있다(47). 라이노바이러스는 연중 호흡기 환자에서 분리되며, 미국의 연구에서는 초가을과 늦은 봄에 증가한다고 조사되었으며, 여름 동안은 낮은 빈도를 보인다고 보고하였다(48-50). 본 연구 결과에서도 바이러스가 연중 확인되었으며, 유행은 기간의 차이는 있지만 주로 3-4월에 큰 유행을 한 것으로 나타났다. 남녀성비는 1.6:1로 남자의 비율이 높았으며, 연령별로 분리 현황을 살펴보면 1세 미만에서 40.5%, 1-2세 미만에서 21.4%, 2-3세 미만에서 12.6%를 차지하여 1세 미만의 소아에서 높은 발생율을 보였으며, 나이가 들수록 점차 감소하는 양상을 보였다.

엔테로바이러스는 Picornaviridae과 Enterovirus 속에 속하는 RNA virus로 약 70가지의 혈청형이 알려져 있으며 폴리오바이러스, 콕사키바이러스 A, B군 및 에코바이러스와 기타 엔테로바이러스 등으로 분류된다(51). 국내의 1999-2003년 엔테로바이러스 의심환자에 대한 연구보고에 의하면 5-7월 중 바이러스 분리율이 높았고, 연령별로는 15세 이하가 88.7%를 차지한다고 보고하였으며(51), 외국의 보고에서도 2세에서 9세 소아에서 많은 발생을 보이는 것으로 나

타났다(52). 본 연구에서는 검출율이 낮아 유행주기의 판단이 어려우나 늦봄과 가을에 주로 검출되었으며, 연령별로 분리현황은 2세 미만에서 57.1%가 분리되었다. 남녀성비의 경우 남성에서의 검출이 상당히 높게 나타났는데 이는 외국의 보고와 유사하였다(53, 54).

바이러스별 중복감염은 두 가지 바이러스에 중복 감염된 사례가 77례, 세 가지 바이러스에 중복 감염된 사례가 3례로 총 80명(8.7%)의 환자에서 중복감염을 확인하였다. 호흡기 감염증 환자의 5-21%는 세균과 바이러스에 의한 혼합감염이라고 보고되어 있으며, 혼합감염은 흔하여 그 중요성이 강조되고 있다(55-57). 그러나 바이러스별 중복감염에 대한 연구는 미진한 편으로 다른 바이러스와의 중복감염시 증상에 따른 환자의 예후 인자에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구를 통해서 광주지역에서 소아에서 호흡기 감염증을 일으키는 8종류의 다양한 원인 바이러스에 대한 유행양상을 확인해 본 결과 국내의 연구가 미진하여 전체적인 연구 결과를 비교할 수는 없었으나, 제한적이거나 서울, 충북, 부산 등 일부지역에서 보고된 단일 바이러스 또는 3-4종의 바이러스에 대한 국내 연구 결과와 외국의 사례를 대상으로 비교 할 수 있었다. 그러나 본 연구는 광주 지역에 국한되고, 소아청소년과에 국한되었으며, 또한 지역적 특색과 지역적 바이러스 분포, 바이러스의 대유행주기, 검체확보 방법, 병원에서의 환자검체 채취 기준 그리고 바이러스 검사방법등 차이점에 따라 다른 연구와 차이가 있을 가능성이 있다. 또한 본 논문은 연구의 제약상의무기록을 바탕으로 후향적으로 임상증상 및 징후를 분석하지 못한 단점은 있으나, 한 지역에서 많은 소아를 대상으로 다양한 호흡기바이러스를 확인하고 그 유행양상을 확인하였다는데 큰 의미가 있을 것이다. 향후 바이러스성 호흡기 감염증의 중요성이 인식되고 더욱 많은 지역적인 연구가 진행되어 바이러스성 호흡기 감염증으로 인하여 입원 또는 내원하는 환자의 진단, 치료 및 예방의 자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 질병관리본부 급성호흡기감염증 감시망사업의 일환으로 이루어졌습니다. 연구를 위하여 협조해주신 전남대학교병원, 광주기독병원, 조선대학교병원, 광주보훈병원, 광주씨티병원, 남구미래아동병원, 북구미래아동병원, 새롬소아과, 상무병원, 호남병원, 예사랑소아과, 오종권소아과, 하남성심병원, 한사랑병원, 서남대부속병원, 모아소

아과, 첨단병원 소아청소년과 선생님들께 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Jung BS, Oh JS, Cho B, Kim HH, Lee JS. A clinical study of respiratory tract infections in hospitalized children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 6:60-73, 1996
- 2) Song TS, Jeong YS, Park HJ, Shin MJ. Statistical Observations for Pediatric Inpatients the Second Report Statistically Analyzed for the Patients Admitted to the Pediatric Department of SRCH. *J Korean Pediatr Soc* 28:1-15, 1985
- 3) Han BC, Kim HK, Lee BC, Lee KS, Cho SH, Lee DB. Statistical observations for pediatric inpatients. *J Korean Pediatr Soc* 30:385-92, 1987
- 4) Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 108:635-46, 1986
- 5) Garbino J, Gerbase MW, Wunderli W, Deffernez C, Thomas Y, Rochat T, Ninet B, Schrenzel J, Yerly S, Perrin L, Soccac PM, Nicod L, Kaiser L. Lower respiratory viral illnesses: improved diagnosis by molecular methods and clinical impact. *Am J Respir Crit Care Med* 170:1197-203, 2004
