

# 호흡기 바이러스 단일감염과 중복감염의 임상적 차이: 2014년 단일기관 연구

우열륜,<sup>1</sup> 김현진,<sup>1</sup> 김민섭,<sup>1</sup> 고효정,<sup>1</sup> 이성규,<sup>2</sup> 안연화<sup>1</sup>

분당제생병원 <sup>1</sup>소아청소년과, <sup>2</sup>진단검사의학과

## Clinical difference between single infection and coinfection with respiratory virus: The 2014 single-center study

Yeon Ryoong Woo,<sup>1</sup> Hyun Jin Kim,<sup>1</sup> Min Sub Kim,<sup>1</sup> Hyo Jung Koh,<sup>1</sup> Seong Gyu Lee,<sup>2</sup> Yeon Hwa Ahn<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Pediatrics and <sup>2</sup>Laboratory Medicine, Bundang Jeseang Hospital, Seongnam, Korea

**Purpose:** We investigated the clinical difference between single infection and coinfection with respiratory virus in hospitalized children with acute respiratory tract infections.

**Methods:** We reviewed 727 patients who were admitted with the diagnosis of acute respiratory infection at the Department of Pediatrics, Bundang Jeseang Hospital between January and December of 2014. Diagnoses were made using the multiplex reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) assay targeting 16 viruses in nasopharyngeal swabs. Subjects were classified as the single virus infection and coinfection groups.

**Results:** A total of 439 patients were enrolled; 359 (77.2%) under 24 months. Single virus was detected in 279 (63.6%). Coinfection with multiple virus was detected in 160 (36.4%): 126 (28.7%) with 2 viruses, 30 (6.8%), and 4 (0.9%) with 3 to 4 viruses. Viral coinfection was detected in 28 samples (17.5%), with respiratory syncytial virus (RSV) A and rhinovirus being the most dominating combination. There were no clinical differences between the single infection and coinfection groups, except sputum and the frequency of high RSV load. Sputum was significantly more frequent in the coinfection group ( $P=0.043$ ), and the frequency of high RSV load was significantly higher in the single infection group ( $P=0.029$ ). Disease severity (high fever, the duration of fever  $\geq 5$  days), and the length of hospital stay  $\geq 5$  days, O<sub>2</sub> therapy) did not differ significantly between both groups. RSV was a frequent virus of single infection during winter. Coinfection was most common in winter.

**Conclusion:** There were no clinical differences between single infection and coinfection, except sputum and the frequency of high RSV load. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:360-368)

**Keywords:** Respiratory tract infections, Coinfection, Multiplex polymerase chain reaction

## 서 론

소아의 급성 호흡기 감염은 50%~90% 바이러스에 의해 발생하며,<sup>1</sup> 과거보다 백신의 보급과 위생환경이 좋아짐에 따라 세균 감염의 빈도가 줄면서 더욱 주된 원인이 되고 있다. 소수에서는 중한 임상 경과를 겪는데, 이에 따라 원인 바이러스의 규명이 더욱 필요하게 되었다.

과거의 호흡기 바이러스의 진단은 혈청학적 항원검사, 바이러스 배양법, 면역 형광 항체법을 이용하였는데, 검사 결과의 시간이 오

래 걸리고 민감도가 떨어지는 단점을 가지고 있었다. 진단검사법의 발전으로 역전사 중합효소 연쇄반응검사법이 개발되어 민감도의 향상과 함께 검출 빈도를 높일 수 있게 되었으며, 과거에 규명되지 않았던 새로운 바이러스 종을 확인할 수 있고, 빠르게 결과를 확인할 수 있게 되었으며<sup>2</sup> 바이러스의 정량적 분석 또한 가능하다.<sup>3</sup>

특히 한 번에 여러 바이러스를 검출할 수 있는 다중 역전사 중합효소 연쇄반응검사법의 도입으로 다양한 바이러스의 종류와 아형을 알아낼 수 있었고, 이로 인해 호흡기 바이러스의 중복감염도 알 수 있게 되었다.<sup>4</sup>

