

부산지역 급성 호흡기 증상으로 외래 방문한 환자의 바이러스 원인과 역학: 2007-2008년

부산성모병원 소아청소년과, 부산보건환경연구원*

정진우 · 황윤하 · 조경순* · 정명주* · 민상기* · 김성준* · 정우식

Viral Etiology and Epidemiology of Outpatients with Acute Respiratory Illnesses in Busan: 2007-2008

Jin Woo Jeong, M.D., Youn Ha Hwang, M.D., Kyung Soon Cho, P.D.*, Myung Ju Jung*
Sang Kee Min*, Seong Joon Kim*, and Woo Sik Chung, M.D.

Department of Pediatrics, Busan St. Mary's Medical Center, Busan, Korea
Busan Metropolitan City Institute of Health & Environment*, Busan, Korea

Purpose : The purpose of this study is to identify the viral etiology of acute respiratory illnesses and to determine epidemiology in outpatients in Busan, Korea.

Methods : We collected nasal wash samples from 990 patients who visited the hospital for acute respiratory illnesses between January 2007 and December 2008. Extracted DNA or RNA from specimens was used for viral detection by an RT-PCR method.

Results : Of a total of 990 samples, viruses were detected in 351 cases (35.5%). The ratio of male to female was 1.6:1 and 93.7% were less than 5 years old. Rhinovirus was detected year-round in 202 cases (57.5%), respiratory syncytial virus from October to March in 57 cases (16.2%), adenovirus year-round in 37 cases (10.5%), influenza virus from December to April in 21 cases (6%), bocavirus from January to August in 15 cases (4.3%), parainfluenza virus from April to July in 9 cases (2.6%), coronavirus from January to July in 7 cases (2%), and enterovirus from June to September in 3 cases (0.9%).

Conclusion : We identified the etiology and epidemiology of viruses that caused the acute respiratory diseases that were prevalent in Busan, 2007-2008. Further surveillance will be necessary. (*Korean J Pediatr Infect Dis* 2010;17:130-136)

Key Words : Acute viral respiratory infection, Respiratory syncytial virus, Parainfluenza virus, Influenza virus, Adenovirus, Enterovirus, Coronavirus, Bocavirus, Busan

서 론

급성호흡기 감염증은 소아청소년과 외래를 방문하는 가장 흔한 질환 중의 하나이다. 급성 호흡기 감염의 원인은 세균, mycoplasma, chlamydia, 바이러스 등으로 이

중 바이러스가 대부분을 차지하고 있다. 급성 바이러스 성 호흡기 감염의 원인으로는 rhinovirus (hRV), respiratory syncytial virus (RSV), influenza virus (INF), parainfluenza virus (PIV), adenovirus (ADV), bocavirus (hBoV), coronavirus (hCoV), enterovirus (EV) 등이 있다. 근래 들어 human metapneumovirus (HMPV) 혹은 hBoV와 같은 새로운 바이러스들이 발견되어 연구되고 있으며, 아직 상당수 정확한 감염 원인이 알려지지 않은 다른 병원체가 존재할 수 있다는 가능성도 충분히

접수 : 2010년 9월 15일, 수정 : 2010년 10월 19일
승인 : 2010년 10월 19일
교신저자: 정우식, 부산성모병원 소아청소년과
Tel: 051-933-7531, Fax: 051-936-7531
E-mail: chungws@pednet.co.kr

있다^{1, 2)}. 따라서, 급성호흡기 감염 원인의 대부분을 차지하는 바이러스의 역학적 변화를 감시하는 것은 매우 중요하다.

이에 저자들은 부산보건환경연구원 및 질병관리본부와 연계하여 2007-2008년 2년간 부산지역 호흡기 바이러스의 역학적 변동에 대하여 연구하여 그 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 1월부터 2008년 12월까지 2년 동안 매주 화요일 오전에 부산시 남구의 부산성모병원, 동구의 일신기독병원, 해운대구의 센텀일신소아청소년과의원에 발열과 급성 호흡기 증상으로 소아청소년과 외래에 첫 내원한 0-18세 환자 990명을 대상으로 하였다.

