

소아 바이러스 감염질환의 변천

오성희

한양대학교 의과대학 소아과학교실

Trend in Viral Infectious Diseases in Children

Diseases caused by viral infections include mild illnesses such as common cold or exhibit temporary, non-life threatening symptoms such as mild fever, vomiting, diarrhea and rash, and as well as serious diseases which can be debilitating or life threatening such as measles, HIV/AIDS, and various hemorrhagic fevers. Viral infections occur in all age groups but particularly affect infants and young children. Some viral infections have become rare due to successful, widespread immunization programs. Although a high profile viral infection such as smallpox was eradicated by successful immunization efforts, the total number of human pathogenic viruses are increasing. In commemoration of the 50th anniversary for the founding of the Korean Society for Infectious Diseases, I will profile the viral diseases affecting children which have recently drawn our attention.

Key Words: Viral diseases, Children, Epidemiology, Vaccine, Seroprevalence

서론

바이러스 감염에 의하여 발생하는 바이러스 질환은 광범위하게 진 연령층에 발생하나 영유아 및 소아에 더 흔히 발생한다. 바이러스 질환의 종류에는 감기, 구토, 설사 및 발진을 동반하는 발열 등 심하지 않은 질환이 대부분이며, 광범위한 백신접종으로 현재는 흔히 보지 못하고 있는 홍역, HIV/AIDS, 여러 종류의 출혈열 등과 같은 심한 질환도 있다.

바이러스 감염에 대한 연구를 보면 20세기 초기까지는 환자의 감염 부위의 채취 여과물을 다른 사람에게 접종하여 동 질환을 유발시킬 수 있음을 제시함으로써 바이러스가 질병의 원인이라는 것을 확인하였다. 1930년 초반에 들어서면서 전자현미경이 보급되고, 1940년대와 1950년대에 진보된 세포 배양 기법이 가능해지면서 바이러스에 대한 연구는 활기를 띠게 되었으며, 20세기 후반에는 분자생물학적 연구기법이 가세하여 더 많은 바이러스가 발견되기에 이르렀다. 바이러스 질환의 발자취를 보면 수천 년 동안 인류를 괴롭혀 왔던 천연두는 성공적인 예방접종 사업의 결과로 감염병으로는 처음 1980년 지구상에서 박멸되었다. 1970년대 이후 바이러스에 의한 감염병으로 새로이 확인된 것에는 에볼라 바이러스에 의한 출혈열(1976년, 자이레), 사람면역결핍바이러스에 의한 후천성 면역 결핍증(1980년), 파르보바이러스 B19에 의한 전염성 홍반 및 만성 용혈성 빈혈 환자에서 골수무형성위기(1980년대 초), 헤르페스바이러스 6 및 7에 의한 장미진(1980년대 말), 병원성이 매우 높은 H5N1 조류 인플루엔자 바이러스에

Sung Hee Oh

Department of Pediatrics, Hanyang University, School of Medicine, Seoul, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: November 30, 2011

Accepted: November 30, 2011

Correspondence to Sung Hee Oh, M.D.

Department of Pediatrics, Hanyang University, School of Medicine, Sungdong-ku Haengdang-dong 17, Seoul 133-791, Korea

Tel: +82-2-2290-8388, Fax: +82-2-2297-2380

E-mail: sungheeo@hanyang.ac.kr

www.icjournal.org

의한 인체 감염(1997년, 홍콩), 니파 뇌염 바이러스에 의한 뇌염(1999년, 말레이시아, 싱가포르), 새로운 코로나바이러스에 의한 중증 급성 호흡 증후군(severe acute respiratory syndrome, SARS) (2002-2003년) 이 있다[1, 2]. 조류 독감은 다른 여러 국가에서에서 발생되고 있어 인류에게 큰 재앙으로 다가 올 수 있음을 대비하기 위한 노력이 기울여지고 있다. 2009-2010년에는 인플루엔자 A/H1N1 2009에 의한 세계적인 대유행이 발발하였다[3]. 그밖에 21세기에 들어오면서 일반적으로 경미한 상기도 감염 질환을 일으키는 것으로 알려져 왔던 rhinovirus가 최근에는 급성 하기도 호흡기 감염을 일으키고 천식을 악화시키는 원인으로 여겨지기 시작하였으며, 메타뉴모바이러스, 코로나바이러스-NL63, 보카바이러스가 호흡기 질환을 일으키는 것으로 새로 밝혀지게 되었다 [4-7]. 또한 1990년대 후반부터 말레이시아, 대만, 베트남 및 중국 (서태평양 지역)에서 심한 임상 경과 및 상당한 사망률을 가지는 EV 71에 의한 수족구병이 계속 보고되고 있다[8].

세계적으로 문제가 되었던 SARS는 국내에서는 추정 환자만 3명이 있었을 뿐 감염병이 더 이상 확산되지는 않았고, 조류 인플루엔자는 동물에서 지속적으로 발생하여 많은 동물이 매몰되고 있지만 아직까지 사람에게서 감염 사례는 없다. 우리나라 소아들에서 의료·사회적인 관심을 끌었던 바이러스 감염병을 보면 홍역, 유행성 이하선염, 로타바이러스 및 노로바이러스에 의한 장염, A형 간염, B형 간염, 수두, 인플루엔자 A/H1N1 2009, 장바이러스 71에 의한 수족구병, 메타뉴모바이러스, 코로나바이러스-NL63, 및 보카바이러스에 의한 호흡기 질환 등이 있는데 지면의 제약성으로 몇몇 바이러스에 대하여 개략적인 측면과 국내에서의 발생양상을 위주로 간략히 언급하고자 한다(Table 1).

홍역, 유행성 이하선염, 풍진

홍역은 온대 지방에서 늦겨울 및 봄에 가장 많이 발생하며, 전염력이 강하여 감수성이 있는 사람이 노출되면 90% 이상에서 감염되며 불현성 감염은 거의 없다. 전염력은 증상 발생 1-2일전(발진 발생 3-5일전) 부터 발진 출현 4일 후까지 있으며, 전구기에 가장 강하다. 홍역 발생을 감소시키기 위하여 홍역 백신이 약 40여 년 전부터 도입되었으며, 여러 차례에 걸쳐 스케줄의 수정 보완이 이루어져 왔다.