Correspondence to: Yeon Hwa Ahn <http://orcid.org/0000-0003-3504-7346>  
Department of Pediatrics, Daejin Medical Center, Bundang Jeseang Hospital, 20 Seohyeon-ro 180beon-gil,  
Bundang-gu, Seongnam 13590, Korea  
Tel: +82-31-779-0273, Fax: +82-31-779-0894, E-mail: sy1130@dmc.or.kr  
Received: April 14, 2016 Revised: July 11, 2016 Accepted: July 16, 2016

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative  
Commons Attribution Non-Commercial License  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

호흡기 바이러스의 종류, 아형, 바이러스양에 따라 임상 중증도가 다르게 나타나는데,<sup>5,6</sup> 바이러스 간의 중복감염도 중증도에 영향을 미치고 단일감염보다 심한 경과를 보인다고 보고가 있었다.<sup>7</sup> 반면, 중복감염이 중증도와 연관성이 없고 단일감염과 비슷한 경과를 보인다는 보고도 있다.<sup>8</sup> 이처럼 호흡기 바이러스의 중복감염이 질환의 중증도에 미치는 영향은 불분명한데, 중복감염에 관한 국내 연구가 적은 실정이다.

그동안 국내에서 다중 역전사 중합효소 연쇄반응검사를 이용하여 검출된 호흡기 바이러스의 중복감염 분석에 대한 보고가 없었다.

그래서 저자들은 최근 1년간 급성 호흡기 감염으로 입원한 소아 중 호흡기 바이러스검사를 시행한 환자를 대상으로 호흡기 바이러스 단일감염과 중복감염의 임상적 차이를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2014년 1월부터 12월까지 분당제생병원 소아청소년과에 급성 호흡기 감염으로 입원한 환자 중 호흡기 바이러스검사를 시행한 727명을 선정하여 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 이 중 호흡기 바이러스검사에서 양성 결과를 보인 환자는 567명이었고, 신생아, 미숙아, 신장 질환, 신경 근육 질환의 기저질환이 있는 환자, 혈액 배양과 항마이코플라스마항체(IgM)가 양성인 환자, 흉부 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)에서 폐 농양이 진단된 세균성 폐렴이 의심되는 환자 128명을 제외하고 총 439명을 선정하였다.

### 2. 방법

대상 환자는 입원 12시간 이내 비인두 분비물을 채취하였고 다중 역전사 중합효소 연쇄반응검사(multiplex reverse transcriptase polymerase chain reaction, multiplex)키트인 The Anyplex II RV16 Detection kit (Seegen Inc., Seoul, Korea)를 이용하여 respiratory syncytial virus type A, B, rhinovirus A/B/C, coronavirus OC34, NL63, 229E, adenovirus, metapneumovirus, bocavirus, enterovirus, influenza virus type A, B, parainfluenza virus types 1-4의 타겟 핵산을 동시에 증폭하여 9종 호흡기 바이러스와 아형을 포함한 16종 바이러스를 검출하였다. 검사 결과에서 1+는  $10^2$  copies/reaction 이하, 2+는  $10^2$ - $10^5$  copies/reaction, 3+는  $10^5$  copies/reaction 이상으로 정의하였다.

대상 환자의 진료 기록지를 기초로 하여 성별, 연령, 임상 증상, 진찰 소견, 흉부 방사선 사진, 임상 진단명, 호흡기 바이러스 종류, 아형, 빈도 및 바이러스양, 검출된 월 등을 조사하였으며, 중증도는 39°C 이상의 발열, 5일 이상의 발열 기간, 5일 이상의 입원 기간, 산

소 치료의 항목으로 단일감염군과 중복감염군 간의 임상적 특징과 중증도를 비교하였다. 발열은 액와체온으로 38°C 이상으로 정의하였다. 연령에 따른 정상 호흡 수를 고려하여 입원 시 호흡 수가 1-12개월은 분당 55회 이상, 13-36개월은 분당 30회 이상, 37-72개월은 분당 25회 이상, 73개월 이상은 분당 22회 이상을 빈호흡으로 정의하였다.<sup>9</sup> 흉부 함몰은 시진상 흉골상, 늑골하, 늑간 함몰을 포함하였다.