2. 방법

검체 채취는 비강 세척법(nasal wash)으로, 대상 환자의 비강에 생리식염수 스프레이를 분사한 후 30초-1분이 지난 다음에 소독된 흡입 기구를 이용하여 비강 내 분비물을 흡인하였다. 단, 환자의 분비물이 많은 경우 생리식염수를 사용하지 않았다. 검체는 양쪽 비강에서 채취되었으며, 검체용기를 밀봉한 뒤 바로 4℃ 냉장 보관하였다.

그러나 1회 채취로 검체량이 부족할 경우에는 생리식

염수를 1회씩 더 분사한 후 채취하였으며, 그럼에도 불구하고 검체량이 부족할 경우 검체 대상에서 제외시켰다.

검체 수거는 매주 화요일 오후에 실시되었고, 즉시 검사실로 전달된 검체는 QIAamp Viral RNA Kit (QIAGEN GmbH, Germany)를 이용하여 RNA를 추출한 후 역전사중합효소연쇄반응(RT-PCR)을 실시하였다³⁾. 대상 바이러스는 hRV, RSV, INF, hBoV, PIV, EV 이었다. ADV와 hCoV는 DNA 추출 후 PCR을 시행하였다. 증폭된 PCR 산물은 1.5% agarose gel (0.5× TAE buffer)에서 전기 영동하여 확인하였다.

결 과

1. 대상군의 특징

37.3℃ 이상 발열이 있는 환자들 중에서, 기침, 오한, 콧물, 코막힘, 후비루, 호흡곤란, 가래, 인후통, 인후발적, 편도비대, 선목소리, 이통, 이루, 천명음, 눈꼽, 동통 등 호흡기 증상을 호소하는 환자 990명을 대상으로 하였다. 남녀 비는 남아 592명, 여아 398명으로 1.49대 1이었으며, 연령 평균값은 2.3세이었다.

2. 바이러스 검출 결과

전체 대상 990명 중 351건(35.5%)에서 바이러스가 검출되었으며, hRV가 202건(57.5%)로 가장 많았다. 그 다음으로 RSV, ADV, INF, hBoV, PIV, hCoV, EV 순서로 확인되었다(Table 1).

Table 1. Age Distribution of Virus Isolated from Patients with Respiratory Tract Infection in Busan, 2007-2008

Age, y	No. of isolated virus (% of total detected virus)								
	hRV	RSV	ADV	INF	hBoV	PIV	hCoV	EV	Total
0-1	82 (23.4)	35 (10.0)	8 (2.3)	9 (2.6)	9 (2.6)	6 (1.7)	3 (0.9)	1 (0.3)	153 (43.6)
2-5	109 (31.0)	18 (5.1)	25 (7.1)	9 (2.6)	6 (1.7)	3 (0.9)	4 (1.1)	2 (0.6)	176 (50.1)
6-9	8 (2.3)	4 (1.1)	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0	0	17 (4.8)
10-18	3 (0.9)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	5 (1.4)
Total	202 (57.5)	57 (16.2)	37 (10.5)	21 (6.0)	15 (4.3)	9 (2.6)	7 (2.0)	3 (0.9)	351

Abbreviations : ADV, adenovirus; RSV, respiratory syncytial virus; INF, influenza virus; EV, enterovirus; PIV, parainfluenza virus; hRV, Human rhinovirus; hBoV, Human bocavirus; hCoV, Human coronavirus

3. 성별, 연령별 바이러스 검출률

검출된 351건 중에서 남자는 214건, 여자는 137건 검출되어 남녀 비는 1.56대 1 이었으나, 각 성별 바이러스 검출률은 남아 36.1%, 여아 34.4% 1.05대 1의 비율로 유사하였다.

0-18세 대상군의 연령별 분포는 2세 이상 5세 이하가 534명(53.9%), 0세 이상 1세 이하 360명(36.4%), 6세 이상 9세 이하 75명(7.6%), 10세 이상 18세 이하 21명(2.1%) 순이었다.