질병관리본부의 감염병 감시연보를 토대로 현재까지의 국내에서의 홍역의 발생 추이를 보면 1955년부터 보고되기 시작하여 연간 9,400여 명에서부터 30,000여명으로 보고되어 오다가, 1960년 후반부터 감소하기 시작하였다[9]. 그 이후 간헐적으로 증가하였던 홍역환자 발생을 줄이기 위하여 민간 차원에서의 예방접종사업이 지속되고 1985년부터 국가사업으로 일부 무료접종이 시작되면서 환자 발생은 감소하였다. 그러나 1989년과 1990년에 각각 2,394명과 3,415명으로 환자 발생이 다시 증가하였으며 연령별 분포를 보면 다빈도순으로 5세 이후, 1세 미만에, 1-4세이었으며, 1994년 대한소아과학회에서는 6세에 백신의 재접종을 임시로 추천한 바 있다[10]. 1993-1994년 유행 이후 환자 발생률은 매우 감소하여 매년 100명 이하로 보고되었으나, 2000년부터 2001년에 7명의 사망자를 포함하는 55,707명의 대유행을 보였으며 1차 예방 접종 후 면역원성 획득 실패 및 2차 접종률이 낮았음이 확인되었다. 이에 보건복지부는 국가 홍역 퇴치 5개년 사업을 실시하였으며 홍역 일제 예방접종 사업 후 환자발생 보고는 크게 감소하여 2002년 62명, 2003년 33명, 2004년 11명, 2005년 7명, 2006년 28명이 보고되었으며, 2006년 인구 100만 명당 홍역 확진환자 1명 이하의 WHO기준을 만족하여 우리나라는 홍역 퇴치국가로 선언을 받게 되었다[11]. 또한 2000-2001년 홍역 대유행의 결과로 2001년부터 초등학교 입학 시 예방접종 확인서 첨부 제도를 도입하게 하였다. 그 이후 홍역은 2007년에는 서울, 경기지역에서 1세 미만 영아를 중심으로 한 소규모 유행으로 총 194명이 보고되었으나, 2008년에는 2명, 2009년에는 17명의 환자발생이 보고되었고, 2010년에는 인천지역의 학교를 중심으로 유행이 발생하여 환자수가 114명으로 증가하였다[9]. 이러한 자료는 앞으로도 홍역을 근절하기 위하여는 1차 접종과 2차 접종의 접종률을 높이고 환자 발생을 잘 파악하여 신속히 대처하는 것이 필요하다.

유행성 이하선염은 양쪽 또는 한쪽 이하선 종창으로 특징 지워지며 무균성 수막염 및 감각신경난청이 흔히 합병되고 청소년 및 성인에서는 고환염이 흔히 발생하는 질환으로 전염력은 강하나 인플루엔자나 풍진과 비슷하고, 홍역이나 수두보다는 약하다. 우리나라에서는 연중 보고되고 있으며, 5-6월과 12월을 전후하여 약간 더 많이 발생한다. 볼거리 백신이 도입되기 전에는 15세 이전에 많이 발생하였으나, 최근에는 15세 이상의 소아에서 발생 빈도가 증가하는 추세에 있다. 질병관리본부의 감염병 감시연보를 토대로 유행성 이하선염의 발생 추이를 보면 1955

Table 1. Reported Cases of Notifiable Diseases, 2001-2010, Korean Centers for Disease Control

Notifiable Diseases	(incidence rate/100,000 population)									
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Measles	23,060	62	33	11	7	28	194	2	17	114
Mumps	1,668	764	1,518	1,744	1,863	2,089	4,557	4,542	6,399	6,094
Rubella	128	24	8	15	12	18	35	30	36	43
Fapanese encephalitis	1	6	1	0	6	0	7	6	6	26
Varicella					1,934	11,027	20,284	22,849	25,197	24,400
Rabies	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0
Hemorrhagic fever with renal syndrome	323	336	392	427	421	422	450	375	334	473
Acquired immunodeficiency syndrome	327	398	534	610	680	749	740	797	768	773
Dengue fever	6	9	14	16	34	35	97	51	59	125
Pandemic influenza H1N1 2009									706,911	56,850

년부터 보고되기 시작하여 연간 3,000여명에서 7,000여명으로 보고되어 오다가 1960년대 이후 감소하기 시작하여 1970년대에는 1,000여명 내외의 발생을 보였고 1980년 후반부부터 1990년 후반부까지는 대부분 1,000명 미만의 발생을 보였는데, 1998년부터는 4,461명으로 증가하였다가 그 이후 1,000명 내외로 감소하였지만 다시 증가하기 시작하여 2009년에는 6,399명의 발생으로 1950년대 수준에 이르고 있다. 2010년도에 보고된 환자의 성별 분포는 전체 발생 환자 6,094명 중 남자가 4,150명으로 남자가 더 많았고, 연령별 분포는 88.5%가 18세 이하의 소아였다[9].

유행성 이하선염은 홍역과 풍진이 같이 혼합백신으로 접종되고 있어 홍역으로 인해 유행성 이하선염 재접종은 이루어지고 있다. 높은 예방 접종률에도 불구하고 유행성 이하선염의 발생률이 높은 실정인데, 미국, 영국, 캐나다, 이스라엘, 네델란드 등 여러 나라에서도 산발적인 집단 발생을 경험하고 있으며, 집단 발생의 요인으로는 1차 또는 2차 백신 실패, 낮은 예방 접종률, 환자 분리주와 백신 주간의 항원차이 대학 내 전파 증가, 유행성 이하선염 방어능의 제한, 오진 등이 거론되고 있다[12, 13]. 그러나 핀란드에서는 접종률을 높게 유지하여 유행성 이하선염을 퇴치시킨 바 있다[14].

풍진은 홍역의 변형, 성홍열 또는 제3병으로 여겨졌으나, 1814년에 단일 질병으로 기술되기 시작하였으며, 1938년에 바이러스가 원인이라는 가설이 세워지기 시작 하였다. 1940년 경 풍진이 광범위하게 유행하였고 임신 초기에 풍진에 걸린 모체에서 태어난 아기에게서 선천 백내장이 확인되면서 선천 풍진증후군이 인지되기 시작하였다. 선천 풍진증후군 유행은 미국, 영국 및 일본 등에서 보고된바 있으며 이러한 유행이 바이러스 연구를 가속화 시켰으며, 1962년 풍진 바이러스가 처음 동정되었고, 1969년 풍진 백신이 인가되었다[15]. 국내에서는 풍진 백신이 1978년부터 접종되어 왔다.