- 6) Selwyn BJ. The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: comparison of findings from several developing countries. Coordinated Data Group of BOSTID Researchers. *Rev Infect Dis* 12 suppl 1 :S870-88, 1990
- 7) 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 USA* 102: 12891-6, 2005
- 8) Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, Osterhaus AD. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 7:719-24, 2001
- 9) Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, Wright PF, Crowe JE Jr. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 350:443-50, 2004
- 10) Yeom HH, Park JS, Jeong DJ, Kim CJ, Kim YB, Lee DH, Kim KJ, Chun JY, Kang C, Chung YS, Cheong HM. Human metapneumovirus infection in Korean children. *Korean J Pediatr* 49:401-9, 2006
- 11) Park HY, Lee NY, Lee JS, Jung EH, Lee SJ, Ahn KM, Lee SI. An epidemiological study of acute viral lower respiratory tract infections in hospitalized children from 1996 to 2002 in Seoul, Korea. *Pediatr Allergy*

- 12) 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* 14:366-76, 2004
- 13) Coiras MT, Aguilar JC, García ML, Casas I, Pérez-Breña P. Simultaneous detection of fourteen respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J Med Virol* 72:484-95, 2004
- 14) Chung YS, Kim MK, Cheong HM, Kim IS, Lee JY, Park MS, Kang C. Development of single-tube multiplex PCR for the diagnosis of respiratory viruses. *Rep Natl Ins Health* 40:71-83, 2003
- 15) Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arden KE, Nissen MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol* 35:99-102, 2006
- 16) Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 43:283-8, 2006
- 17) Weissbrich B, Neske F, Schubert J, Tollmann F, Blath K, Blessing K, Kreth HW. Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections. *BMC Infect Dis* 6:109, 2006
- 18) Chung JY, Han TH, Kim CK, Kim SW. Bocavirus infection in hospitalized children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 12:1254-6, 2006
- 19) Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T, Kikuta H. Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 44:1132-4, 2006
- 20) Bastien N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y. Human Bocavirus infection, Canada. *Emerg Infect Dis* 12: 848-50, 2006
- 21) Kim SH, Huh JH, Bae SY, Kim JS, Yoon SY, Lim CS, Cho Y, Kim YK, Lee KN, Lee CK. Epidemiology of Respiratory Viral Infection in 2004-2006. *Korean J Lab Med* 26:351-7, 2006
- 22) Kim HK, Ham SC, Nam SY, Koh YJ, Ahn KM, Lee SI. A clinical study of adenoviral respiratory infection in children. *J Korean Pediatr Soc* 43:195-202, 2000
- 23) Lee SY, Oh JW, Lee HB, Lee HR, Ahn KM, Lee SI. Epidemiology of childhood viral respiratory tract infections in Seoul. *Pediatr Allergy Respir Dis* 9:100-8, 1999
- 24) Olli R, Olli M, Gorgan A: Adenoviruses, In: Douglas KR, Richard JW, Frederick GH, eds. *Clinical Virology*. 1st ed. New York. p. 525, Churchill Livingstone, 1997