연령별 검출률은 검출된 351명 중에서, 2-5세에서 176명(50.1%)으로 가장 높았고, 0-1세에서 두 번째로 높았으며, 6-9세, 10-18세 순서로 나타났다(Table 1).

4. 월별 바이러스 검출률

연도별 바이러스 검출률은 2007년 총 413건 중 145건(35.1%), 2008년 총 577건 중 206건(35.7%)이었다. 검체수가 제일 많았던 시기는 2008년 12월이었고, 제일 적었던 시기는 2007년 8월이었다. 검출 건수가 제일 많았던 시기는 2008년 11월이었고, 2007년 9월에는 0건이었다. 월별 검체수는 2008년 1월(83.3%)이 제일 높았고, 2007년 9월(0%)이 제일 낮았다(Fig. 1).

hRV와 ADV는 연중 나타났으며, RSV는 10월부터 3월 즉, 겨울철에 호발 하였으나 2007, 2008년 두해 모

두 5월에도 검출되었다. INF는 12월부터 4월, hBoV는 1월부터 8월, PIV는 4월부터 7월 및 12월, hCoV는 1월부터 7월, EV는 6, 7, 9월에 검출되었다(Fig. 2).

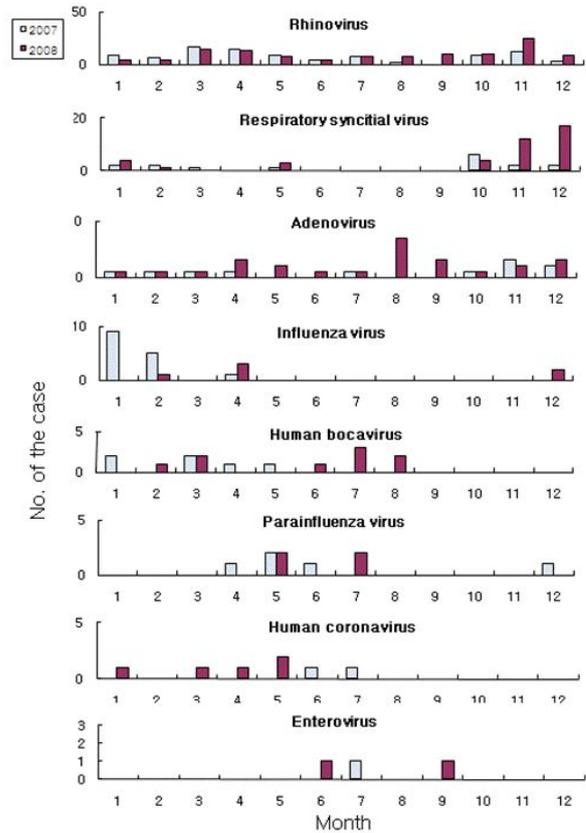


Fig. 2. Monthly distribution of respiratory viruses in Busan, 2007-2008.

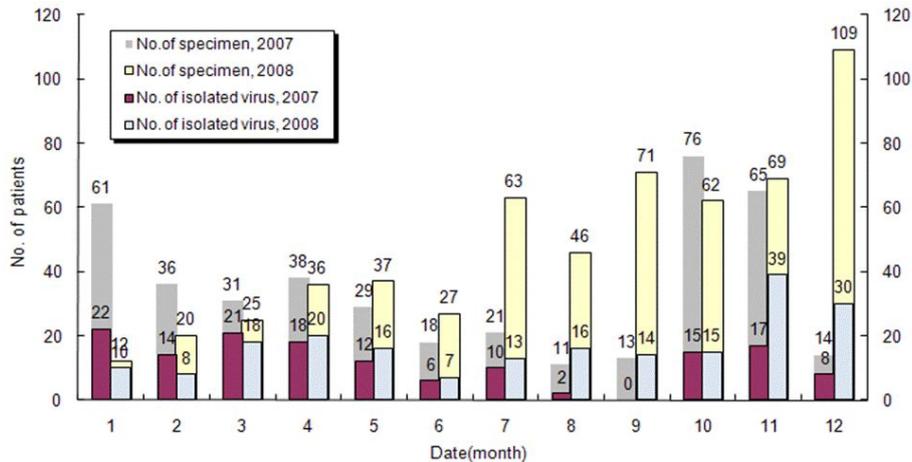


Fig. 1. Monthly distribution of acute respiratory virus during 2007-2008.