다른 감염병과는 달리 우리나라에서 풍진은 2000년에 들어서야 법정전염병으로 지정받게 되었으며, 첫째인 2000년에 보고된 환자 수는 107명, 2001년에는 128명이었고, 그 이후 매년 8-43명이 보고되고 있고 남녀의 발생비율에는 차이가 없다. 선천 풍진증후군은 1998년과 1999년에 각각 1례씩 보고되었을 뿐이다[16, 17]. 풍진 항체 양성률에 대한 조사는 1972년부터 여러 차례 보고되어 왔으며, 1986년에서 1988년까지 약 2년간 2,979개의 혈청에서 조사한 자료에서 가임 여성과 임부의 약 10-30%가 풍진에 이환될 가능성을 시사하였고 경기도 한 지역에서 초등학교를 대상으로 실시한 풍진 항체 조사에서 14-28%가 항체를 보유하고 있지 않으며 백신접종률에 따른 항체 보유율은 접종자 21%, 접종력 모름 27%, 비접종자 35%로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었으나 접종자도 항체 보유율이 적절하지 않음이 확인되었다[18, 19].

수두

임상 증상이 비교적 경미하지만 전염성이 높아 누구나 한 번씩 앓고 지나가는 감염 질환으로 인식되었던 수두는 백신이 개발되어 백신 예방 가능 질환의 하나가 되었다. 한국에서도 실제 의료진들이 수두 환자

를 많이 경험하여 왔으나, 수두 발생에 관한 조사 보고는 1980년대 말 수두백신 도입 이후에야 이루어지기 시작하였다. 후향적으로 조사된 보고에 의하면 1990년대 중반 개원가에서 수두로 진단되었던 1,154명의 소아들의 평균연령은 4세였으며, 6-7월과 11-1월에 호발하는 상황 이었고, 비슷한 시기에 실시된 소규모의 또 다른 보고에서도 수두로 진단된 환자의 평균 연령, 연중 호발 시기는 비슷하였다[20]. 2000년 이후부터 공립 기관에서 수두 발생 양상을 파악하기 시작하였으며 전향적 조사인 질병관리본부 소아전염병 감시체계 자료 및 국민건강보험공단의 후향적 자료에 의하면 2001년부터 2007년까지의 수두환자 발생 분포는 큰 변화가 없었으며 호발 연령은 여름철과 겨울철에 다발하는 쌍봉형 양상을 보이고 있다[9, 20].

수두백신은 1974년 일본에서 개발되기 시작하였으며, 1995년 미국에서 처음으로 기본접종에 포함되었는데, 접종 시작 후 10년이 경과한 후 수두의 발생 빈도는 약 90% 감소하였고, 발생 호발 연령이 4-5세였던 것이 10세 이후의 소아로 나타나게 되었다[21]. 그러나 수두백신 1회 접종은 돌과감염의 발생을 초래하여 전국적인 학교 및 유치원 등 어린이 집단 시설에 집단발생을 야기하게 되었고, 따라서 미국에서는 2006년 말부터 수두백신을 2회 접종하도록 권장하게 되었다[22]. 그러나 수두백신을 개발하기 시작한 일본에서도 아직 기본 예방접종에 포함시키지 않고 있으며, 세계적으로도 10개국 정도에서만 기본 접종에 포함시키고 있다.

한국에서의 수두백신의 보급율은 1988년부터 수입되어 선별적으로 사용하기 시작한 후 서서히 증가하여 온 것으로 추정되며, 위에서 언급한 보고에서 1990년대 중반 수두환자에서의 예방접종률은 약 25%였고, 2005년 질병관리본부 후원으로 충청남도 지역에서의 1-2세 소아들의 예방 접종률 조사에서는 73.1%였고, 2007년 전국 15개 시도에서 12개월에서 6세 사이의 소아를 대상으로 실시한 조사에서는 88.3%였다. 우리나라에서는 2005년 1월 수두를 국가필수예방접종에 도입하였고 동년 7월에 전염병예방법 개정을 통해 제2군전염병으로 지정하여 감염병 감시체계에 속하여 있으며 감시가 시작된 2005년부터 2010년까지의 보고에는 매년 큰 차이가 없이 보고되고 있다[9]. 수두 환자들을 대상으로 실시된 연구에서 등록된 수두환자에서 수두백신 접종률은 88.5%로 높았고, 매우 높은 돌과감염율을 보였으며, 수두백신은 수두의 임상 경과 및 중증 인지도에 좋은 반향을 나타내었다[23]. 수두백신 접종 후 FAMA 검사법을 이용한 면역원성 검사에서 항체 양성률은 75% 정도였다(논문 게재중). 앞으로 성공적인 수두 관리를 위하여는 높은 수두백신 접종률을 유지하며 그밖에 필요한 조치를 찾아 해결해 나아가야 할 것이다.

Rotavirus 및 기타 바이러스 장염

설사는 어린이 보호시설 및 병원 등에서 집단적으로 발생할 수 있고, 산발적으로 발생하는 설사의 대부분은 5세 미만의 소아에서 발생한다. 모유수유는 어린이를 오염된 음식을 섭취로 인하여 발생하는 설사로부터 보호해주며 이유시기를 지나면서 설사가 발생할 위험이 증가하게 된다. 어린이 보호 시설을 다니는 소아들에게는 설사는 호흡기 질환 다음

으로 흔한 질환이며 3세 미만에 흔하다. 설사를 일으키는 원인에는 세균 및 기생충 등 다양하며, 바이러스에는 로타바이러스, 아스트로바이러스, 장아데노바이러스 및 칼리시바이러스 등이 있다[24]. 로타바이러스는 전세계 영유아에서 발생하는 심한 위장염의 가장 흔한 원인으로 그 발생률은 선진국과 후진국과의 차이가 거의 없으며, 미국에서도 95%의 어린이들이 5세가 될 때까지 적어도 한번은 로타바이러스 감염에 감염되는 것으로 보고되고 있다[25].