- 25) Pyo JW, Lee HJ. Adenoviral respiratory tract infections in children. *Korean J Infect Dis* 28:493-501, 1996
- 26) Chong UC, Kim MR, Kim DH, Lee HR, Park CY, Kim HS, Lee KM. A clinical study on acute lower respiratory tract infections by adenovirus in children. *J Korean Pediatr Soc* 41:1070-7, 1998
- 27) Glezen P, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med* 288: 498-505, 1973
- 28) Ruutu P, Halonen P, Meurman O, Torres C, Paladin F, Yamaoka K, Tupasi TE. Viral lower respiratory infections in Filipino children. *J Infect Dis* 161:175-9, 1990
- 29) Cane PA, Matthews DA, Pringle CR. Analysis of respiratory syncytial virus strain variation in successive epidemics in one city. *J Clin Microbiol* 32: 1-4, 1994
- 30) Terletskaya-Ladwig E, Enders G, Schalasta G, Enders M. Defining the timing of respiratory syncytial virus (RSV) outbreaks: an epidemiological study. *BMC Infect Dis* 31:20, 2005
- 31) Lee HJ, Yun BY, Kim MR, Yun CK. Viral Etiology and Epidemiology of Acute Lower Respiratory Tract Infections in Children. *Korean J Infect Dis* 27:319-32, 1995
- 32) Han MY, Lee BL, Seo WH, Ahn SH, Kim SJ, Hwang SJ, Park HY, Ahn KM, Lee SI. Epidemiology of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection and analysis of risk factors in severe infections from 1995 to 2004. *Pediatr Allergy Respir Dis* 15:150-9, 2005
- 33) Lee SJ, Park EY, Oh PS, Lee KH, Kim KN, Lee KM. Viral Patterns and Clinical Analysis of Acute Respiratory Tract Infections of Children in Korea (September, 1998-August, 2002). *Korean J Pediatr Infect Dis* 10:102-13, 2003
- 34) Chanock RM, Parrott RH, Johnson KM, Kapikian AZ, Bell JA. Myxoviruses: Parainfluenza. *Am Rev Respir Dis* 88 suppl:152-66, 1963
- 35) Lemen RJ, Quan SF, Witten ML, Sobonya RE, Ray CG, Grad R. Canine parainfluenza type 2 bronchiolitis increases histamine responsiveness in beagle puppies. *Am Rev Respir Dis* 141:199-207, 1990
- 36) Lee SJ, Shin EW, Park EY, Oh PS, Kim KN, Yoon HS, Lee KM. Epidemiology and clinical analysis of acute viral respiratory tract infections in children (September, 1998-May, 2003). *Korean J Pediatr* 48: 266-75, 2005
- 37) Wright P. Influenza viruses, In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia. p.1072, WB Saunders Co., 2004
- 38) Wiley DC, Skehel JJ. The structure and function of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus. *Annu Rev Biochem* 56:365-94, 1987
- 39) Kwon MK, Kim MR, Park EY, Lee KH, Yoon HS,

- Kim KN, Lee KM. Clinical analysis of acute respiratory tract infections by influenza virus in children. *J Korean Pediatr Soc* 45:1519-27, 2002
- 40) Kee NY, Ki CS, Kim SJ, Lee YW, Jeong GY, Lee SI, Kim JH. Epidemiological and clinical analysis of influenza and viruses isolation during winter of 1996-1997. *Korean J Infect Dis* 29:263-70, 1997