모든 입원 환자에서 8시간마다 측정된 경피적 산소포화도 수치와 산소 치료 여부 결과를 수집하였다. 흉부 방사선 사진 소견은 영상의학과 전문의가 판독한 결과로 정상, 기관지 주변 침윤, 경화로 분류하였다. 세기관지염 진단명이 있는 환자 중 의무 기록에서 천명의 기록이 있고, 흉부 방사선 소견이 정상이거나 과팽창으로 보이는 경우 세기관지염으로 정의하였다. 기관지염 진단명이 있는 환자 중 수포음의 기록이 있고, 흉부 방사선 소견에서 폐침범이 없으면 기관지염으로, 폐렴 진단명이 있는 환자 중 흉부 방사선 소견에서 침윤 또는 경화가 동반되는 경우는 폐렴으로 정의하였다.<sup>10</sup> 크룹 진단명이 있는 환자 중 쉼 목소리 및 쉼대는 기침 증상이 있고 흡기 시 천음의 기록이 있는 경우는 크룹으로 정의하였다. 천식 악화 진단명이 있는 환자 중 호흡곤란, 천명, 가슴 답답함, 기침 중 한 가지 이상의 증상이 있고 상기 증상이 발생 한 과거력과 혈액검사 소견상 높은 혈청 총 IgE 수치, 폐기능검사상(기관지확장제를 이용한 폐기능검사, 메타콜린 유발 검사) 천식으로 진단받았던 환자에서 호흡기 바이러스 감염으로 인해 천식 증상이 이전보다 심해지거나 심한 악화의 기록이 있는 경우를 천식 악화로 정의하였다.<sup>11</sup> 비인두염 진단명이 있는 환자 중 재채기, 인후염, 기침, 코막힘, 오한, 두통 증상을 동반하고 점막, 림프 구조를 포함한 비인두 염증이 보이는 경우 비인두염으로 정의하였다.<sup>12</sup>

### 3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 단일감염과 중복감염군 사이의 비연속형 변수 비교는 chi-square test, 연속형 변수의 평균 비교는 Student *t*-test를 시행했다. 연속형 변수는 평균 ± 표준편차로 나타내었으며 *P*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 임상적 특징

전체 호흡기 바이러스 검출된 환자는 567명(77.9%)이었다. 대상 환자 총 439명 중 남자는 267명(60.8%), 여자는 172명(39.2%)으로 성비는 1.5:1이었다. 평균 연령은  $18.7 \pm 21.7$ 개월이며 연령 분포는 1세부터 16세 4개월을 보였다. 연령대별 분석으로 3개월 미만이 61명(13.9%), 4개월에서 12개월 미만은 138명(31.4%), 13개월에서 24

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the subjects (n = 439)

Characteristic	Value
Sex, male:female	267:172 (60.8:39.2)
Age (mo)	
Mean±SD	18.7±21.7
Range	1–197
Clinical symptoms	
Fever	374 (85.2)
Cough	420 (95.7)
Sputum	366 (83.4)
Rhinorrhea	231 (52.6)
Dyspnea	31 (7.1)
Physical examination	
Inspection	
Tachypnea*	128 (29.1)
Chest retraction	40 (9.1)
Auscultation	
Normal	82 (18.7)
Rhonchi	356 (81.1)
Rale	130 (29.6)
Wheezing	82 (18.7)
Stridor	16 (3.6)
Laboratory findings	
WBC (cells/mm <sup>3</sup> )	11,345±4,303
Neutrophil (%)	40.0±18.7
Lymphocyte (%)	48.0±19.0
Eosinophil (%)	1.4±2.3
Monocyte (%)	11.0±6.8
CRP (mg/dL)	1.6±2.7
Chest X-ray findings	
Normal	114 (26.0)
Perihilar and peribronchial infiltration	272 (62.0)
Consolidation	52 (11.8)
Diagnosis	
Pneumonia	242 (55.1)
Bronchiolitis	126 (28.7)
Bronchitis	34 (7.7)
Croup	26 (5.9)
Asthma exacerbation	4 (0.9)
Nasopharyngitis	7 (1.6)
Severity	
Fever ≥ 39°C	107 (24.4)
Duration of fever ≥ 5 days	210 (47.8)
Length of stay ≥ 5 days	207 (47.2)
O <sub>2</sub> therapy	27 (6.2)

Values are presented as number, mean ± standard deviation (SD), or number of cases (%).

WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein.

\*1–12 months, respiratory rate ≥ 55/min; 13–36 months, respiratory rate ≥ 30/min; 37–72 months, respiratory rate ≥ 25/min; ≥ 73 months, respiratory rate ≥ 22/min.

개월은 140명(31.9%), 25개월에서 60개월은 86명(19.6%), 61개월 이상은 14명(3.2%)이었다. 입원 당시 임상 증상은 기침이 420명(95.7%)으로 가장 많았고 발열, 가래, 콧물, 호흡곤란 순이었다. 시진상 빈호흡이 128명(29.1%), 흉부 함몰은 40명(9.1)의 빈도를 보였다. 청진 소견은 수포음이 356명(81.1%)으로 가장 흔했다. 흉부 방사선 사진에서 기관지 주변 침윤이 272명(62%)으로 가장 많았으며 경화성 병변은 52명(11.8%)이었다. 임상 진단은 폐렴과 세기관지염이 각각 242명(55.1%), 126명(28.7%)의 빈도를 보였고, 폐렴, 세기관지염, 기관지염, 크룹을 포함한 하기도 감염이 428명(97.5%)으로 하기도 감염이 주된 질환이었다. 그 외 천식 악화 4명(0.9%), 비인두염 7명(1.6%)이었다. 중증도 항목으로 39°C 이상의 발열은 107명(24.4%), 5일 이상의 발열과 5일 이상의 입원 기간은 각각 210명(47.8%), 207명(47.2%)이었다. 산소 치료는 27명(6.2%)이었다(Table 1). 연구에서 제외된 환자 중 신생아는 23명이었으며 남아는 12명(52.2%), 여아는 11명(47.8%)이었고 임상 진단은 폐렴이 14명으로 가장 많았다. 기저질환이 있는 환자는 뇌성마비 1명, 미숙아 1명, 윌름스 종양 1명으로 총 3명이었다. 항마이크로플라스마항체(IgM)가 양성인 환자는 101명이었으며 평균 연령은 42.1 ± 30.4개월로 전체 환자군의 평균 연령보다 높았다. 세균성 폐렴 3명은 흉부 전산화 단층촬영에서 폐 농양으로 진단 받았고 혈액 배양에서 양성이 나온 환자는 1명이었으며 임상 진단은 폐렴이었다(Table 2).

## 2. 단일감염군과 중복감염군에서 임상 양상과 검사 결과 비교

중복감염군은 160명(36.4%)이었고, 단일감염군의 남녀 비가 1.5:1, 중복감염군의 남녀 비가 1.7:1으로 두 군 모두 남아의 비율이 높았다(Table 3). 평균 연령은 단일감염군이 18.8 ± 23.2개월, 중복감염군이 18.6 ± 18.8개월이었다. 연령대별 빈도에서는 단일감염군

**Table 2.** Clinical characteristics of excluded subjects (n = 128)

Excluded subjects	Number	Male: female	Age (mo), mean ± SD	Diagnosis
Neonate	23	12:11	0	Pneumonia (n = 14) Bronchiolitis (n = 5) Bronchitis (n = 4)
Underlying disease	3	1:2	20.3 ± 34.4	Cerebral palsy (n = 1) Preterm baby (n = 1) Wilms tumor (n = 1)
Antimycoplasmal IgM antibody (+)	101	45:56	42.1 ± 30.4	Pneumonia (n = 74) Bronchiolitis (n = 9) Bronchitis (n = 8) Croup (n = 3) Asthma exacerbation (n = 2) Nasopharyngitis (n = 5)
Bacterial pneumonia	3	2:1	54.6 ± 28.4	Lung abscess (n = 3)
Blood culture (+)	1	1:0	31	Pneumonia (n = 1)

SD, standard deviation.