전국적인 규모로 2004년부터 2006년까지 전향적으로 실시된 설사 환자에서의 원인체 규명에 대한 조사에서, 96개 병원에서 76,652개의 검체물을 확보하여 PCR로 확인한 결과 소아에서는 세균보다 바이러스가 많았으며, 성인에서는 반대로 세균이 바이러스보다 많았다. 바이러스 종류별 분포는 로타바이러스는 5세 미만 18.0%, 6-9세 7.8%, 10-49세 2.8%, 50세 이상 2.4%로 나이가 어릴수록 많았으며, 노로바이러스는 5세 미만 6.9%, 6-9세 5.5%, 10-49세 3.8%, 50세 이상 2.8%로 연령별 차이가 로타바이러스 만큼 크지 않았고, 장아데노바이러스와 아스트로바이러스의 검출율은 전 연령층에서 2% 미만이었다[26].

우리나라 질병관리본부에서는 급성설사질환 원인 병원체를 상시 신속하고 정확하게 규명하기 위하여 2005년부터 1, 2차 의료기관에서 의뢰되는 5세 이하의 환자 검체물을 대상으로 능동적인 급성설사질환 실험실 감시사업(EnterNet-Korea)을 운영하고 있다. 분석되고 있는 바이러스에는 A형 로타바이러스, 노로바이러스, 아스트로바이러스, 장아데노바이러스가 있으며, A형 로타바이러스와 장아데노바이러스는 EIA법, 노로바이러스와 아스트로바이러스는 RT-PCR로 검사하고 있다. 2006년부터의 자료를 보면 5세 이하 설사를 하는 소아에서 네 종의 바이러스의 계절별 분포는 온대지방에서의 양상을 보이는데, 많이 확인되는 순서는 A형 로타바이러스, 노로바이러스, 장아데노바이러스, 아스트로바이러스의 순이다. 년간 계절별 분포는 A형 로타바이러스와 노로바이러스는 매년 늦가을에서부터 늦봄까지 유행하여 2월에 가장 많고 여름철에 가장 낮은 분포를 보이며, 장아데노바이러스와 아스트로바이러스는 연중 분포에 차이를 보이지 않는다[6].

국내 로타바이러스 질환의 빈도를 밝히기 위하여 2002년 7월부터 2004년 6월까지 전라북도 정읍에 위치한 의원 및 응급실을 방문한 5세 미만의 소아 환자를 대상으로 실시한 능동적 역학조사에서 20.6% (460명)에서 로타바이러스가 확인되어 5세 미만의 소아 중 로타바이러스 질환의 연간 빈도는 56.9례/1,000명 이었고, 호발 연령은 13-24개월이었으며, 전체의 90.4%가 생후 첫 3년 동안 발생하였고, 49.5%가 2월에 호발하였음이 밝혀졌다[26]. 또한 같은 지역에서 분리된 로타바이러스를 대상으로 한 G- 및 P- 타이핑(RT-PCR)을 실시한 유전자 분석 연구 결과에서 보면 세계적으로 흔하지 않았던 G4P[6]이 27%로 가장 많았고, 처음 발견된 G9P[8]이 11%를 차지하였으며, 세계적으로 흔한 G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8]은 포함 55%를 차지하였다[27].

병원 감염과 유전자형의 관계를 연구한 조사에서 심한 설사를 하는 입원한 소아 환자에서 로타바이러스의 G 및 P 유전자형을 규명하였는데, 2001년부터 2002년 동안에는 세계적으로 흔한 것들이 64.2%(G2P[4] 28.3%, G3P[8] 28.3%, G4P[8] 5.7%, 및 G1P[8] 1.9%) 확인되었으며, 흔하지 않은 형인 G4P[6]가 26.4%이었다. 2002년부터 2003년에는 흔

한 형이 44.0%(G3P[8] 18.0%, G2P[4] 16.8%, and G1P[8] 10.0%)로 감소하였고, G4P[6]가 36.0%로 증가하였다. G4P[6]의 88%는 신생아에서 확인된 것이었다. 전체 대상의 22.3%(23명)에서 병원 감염원이 확인되었고 이들 중 82.6%(19명)이 G4P[6]로 감염된 신생아였다. 병원 감염을 일으키는 로타바이러스의 주된 유전형은 G4P[6]로 추정하였다[28, 29].

로타바이러스 감염은 백신 접종으로 예방할 수 있다. 로타바이러스 백신 개발의 과정을 볼 때에 1998년 처음 미국에서 인가되었던 4가 로타바이러스 백신인 RRV-TV (Rotashield[®], Wyeth-Lederle Vaccine and Pediatrics, USA)은 기본 접종을 실시한지 1년 이내에 장겹침증(intussusception)과의 연관성 때문에 접종이 중단되었다[30]. 그 이후 RRV-TV 백신과는 성분과 제조 방법이 다른 새로운 경구용 약독화 로타바이러스 생백신 2 종류가 개발되었는데, 사람에서 분리된 바이러스 G1 P1A[8]을 약독화시킨 1가 백신(Rotarix[®], GSK Biologicals, Belgium)과 소와 사람에서 분리된 로타바이러스를 재배열하여 약독화한 5가 백신(Rotateq[®], Merk & Co Inc, USA)이 있고 우리나라에서는 두 가지 모두 사용하고 있다[31, 32]. 바이러스 감염을 일으키는 다른 바이러스에 대한 백신은 아직 개발되어 있지 않다.

노로바이러스는 전 세계적으로 가장 많은 급성 위장관염을 일으키는 수인성 식품매개질환 유행을 일으키고 있으며, 근래에 유럽, 미국 및 일본 등에서는 노로바이러스가 가장 주요한 설사 원인 병원체로 보고되고 있다. 노로바이러스는 5세 이하의 영유아는 물론 성인에게도 감염을 일으켜 설사, 복통, 구토 등의 증세를 유발하며 로타바이러스와 같이 여름철보다는 겨울철에 유행한다. 노로바이러스에 의한 위장관염은 국내에서 2000년대 초반부터 문제가 되기 시작하였는데 2005년부터 질병관리본부에서 수행하고 있는 수인성 식품매개질환 감시망 운영사업의 실험실 감시에서 2006년부터 증가하기 시작한 노로바이러스 검출률이 2007년에는 급성위장관염 바이러스 감염사례 중 절반 이상을 차지하여 노로바이러스 감염증이 국내에도 토착화되어가고 있음이 확인되었다. 2007년 이후 노로바이러스에 의한 집단 식중독의 발생이 급증하고 있고, 2010년에도 11월 중반 이후 노로바이러스 검출률이 30% 이상으로 확인되어 그 전해 같은 시기에 비해 2배 이상으로 늘어나 노로바이러스의 검출률이 증가하고 있음이 보고되었다. 질병관리본부의 급성설사질환 실험실 감시사업(EnterNet-Korea)에서 확인하는 4가지 바이러스 중 A형 로타바이러스 다음으로 많이 확인되며 A형 로타바이러스와 같이 매년 늦가을에서부터 늦봄까지 유행하여 2월에 가장 많고 여름철에 가장 낮은 분포를 보인다[6].