고 찰

본 연구는 발열을 동반한 급성호흡기 감염증상으로 부산지역의 1, 2차 의료기관 3개소의 소아청소년과 외래를 방문한 환자를 대상으로 원인 바이러스를 확인하고자 하였다.

급성호흡기 감염 원인은 바이러스, 세균 및 기타 미생물 등으로 다양하다. 이중 바이러스가 가장 흔한 원인이며, 바이러스의 종류, 숙주의 나이, 성별, 감염의 과거력, 동반 질환 및 영양 상태에 따라 다양한 임상 증상을 나타낸다. 대부분 경한 임상경과를 나타내나 반복된 호흡기 감염증은 급성 하기도 감염을 일으킬 수 있으며 정확한 빈도는 알 수 없으나, 전 세계적으로 매년 4백만 명 이상의 소아가 급성 하기도 감염증으로 사망하는 것으로 추정된다⁴⁻⁶⁾. 많은 연구가 시행되었으며, 최근에는 HMPV나 hBoV 등 새로운 바이러스들이 소아호흡기 감염증의 원인 바이러스로 알려지고 있다⁷⁻⁹⁾.

1, 2차 의료기관의 소아청소년과 외래를 방문하는 환아들은 대부분 발열, 기침, 콧물 등의 경미한 증상을 주소로 내원한다. 따라서 연령 및 계절양상에 따른 원인균 특히 바이러스에 대한 역학을 숙지하는 것은 매우 중요하다. 본 연구에서는 가장 흔한 원인 바이러스가 hRV임을 확인하였고, 내원하는 가장 많은 연령대는 2-5세이나, 호흡기 바이러스 검출률은 0-1세에서 가장 많았음을 확인하였다.

본 연구의 검체채취 방법은 비강 세척법¹⁰⁾이었으며, 바이러스 검출률은 35.5%였다. 비인두 면봉법으로 시행된 다른 연구에서는 바이러스 검출률이 3.0%이었던 것에 비하면 높다¹¹⁾. 비인두 흡인법으로 시행된 다른 연구와 비교해보면, 국외 보고에서 36.6% 및 54%이었던 것에 비해 낮은 분리율이나, 또다른 보고에서 27%이었던 것에 비해서는 높은 것임을 알 수 있다¹²⁻¹⁴⁾. 급성호흡기 감염증의 검사를 목적으로 검체를 채취하는 방법은 비인두 면봉법에 비해 비인두 흡인법이 검출률을 높일 수 있는 방법이겠지만¹⁵⁾, 본 연구 결과처럼 비강 세척법 역시

좋은 검출률을 보일 수 있을 것으로 생각된다.

성별 바이러스 검출률은 남녀비 1.05대 1로 유사하였고, 연령별 바이러스 검출률은 검출된 351건 중 2-5세에서 가장 높았고, 0-1세는 두 번째로 높았으며, 실제 검출률이 6세부터는 그 이전 연령에 비해 매우 큰 차이를 보인다(Table 1). 국내외 보고 중 성별, 연령별 바이러스 검출률에서 본 연구결과와 차이를 보이는 보고들이 있었는데, 그 중 한 보고에 따르면, 1세 미만의 영아가 전체 67%를 차지하며, 남녀비가 1.7대 1로 남아에서 높았다고 한다¹⁶⁻¹⁸⁾.

이러한 차이의 원인으로 첫째, 표본 추출 시 무작위 선정으로 인하여 발생한 성별 및 연령 불균형, 둘째, 검체 채취 시 충분한 검체를 채취하지 못하여 검사에서 제외시켰던 많은 표본들의 연령 및 성별을 고려하지 못한 점, 셋째, 6세 이상의 환아 군은 학업문제로 주로 오후에 외래를 방문하는 경우가 많다는 점 등을 생각해 볼 수 있다.