 - 41) Nah SY, Park SE, Park JY, Lee HJ. Epidemiology of influenza virus over 8 years (1990-1998) in Seoul, Korea. *Korean J Infect Dis* 31:210-16, 1999
 - 42) Hall CB, Douglas RG Jr. Respiratory syncytial virus and influenza. Practical community surveillance. *Am J Dis Child* 136:615-20, 1976
 - 43) Hwang YO, Seo BT, Choi BH. Analysis of isolation and subtyping of influenza virus in Seoul, During 1999-2003. *J Bacteriol Virol* 34:67-74, 2004
 - 44) Wege H, Siddell S, ter Meulen V. The biology and pathogenesis of coronaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 99:165-200, 1982
 - 45) Isaacs D, Flowers D, Clarke JR, Valman HB, MacNaughton MR. Epidemiology of coronavirus respiratory infections. *Arch Dis Child* 58:500-3, 1983
 - 46) Pitkaranta A, Virolainen A, Jero J, Arruda E, Hayden FG. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 102:291-5, 1998
 - 47) Couch, Robert B. *Rhinovirus, Virology*. 2nd ed. p.607-29, New York, Raven Press, 1990
 - 48) Fox JP, Cooney MK, Hall CE. The Seattle virus watch. V. Epidemiologic observations of rhinovirus infections 1965-1969, in families with young children. *Am J Epidemiol* 101:122-43, 1975
 - 49) Fox JP, Cooney MK, Hall CE, Foy HM. Rhinoviruses in Seattle families, 1975-1979. *Am J Epidemiol* 122: 830-46, 1985
 - 50) Monto AS, Cavallaro JJ. The Tecumseh study of respiratory illness. IV. Prevalence of rhinovirus serotypes, 1966-1969. *Am J Epidemiol* 96:352-60, 1972
 - 51) Jee Y, Cheon D, Choi W, Ahn J, Kim K, Chung Y, Lee J, Lee K, Noh H, Park K, Lee S, Kim S, Cho K, Kim E, Jung J, Yoon J, Cho H. Updates on enterovirus surveillance in Korea. *Infect Chemother* 36:294-303, 2004
 - 52) Kogon A, Spigland I, Frothingham TE, Elveback L, Williams C, Hall CE, Fox JP. The virus watch program: A continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. VII. Observations on viral excretion, seroimmunity, intrafamilial spread and illness association in coxsackie and echovirus infections. *Am J Epidemiol* 89:51-61, 1969
 - 53) Gondo K, Kusuhara K, Take H, Ueda K. Echovirus type 9 epidemic in Kagoshima, southern Japan: seroepidemiology and clinical observation of aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 14:787-91, 1995
 - 54) Moore M, Kaplan MH, McPhee J, Bregman DJ, Klein SW. Epidemiologic, clinical, and laboratory features of Coxsackie B1B5 infections in the United States, 1970-79. *Public Health Rep* 99:515-22, 1984
 - 55) Hietala J, Uhari M, Tuokko H, Leinonen M. Mixed bacterial and viral infections are common in children. *Pediatr Infect Dis J* 8:683-6, 1989
 - 56) Nichol KP, Cherry JD. Bacterial-viral interrelations in respiratory infections of children. *N Engl J Med* 28:277:667-72, 1967
 - 57) Paisley JW, Lauer BA, McIntosh K, Glode MP, Schachter J, Rumack C. Pathogens associated with acute lower respiratory tract infection in young children. *Pediatr Infect Dis* 3:14-9, 1984