인플루엔자 바이러스 및 기타 호흡기바이러스

아마도 2000년 이상 존재해온 것으로 여겨지고 있는 인플루엔자 바이러스는 인체 호흡기 바이러스로서 처음 분리되었으며 생물학적, 역학적 그리고 임상 차원에서 가장 광범위하게 규명되고 있지만 아직도 인류에게 큰 피해를 끼치고 있는 바이러스이다. 인플루엔자 바이러스는 대변이와 소변이를 일으켜 전에 유행하였던 아형이 사라짐과 동시에 새

로운 바이러스 아형이 세계적인 유행을 일으킬 수 있는데, 첫 인플루엔자 유행으로 인정받고 있는 것은 1173년에 시작한 유행이며, 유럽 아시아, 북아프리카를 강타한 첫 번째 대유행은 1580년, 서반구 대유행은 1647년에 발생하였다. 그 이후 1918년까지 적어도 여덟 차례의 대유행이 발생하였고 1918년 대유행은 세계적으로 4천만 명의 목숨을 단보하였다. 유행을 일으키는 인플루엔자 바이러스의 아형을 보면 1930년대에 처음 분리된 이후 1957년까지 유행에는 A(H1N1)형이, 1957년부터 1967년까지는 A(H2N2)형이, 1968년부터 1977년까지는 A(H3N2)형이 분리되었으며 1977년에 A(H1N1)형이 다시 나타나면서 그 이후 지금까지는 A(H1N1)형과 A(H3N2)형이 같이 유행을 하고 있다. 2009-2010년에 인플루엔자 A/H1N1 2009이 전 세계적인 대유행을 일으켰는데, 원인 바이러스는 두 가지 또는 그 이상의 인플루엔자 바이러스가 유전 정보를 서로 교환 재조합함으로써 사람이나 동물을 감염시키게 되어 대부분의 사람들이 새로운 바이러스에 대한 방어능을 가지고 있지 않아 대면이가 돌출하게 되었다고 추정하고 있다[3].

세계보건기구, 미국 및 유럽 등 세계적으로 다수의 기관이 인플루엔자 감시체계를 운영하고 있는데, 유행하고 있는 인플루엔자 바이러스의 역학적 및 바이러스학적 자료를 확보하고 유전 및 항원 분석을 수행하여 인플루엔자 바이러스의 활동성을 파악하며 다음해를 위한 백신 주를 선정할 수 있는 자료를 제공하고 있다.

우리나라에서 인플루엔자는 2000년 전염병예방법 개정을 통해 제3군전염병으로 지정되어 2000년 9월에 국가 인플루엔자 표본감시체계(Korea Influenza Surveillance Scheme, KISS)에 포함되었고 2009년 5월부터는 “호흡기바이러스 실험실 통합감시사업”으로 확대 운영하고 있는데, 전국 100여개 이상의 협력병원이 참여하여, 급성 호흡기 감염증 환자로부터 채취한 검체를 대상으로 9종의 호흡기바이러스(인플루엔자바이러스, 아데노바이러스, 파라인플루엔자바이러스, RS바이러스, 엔테로바이러스, 보카바이러스, 코로나바이러스, 라이노바이러스, 메타뉴모바이러스)에 의한 감염을 감시하고 있다.

국내에서 인플루엔자 A/H1N1 2009는 2009년 4월에 첫 의심환자가 보고된 이후, 2009년에 706,911명, 2010년에 56,850명이 보고되었으며, 유행이 감소하여 2010년 6월 이후 매월 10명 내외로 보고되었다. 연령별 환자발생은 10대 미만에서 275,092명(36.1%), 10-19세 276,694명(36.2%)로 소아 청소년층이 가장 많았으며, 성별에 큰 차이는 없었다[33]. 인플루엔자 A/H1N1 2009로 국내 대학병원에 입원 치료를 요하였던 소아 환자를 대상으로 한 연구 조사에서 임상 경과를 다른 나라들에 비해 대체로 양호하였고, 중환자는 비중환자에 비해 나이가 많으며, 백혈구 증가증, 림프구 감소증, CRP 상승하는 소견을 보였다(논문 제출됨). 인플루엔자 A/H1N1 2009 유행과 함께 B형 인플루엔자바이러스도 예년에 비해 많이 발생하여 2010년 1월부터 5월까지, 9월부터 12월까지 유행을 보였다[33].

유행성 각결막염, 인두결막염을 일으키는 것으로 알려진 아데노바이러스는 소아 호흡기 질환의 중요한 원인으로 폐렴의 4-10%, 세기관지염의 2-10%, 크루우프의 3-9%를 일으키는 것으로 알려져 있다[34]. 1975년에는 장 아데노바이러스(40형 및 41형 아데노바이러스)가 전자현미경으로 확인되면서 보고되었으며 소아 설사의 중요한 원인으로 인

정받고 있다[35]. 국내에서도 아데노바이러스 역학 및 혈청형에 대한 연구가 다수 보고되었으며, 3형과 7형이 가장 흔한 것으로 보고되고 있고 7형과 8형이 심한 호흡기 질환을 일으키는 것으로 보고된 바 있다[36, 37].