본 연구에서 2007년과 2008년 검체 수는 2008년보다 2007년이 적었지만, 총 바이러스 검출률은 비슷하였다. 이는 발열 등의 호흡기 증상으로 외래를 방문하는 환아 10명중 평균 3-4명은 급성호흡기 바이러스가 원인임을 나타낸다.

본 연구에서 각 바이러스별 역학은 다음과 같다.

hRV는 성인과 어린 소아에서 감기의 가장 흔한 원인이다. hRV는 혈청학적으로 101개로 동정되며, 한 시기에 한 사회 내에서 여러 종류가 존재할 수 있다. 온대 기후에서 감염은 연중 발생하나 4-5월과 9월에 많이 발생하며, 열대지방에서는 우기에 많이 발생한다¹⁹⁾. 본 연구에서도 hRV가 가장 흔한 원인 바이러스로 나타났으며, 연중 발생하였으며 2008년 11월에 상대적으로 높은 검출률을 나타내었다(Fig. 2).

RSV는 온대지방에서는 매년 겨울에 발생하여 4-5개월간 지속되며 필리핀 등지에서는 우기에 유행한다²⁰⁾. 미국의 질병관리센터(CDC)의 보고에 따르면 1998년에서 1999년까지는 11월에서 4월까지 지속되었으며, 1999년 늦가을부터 2000년 봄까지 2-5개월간 지속되었다²¹⁾. 국내에서는 늦은 가을에서 늦은 겨울까지 가장 높은

비율로 나타난다고 보고된 바가 있다¹⁶⁾. 본 연구에서는 2007년과 2008년 모두 6월부터 9월까지 분리를 보지 않았으며 10월부터 3월까지 및 5월에 분리되었다(Fig. 2). 본 연구가 진행 중이던 2007년 가을에 부산지역 한 산부인과 병원 신생아실에서 독감증상과 폐렴증상의 신생아들이 증가하여 인근 종합병원 신생아 집중치료실로 옮기는 등 신생아실을 비우고 다른 병실로 옮겨놓고 소독을 하는 등 소동이 일어난 사례가 있었는데 의사, 간호사, 신생아들의 호흡기 검체를 채취하여 실험한 결과 20건 검체에서 3건의 신생아들에게 RSV A type이 규명되었다. 본 연구에서도 2007년 10월에 그해 가장 높은 분리를 나타내었기에, 2007년 가을에는 RSV가 유행이었음을 알 수 있다.

ADV는 생후 6개월에서 5세 사이에 호발 하는 것으로 알려져 있으며 계절적 발생 분포는 연중 산발적으로 발생하고, 온대 지방에서는 봄, 초여름, 겨울에 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서 2-5세에서 호발하였으며, 2007년 5, 6, 8, 9월을 제외한 연중 나타났다. 특징적으로 2008년 8월에 상대적으로 높은 검출률이 나타났다(Fig. 2).

INF는 항원에 따라 A, B와 C형으로 분류되며 혈청형은 hemagglutinin (HA)과 neuraminidase에 의해 결정된다. 국내외 연구 결과에 따르면 INF는 겨울 및 봄에 유행하는 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서도 두 해 모두 겨울부터 봄까지 나타났다(Fig. 2). 주목할 점은 INF와 RSV의 유행 시기가 유사하다는 것이며, RSV가 연중 검출되기도 하지만 INF 유행 시기에 더욱 많이 유행하는 것이 아닐까 하는 추측을 해 볼 수 있을 듯하다. 이는 단순히 두 바이러스의 유행 시기가 비슷하며, RSV 유행 시기 이후에 INF 유행이 뒤따르기 때문에 나타나는 결과일 수도 있지만, 두 바이러스 간의 co-infection 가능성도 배제할 수 없을 듯하다. 이 부분에 대하여 연구해 볼 필요가 있다.