Respiratory syncytial (RS)바이러스는 영유아 시기에 가장 중요한 호흡기 감염원으로 세기관지염 및 폐렴으로 입원을 필요로 하게 한다. 우리나라에서도 질병관리본부에서 실시하고 있는 급성호흡기 감염증 원인바이러스별 주간 발생현황을 보면 10월부터 4월까지 많이 확인되고 있다. 메타뉴모바이러스는 2001년 네덜란드에서 호흡기 증상을 가진 소아에서 처음 분리된 것으로 RS바이러스와 비슷하게 모든 연령층 특히 소아에서 기침, 콧물 등의 상기도 감염 및 세기관지염, 폐렴 등 하기도 호흡기 감염의 중요한 원인으로 부상하고 있다[38, 39]. 국내에서도 메타뉴모바이러스 감염에 대한 임상적 및 역학적 연구가 보고되고 있다[40]. 코로나바이러스는 최근까지 상기도 질환과 일부 바이러스성 설사 및 하기도 감염과도 연관이 있는 것으로 간주되어 왔으나, 2002년에서 2003년에 걸쳐 중국 남부에서 시작한 치명적인 SARS가 새로운 SARS-코로나바이러스에 의한 것으로 판명되었고[1] 그 이후 기존의 호흡기 계통의 코로나바이러스와 닮은 두 개의 새로운 코로나바이러스(NL-63, HKU-1)가 기술되었고, 소아에서 여러 종류의 호흡기 질환과 연관성이 있는 것으로 알려져 있다[6, 41] 국내에서도 크루우프 및 세기관지염 환자 검체물에서 코로나바이러스가 확인되고 있다[42, 43]. 국내 호흡기 감염을 가진 소아 환자들에서 호흡기 바이러스들을 동정한 몇몇 조사가 있는데, 보카바이러스는 RS바이러스 다음으로 많은 수에서 확인되었으며 다른 호흡기 바이러스와 중복 검출되기도 한다[44]. 라이노바이러스는 1950년대에 배양 분리되었으며 모든 연령에서 일차적으로 경미한 상기도 질환을 일으키는 것으로 알려져 왔으나, 기관지염과 부비동염 및 때로는 폐렴 발생에도 관여할 수 있다[45]. 또한 감염성 천식과 관여되어 급성 호흡기 질환의 약 30-50% 를 일으킨다[46]. 우리나라에서도 질병관리본부에서 실시하고 있는 급성호흡기 감염증 원인바이러스별 주간 발생현황을 보면 라이노바이러스는 다른 호흡기 바이러스에 비해 연중 호발 시기가 뚜렷하지 않은 상태로 가장 많이 검출되고 있는 바이러스이다.

Enterovirus 71에 의한 수족구병

장바이러스 71은 1969년에 처음 분리되었으며 경미한 수족구병의 집단 발생과 관련이 있다. HEV71은 수족구병의 다른 원인인 콕사키바이러스 A16과는 달리 회색질척수염(소아마비) 양마비, 뇌염 및 무균성 수막염과 같은 급성 신경 질환과 연관성이 있다. 장바이러스71 감염에 의한 수족구병은 과거에 미국, 호주, 아시아 등지에서 낮은 사망률을 보인 것에 반해 1997년 이후에는 말레이시아, 타이완 등에서 높은 사망률을 보이고 있어 바이러스의 독성 및 질환군에 대해 사회적인 관심이 증가하고 있는데, 2008-2009년 중국을 포함한 동남아시아지역에서 장바이러스 71형 감염에 의한 수족구병의 대규모 유행이 발생하였으며 중국의 경우 2010년에도 6월말 현재 98만여 명의 감염자가 발생하고 537명

의 사망사례가 보고된 바 있다[47]. 이러한 유행은 동남아시아 지역에서 지속적으로 발생하고 있고 세계보건기구에서는 수족구병의 유행 및 중증감염 사례에 대한 감시를 강화하고 있는 실정이다. 국내에서는 전국적으로 2년 동안 수족구병이나 헤르페스목구멍염(herpangina)을 가진 환자에서 조사된 자료에서 2008년도에는 전체 53명 환자 중 HEV71이 확인된례는 한명도 없었는데 반해 2009년에는 총 165명 중 91 (55.2%)가 HEV71로 확인되었고, HEV71 감염 환자는 HEV71이 아닌 장바이러스에 감염된 경우에 비해 나이가 어렸고 수족구병과 수막뇌염을 가지는 경향이 많았다. 2009년 이후 HEV71에 의한 신경계 질환 발생에 대한 보고에서 수막염이 가장 많았고, 그 다음으로 길랭바레 증후군이었다[48]. 질병관리본부 자료에 의하면 HEV71형 감염에 의한 수족구병 및 무균성 수막염의 사망사례는 2009년 처음으로 2명 및 뇌사환자가 1명 보고되었고 2010년에도 뇌염이 동반된 1건의 사망사례가 보고되었다.

A형 간염, B형 간염

A형 간염의 발생 양상은 위생 및 사회경제적 여건에 밀접히 연관되어 있다. 과거 국내에서 A형 간염의 역학을 파악할 수 있는 정확한 자료는 없지만 위생 및 사회경제적 조건들의 향상으로 A형 간염에 노출되는 기회가 감소하여 환자 발생이 감소되어 오다가 1996년 이후 청소년 및 젊은 성인층에서 집단 발생을 경험하고 있다[49].

질병관리본부 바이러스성 간염 연도별 보고 현황을 보면 A형간염 보고는 2004년(355건) 이후 증가하기 시작하여 2009년에 15,231건이 보고되어 2003년에 비하여 92.9%의 증가율을 보였으나, 2010년에는 7,655건으로 2009년에 비하여 50.3% 감소하였고 2011년 현재(10월 17일)까지 5,224명이 보고되고 있다.

2008-2010년에 조사된 A형 간염에 대한 혈청유병률을 보면 10세에서 29세까지, 특히 20-29세에 가장 낮아, 이는 최근 유행 양상과 일치하는 소견이며, 과거 30여 년 동안 보고 된 자료들과 함께 비교할 때에 과거로 회귀할수록 최저 혈청 유병률을 보이는 연령층이 점차 어려워 30년 전에는 10세 미만 소아였고 거의 모든 20세 이상 성인에서 항체를 가지고 있었다[50-55].

안전하고 매우 효과적인 백신이 개발되어 있어 질병의 발생을 예방할 수 있고 국내에서도 1997년 이후 사용되고 있으나 아직은 기본 예방접종에 포함되지 않았다.