hBoV는 국외에서는 연중 발견된다는 보고가 있었고²²⁾, 국내에서는 5월부터 7월에 가장 많았다는 연구결과가 있었다²³⁾. 부산에서는 2006년 12월에 첫 분리가 보

고되었다¹¹⁾. 본 연구에서는 2년간 15건(4.3%)이 검출되었고, 2007년에는 1, 3, 4, 5월에, 2008년에는 2, 3, 6, 7, 8월 즉 가을을 제외한 연중 나타났다, 가장 많이 나타난 시기는 2008년 7월이었다(Fig. 2). hBoV는 다른 호흡기 바이러스와 동시감염을 잘 일으키는 것으로 알려져 있으며²⁴⁾, 동시감염률이 40%로 다른 호흡기 바이러스들과 함께 검출되는 일이 많다는 보고도 있다^{25, 26)}. 본 연구에서는 hBoV의 동시감염에 대해서는 연구되지 않아서 동시감염 여부를 확인하지 못하였다.

PIV는 1-4형에서 인간에게 질병을 유발하며, 3세 이전에 1-3형에 이환되는 경우가 많다. 국내에서 발표된 소아를 대상으로 한 연구에서는 가을과 겨울, 늦봄부터 여름까지, 매년 5월 전후 등 그 유행시기가 다양하였으나 본 연구에서는 매년 5월과 늦봄부터 여름까지 나타났으며, 가을에는 한 건도 검출되지 않았다(Fig. 2).

hCoV는 경한 상기도 감염에서부터 치명적인 하기도 감염에 이르기까지 다양한 호흡기 질환을 일으키며 크룹의 한 원인이다. 연중 분리되나, 대개 겨울에서 초봄 사이에 잘 나타나는 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서는 hCoV 229E형, OC43형 모두 확인되었고, 2007년에는 6월과 7월에 나타났고, 2008년에는 1, 3, 4, 5에 나타났다(Fig. 2).

EV는 온대 지역의 경우 더운 계절, 특히 여름 및 가을에 주로 감염을 일으키며, Nelson 등²⁷⁾도 6월과 10월 사이에 80% 이상이 발생한다고 보고하였다. 본 연구에서는 2007년에는 7월, 2008년에는 6월과 9월에 나타났다(Fig. 2).

결론적으로 부산에서 발열을 동반한 급성 호흡기 증상으로 소아청소년과 외래를 방문하는 환자들의 가장 흔한 원인 바이러스는 hRV이며, 8가지 바이러스 모두 통상적인 역학과 유사한 양상을 보였다. 향후 이러한 급성호흡기 감염증의 원인 바이러스에 대하여 지속적인 역학 조사를 통하여 지역별, 계절별 변화 및 새로운 바이러스 출현에 대하여 끊임없는 감시가 필요하다.

본 연구에서는 검출된 바이러스별 진단명에 대한 조사를 실시하지 못하였다. 이는 검체 채취 대상 병원이 부산

되어 있었고, 외래 환자를 대상으로 검사하였기 때문에 추적관찰에 어려움이 있었기 때문이다. 따라서 검사기관 및 검사자, 특히 환자 보호자의 협조 하에 이러한 점을 보완하여 검출된 바이러스별 진단명에 대한 조사가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적: 부산에서 급성호흡기 증상으로 외래 방문한 환자를 대상으로 원인 바이러스 및 역학을 연구하고자 하였다.

방 법: 2007년 1월부터 2008년 12월까지 3개 병원 소아청소년과 외래에 급성 호흡기 증상을 주소로 내원한 990명을 대상으로, 비강 세척법으로 검체를 채취하여 역전사중합효소연쇄반응을 시행하였다.

결 과: 총 검체 990건 중 351건(35.5%)이 검출되었으며, 남녀 비는 1.6대 1이었고, 5세 이하가 93.7%였다. hRV가 가장 흔한 원인으로 연중 202건(57.5%), 그 다음으로는 RSV로 10월부터 3월까지 57건(16.2%), ADV는 연중 37건(10.5%), INF는 12월부터 4월까지 21건(6%), hBoV는 1월부터 8월까지 15건(4.3%), PIV는 4월부터 7월까지 9건(2.6%), hCoV는 1월부터 7월까지 7건(2%), EV는 6월부터 9월에 3건(0.9%) 검출되었다.