B형 간염은 세계 인구의 약 5%가 감염되어 있고 45세에서 55세 사이에 만성 간질환 또는 간암으로 사망할 수 있는데, 만성 간염의 대부분은 수직 전파에 의하고, 수직 전파는 수동 및 능동 면역으로 예방할 수 있다. B형 간염은 1987년에는 제2종 전염병, 1995년에는 제3종 전염병으로 분류되어 왔으나 2000년부터는 예방접종 대상 전염병이 포함되는 제2군 전염병으로 재분류되었다.

우리나라의 HBsAg 양성률은 B형간염 백신이 사용되기 이전인 1970년대 및 1980년대 초에는 전 인구의 6.6-8.6% (가임기 산모 연령층 5%, 학동기 연령층 4.8%)이었으나, 1983년에 B형간염 백신이 우리나라에 처음 도입되고 1995년부터 국가예방접종사업(영유아대상 정기예방접

종)이 실시된 이래, 1990년대에는 HBsAg 양성률이 2.6-8.3%로 감소하는 추세(1990년대 말 30세 미만에서는 5% 미만, 10-19세에서는 2-3% 미만)를 보여 왔으며, 국가필수예방접종으로 영아의 95% 이상이 접종 받고 있는 현 상황에서 학동 전기 연령의 HBsAg 양성률은 1% 미만으로 현저히 감소하였다[56, 57].

감염병감시연보를 보면 600-1,000여개 보고 기관에서부터 보고되는 급성 B형 간염 건수는 2005년(650건)이후 지속적인 증가추세를 보였으나 2009년 1,746건에서 2010년 1,486건으로 감소하였으며, 산모 B형 간염은 2004년에 9,192건으로 가장 많았고 2009년 2010년에는 4,000건 미만이었다. 주산기 B형 간염은 2001년 이후 매년 10례 미만이나 2010년에는 18례였다. 2011년 에는 현재(10월 17일) 까지 급성 B형 간염 환자 400건, 산모 B형 간염 955건으로 전년도에 비해 감소세를 이어 갔으나 주산기 B형 간염은 24건으로 증가하고 있다.

우리나라 질병관리본부에서는 2002년 7월부터 HBsAg 양성인 산모에게서 태어난 신생아를 대상으로 B형간염에 대한 백신 및 면역글로블린 비용, 표면항원 및 항체 검사 비용을 지원해주는 B형간염수직감염예방사업을 실시해오고 있다.

References

1. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, Ahuja A, Yung MY, Leung CB, To KF, Lui SF, Szeto CC, Chung S, Sung JJ. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986-94.
2. Guan Y, Poon LL, Cheung CY, Ellis TM, Lim W, Lipatov AS, Chan KH, Sturm-Ramirez KM, Cheung CL, Leung YH, Yuen KY, Webster RG, Peiris JS. H5N1 influenza: a protean pandemic threat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8156-61.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:536-41.
4. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, Gourgiotis D, Kafetzis D. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1285-9.
5. 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* 2001;7:719-24.
6. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, Wertheim-van Dillen PM, Kaandorp J, Spaargaren J, Berkhout B. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004;10:368-73.
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 2005;102:12891-6.
8. Ho M, Chen ER, Hsu KH, Twu SJ, Chen KT, Tsai SF, Wang JR, Shih SR. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med* 1999;341:929-35.
 9. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). 2010 Infectious Diseases Surveillance Yearbook. Chungbuk: KCDC; 2011.
 10. The Korean Pediatric Society. Immunization Guideline. 6th ed. Seoul: The Korean Pediatric Society; 2008.
 11. Anonymous. Elimination of measles in the Republic of Korea, 2001-2006. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;14:118-24.
 12. Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, Barskey AE, Harris ML, Schwartz JM, Hunt K, Finley CG, Leschinsky DP, O'Keefe AL, Clayton J, Kightlinger LK, Dietle EG, Berg J, Kenyon CL, Goldstein ST, Stokley SK, Redd SB, Rota PA, Rota J, Bi D, Roush SW, Bridges CB, Santibanez TA, Parashar U, Bellini WJ, Seward JF. Recent resurgence of mumps in the United States. *N Engl J Med* 2008;358:1580-9.
 13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mumps epidemic--United Kingdom, 2004-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:173-5.
 14. Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen OP. Mumps and rubella eliminated from Finland. *JAMA* 2000;284:2643-7.
 15. Witte JJ, Karchmer AW. Epidemiology of rubella. *Am J Dis Child* 1969;118:107-12.
 16. Yu JH, Kwak YH, Jung HS, Na SY, Lee HJ, Song KJ. A case of congenital rubella syndrome. *Korean J Infect Dis* 1999;31:439-44.
 17. Yoon KC, Moon KH, Joo CU, Cho SC, Kim JS. A case of congenital rubella syndrome. *J Korean Soc Neonatol* 1998;5:108-11.
 18. Lee SJ, Kim CH. Prevalence of rubella antibodies and preventive measures of congenital rubella syndrome in Korea. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:151-65.
 19. Ki M, Choi BY, Kim MH, Shin YJ, Park T. Rubella seroprevalence in Korean children. *J Korean Med Sci* 2003;18:331-6.
 20. Kim DJ, Park HS, Lee SY, Park KS, Kim TK, Song YH, Choi J, Han JW, Song YS, Park TJ, Kim HK, Lee SY, Lee SH, Kim HW, Oh SH. Epidemiology of varicella in Korea based on Pediatrician's office practice. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:620-8.
 21. Guris D, Jumaan AO, Mascola L, Watson BM, Zhang JX, Chaves SS, Gargiullo P, Perella D, Civen R, Seward JF. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites -- United States, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008;197(Suppl 2): S71-5.
 22. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-15):1-48.
 23. Kim SH, Lee HJ, Park SE, Oh SH, Lee SY, Choi EH. Seroprevalence rate after one dose of varicella vaccine in infants. *J Infect* 2010;61:66-72.
 24. Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:461-9.
 25. Ramaswamy K, Jacobson K. Infectious diarrhea in children. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:611-24.
 26. Cheun HI, Cho SH, Lee JH, Lim YY, Jeon JH, Yu JR, Kim TS, Lee WJ, Cho SH, Lee DY, Park MS, Jeong HS, Chen DS, Ji YM, Kwon MH. Infection Status of Hospitalized Diarrheal Patients with Gastrointestinal Protozoa, Bacteria, and Viruses in the Republic of Korea. *Korean J Parasitol* 2010;48:113-20.
 27. Kim JS, Kang JO, Cho SC, Jang YT, Min SA, Park TH, Nyambat B, Jo DS, Gentsch J, Bresee JS, Mast TC, Kilgore PE. Epidemiological profile of rotavirus infection in the Republic of Korea: results from prospective surveillance in the Jeongeub District, 1 July 2002 through 30 June 2004. *J Infect Dis* 2005;192 (Suppl 1): S49-56.
 28. Kang JO, Kilgore P, Kim JS, Nyambat B, Kim J, Suh HS, Yoon Y, Jang S, Chang C, Choi S, Kim MN, Gentsch J, Bresee J, Glass R. Molecular epidemiological profile of rotavirus in South Korea, July 2002 through June 2003: emergence of G4P[6] and G9P[8] strains. *J Infect Dis* 2005;192 (Suppl 1):S57-63.
 29. Kang JO, Kim CR, Kilgore PE, Choi TY. G and P genotyping of human rotavirus isolated in a university hospital in Korea: implications for nosocomial infections. *J Korean Med Sci* 2006;21:983-8.
 30. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, Zanardi LR, Setia S, Fair E, LeBaron CW, Wharton M, Livengood JR; Rotavirus Intussusception Investigation Team. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72.
 31. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, Heyse JF, Gouveia MG, Black SB, Shinefield HR, Christie CD, Ylitalo S, Itzler RF, Coia ML, Onorato MT, Adeyi BA, Marshall GS, Gothefors L, Campens D, Karvonen A, Watt JP, O'Brien KL, DiNubile MJ, Clark HF, Boslego JW, Offit PA, Heaton PM; Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
 32. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Cheuvart B, Espinoza F, Gillard P, Innis BL, Cervantes Y, Linhares AC, López P, Macías-Parra M, Ortega-Barría E, Richardson V, Rivera-Medina DM, Rivera L, Salinas B, Pavía-Ruz N, Salmerón J, Rüttimann R, Tinoco JC, Rubio P, Nuñez E, Guerrero ML, Yarzabal JP, Damaso S, Tornieporth N, Sáez-Llorens X, Vergara RF, Vesikari T, Bouckennooghe A, Clemens R, De Vos B, O'Ryan M; Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.

33. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Analysis of reported pandemic influenza(A/H1N1 2009) virus infections in Korea: from April, 2009 through August, 2010. *Public Health Weekly Report* 2010;3:638-42.
34. Cherry JD. Adenoviral infections. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998:1666-84.
35. White GB, Stancliffe D. Letter: Viruses and gastroenteritis. *Lancet* 1975;2:703.
36. 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.
37. Lee J, Choi EH, Lee HJ. Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991-2007). *J Med Virol* 2010;82:624-31.
38. 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* 2001;7:719-24.
39. 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.
40. Kim CK, Choi J, Callaway Z, Kim HB, Chung JY, Koh YY, Shin BM. Clinical and epidemiological comparison of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in Seoul, Korea, 2003-2008. *J Korean Med Sci* 2010;25:342-7.
41. 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* 2005;102:12891-6.
42. Sung JY, Lee HJ, Eun BW, Kim SH, Lee SY, Lee JY, Park KU, Choi EH. Role of human coronavirus NL63 in hospitalized children with croup. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:822-6.
43. Han TH, Chung JY, Kim SW, Hwang ES. Human Coronavirus-NL63 infections in Korean children, 2004-2006. *J Clin Virol* 2007;38:27-31.
44. Choi JH, Paik JY, Choi EH, Lee HJ. Epidemiologic characteristics of human bocavirus-associated respiratory infection in children. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2011;18:61-7.
45. Fox JP, Cooney MK, Hall CE, Foy HM. Rhinoviruses in Seattle families, 1975-1979. *Am J Epidemiol* 1985;122:830-46.
46. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Rönkä M, Eskola J, Saikku P, Ruuskanen O. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-8.
47. Yang F, Ren L, Xiong Z, Li J, Xiao Y, Zhao R, He Y, Bu G, Zhou S, Wang J, Qi J. Enterovirus 71 outbreak in the People's Republic of China in 2008. *J Clin Microbiol* 2009;47:2351-2.
48. Ryu WS, Kang B, Hong J, Hwang S, Kim J, Cheon DS. Clinical and etiological characteristics of enterovirus 71-related diseases during a recent 2-year period in Korea. *J Clin Microbiol* 2010;48:2490-4.
49. Kim NJ, Sung JK, Lee SW, Lee KT, Lee SM, Kim SH, Lee BS, Kim JH, Yu JH, Lee HY. An outbreak of hepatitis A in Taejeon city. *Korean J Gastroenterol* 1999;34:205-12.
50. Lee H, Cho HK, Kim JH, Kim KH. Seroepidemiology of hepatitis A in Korea: changes over the past 30 years. *J Korean Med Sci* 2011;26:791-6.
51. Hong WS, Kim CY. Seroepidemiology of type A and type B hepatitis in Seoul area. *Korean J Intern Med* 1982;25:19-26.
52. Lim DS, Cho KH, Kim HC. Seroepidemiological study of anti-HAV antibody in Cheon-Buk province in 1989. *Korean J Intern Med* 1992;43:57-65.
53. Sohn YM, Rho HO, Park MS, Park JH, Choi BY, Ki M, Jang WI. The changing epidemiology of hepatitis A in children and the consideration of active immunization in Korea. *Yonsei Med J* 2000;41:34-9.
54. Kwon YO, Choi IJ, Jung JW, Park JH. An epidemiologic study on the sero-positive rate of hepatitis A virus among a selected group of children and adults in Busan. *Korean J Pediatr* 2007;50:262-7.
55. Moon HW, Cho JH, Hur M, Yun YM, Choe WH, Kwon SY, Lee CH. Laboratory characteristics of recent hepatitis A in Korea: ongoing epidemiological shift. *World J Gastroenterol* 2010;16:1115-8.
56. Choe YH, Seo JK, Yun JH, Lee HS. Recent changes in prevalence of hepatitis B viral markers in preschool children in Seoul, 1995. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:1254-9.
57. Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2009;15 (Suppl 6):S13-S24.