결 론: 본 연구는 부산의 소아급성호흡기 질환을 예방하고 치료하는데 도움이 되고자 하며, 앞으로도 원인 바이러스에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

References

- 1) Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986; 108:635-46.
- 2) Han MY, Lee BL, Seo WH, Ahn SH, Kim SJ, Hwang SJ, et al. 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(Korea)* 2005;15:150-9.
- 3) Chun JK, Lee JH, Kim HS, Cheong HM, Kim KS, Kang C, et al. Establishing a surveillance in Korean infants and young children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:841-4.
- 4) Ray CG, Holberg CJ, Minnich LL, Shehab ZM, Wright AL, Taussing LM. Acute lower respiratory illnesses during the first three years of life: potential roles for various etiologic agents. The Group Health Medical Associates. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:10-4.
- 5) Acute respiratory infections in under-fives: 15 million deaths a year. *Lancet* 1985;2:699-701.
- 6) Berman S, McIntosh K. Selective primary health care: strategies for control of disease in the developing world. XXI. Acute respiratory infections. *Rev infect Dis* 1985; 7:674-91.
- 7) Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 2006;43:283-8.
- 8) Cho JI, Choi HC, Kim JD, Cho JH. The clinical study of the lower respiratory tract infections by respiratory syncytial virus on children under 2 year of age. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2000;7:193-200.
- 9) Yeom HH, 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.
- 10) Lee WM, Grindle K, Pappas T, Marshall DJ, Moser MJ, Beaty EL, et al. High-throughput flow cytometry system for large-scale comprehensive detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2007;45:2626-34.
- 11) Kang YH, Lee DJ, Cho KS, Chung WS. Epidemiology of acute viral respiratory tract infections in Busan (2004-2006). *Korean J Pediatr Infect Dis* 2007;14:179-87.
- 12) Hazlett DT, Bell TM, Tukei PM, Ademba GR, Ochieng WO, Magana JM, et al. Viral etiology and epidemiology of acute respiratory infections in children in Nairobi, Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 1988;39:632-40.
- 13) Stralioetto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha ML, Nestor SM. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35:283-91.
- 14) 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* 2003;10: 102-13.
- 15) Meerhoff TJ, Houben ML, Coenjaerts FE, Kimpen JL, Hofland RW, Schellevis F, et al. Detection of multiple respiratory pathogens during primary respiratory infection: nasal swab versus nasopharyngeal aspirate using

- real-time polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:365-71.
- 16) Han MY, Lee BL, SW H, Ahn SH, Kim SJ, Hwang SJ, et al. 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 (Korea)* 2005;15:150-9.
 - 17) Staat MA. Respiratory syncytial virus infections in children. *Semin Respir Infect* 2002;17:15-20.
 - 18) 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.
 - 19) McIntosh K. Rhinoviruses. In : Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007: 1395-6.
 - 20) Ruutu P, Halonen P, Meurman O, Torres C, Paladin F, Yamaoka K, et al. Viral lower respiratory tract infections in Filipino children. *J Infect Dis* 1990;161:175-9.
 - 21) 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.
 - 22) Bastin N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y. Human Bocavirus Infection, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006;12: 848-50.
 - 23) 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.
 - 24) Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell SF et al. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis* 2007;195: 1038-45.
 - 25) Kahn J. Human bocavirus: clinical significance and implications. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:62-6.
 - 26) Brieu N, Guyon G, Rodière M, Segondy M, Foulongne V. Human bocavirus infection in children with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:969-73.
 - 27) Nelson D, Hiemstra H, Minor T, D'Alessio D. Non-polio enterovirus activity in Wisconsin based on a 20-year experience in a diagnostic virology laboratory. *Am J Epidemiol* 1979;109:352-61.