**Table 3.** Comparison of clinical characteristics between single and coinfection

Variable	Single infection (n=279)	Coinfection (n=160)	P-value
Male:female	166:113	101:59	0.454
Age (mo)	18.8±23.2	18.6±18.8	0.956
1-3	45 (16.1)	16 (10.0)	0.074
4-12	91 (32.6)	47 (29.8)	0.481
13-24	77 (27.6)	63 (39.4)	0.110
25-60	57 (20.4)	29 (18.1)	0.558
≥61	9 (3.2)	5 (3.1)	0.954
Clinical symptoms			
Fever	223 (83.5)	141 (88.1)	0.190
Cough	264 (94.6)	157 (98.1)	0.056
Sputum	225 (80.6)	141 (88.1)	0.043
Rhinorrhea	150 (53.8)	81 (50.6)	0.526
Dyspnea	21 (7.5)	10 (6.3)	0.615
Physical examination			
Inspection			
Tachypnea*	84 (30.1)	44 (27.5)	0.372
Chest retraction	30 (10.8)	10 (6.3)	0.119
Auscultation			
Normal	120 (43.0)	61 (38.1)	0.317
Rhonchi	159 (57.0)	99 (61.9)	0.317
Rale	87 (31.2)	43 (26.9)	0.341
Wheezing	48 (17.2)	34 (21.3)	0.295
Stridor	8 (2.9)	8 (5.0)	0.251
Laboratory findings			
WBC (cells/mm <sup>3</sup> )	11,300±4,444	11,423±4,060	0.774
Neutrophil (%)	39.9±49.1	40.4±18.1	0.778
Lymphocyte (%)	48.8±20.3	46.5±16.7	0.228
Eosinophil (%)	1.4±1.9	1.6±2.7	0.367
Monocyte (%)	10.5±7.3	11.8±5.7	0.062
CRP (mg/dL)	1.5±2.6	1.8±2.8	0.313
Chest X-ray			
Normal	77 (27.6)	38 (23.8)	0.377
Perihilar and peribronchial infiltration	169 (60.6)	103 (64.4)	0.430
Consolidation	33 (11.8)	19 (11.9)	0.988
Diagnosis			
Pneumonia	157 (56.3)	85 (53.1)	0.609
Bronchiolitis	77 (27.6)	49 (30.6)	0.500
Bronchitis	22 (7.9)	12 (7.5)	0.884
Croup	17 (6.1)	9 (5.6)	0.841
Asthma exacerbation	2 (0.7)	2 (1.3)	0.572
Nasopharyngitis	4 (1.4)	3 (1.9)	0.722
Common virus			
RSV	125 (44.8)	84 (52.5)	0.153
RV	52 (18.6)	86 (53.8)	
MPV	29 (10.4)	-	
AdV	-	54 (33.8)	
RSV	125 (44.8)	84 (52.5)	

**Table 3.** Continued

Variable	Single infection (n=279)	Coinfection (n=160)	P-value
RSV subtype			
Type A	113 (90.4)	76 (90.5)	0.177
Type B	12 (9.6)	8 (9.5)	0.735
RSV load			
1+	5 (12.0)	10 (11.9)	0.983
2+	15 (12.0)	16 (19.0)	0.160
3+	95 (76.0)	52 (61.9)	0.029

Values are presented as number, mean ± standard deviation, or number of cases (%). WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; RSV, respiratory syncytial virus; RV, rhinovirus; AdV, adenovirus; MPV, metapneumovirus.

\*1-12 months, respiratory rate ≥ 55/min; 13-36 months, respiratory rate ≥ 30/min; 37-72 months, respiratory rate ≥ 25/min; ≥ 73 months, respiratory rate ≥ 22/min.

에서 12개월 미만에서 91명(32.6%)으로 정점을 보였고, 중복감염 군에서 13개월과 24개월 사이의 연령에서 63명(39.4%)으로 정점을 보였으며, 61개월 이상에서는 두 군 모두 급격히 빈도가 감소하였다 (Table 3). 임상 증상은 두 군 모두 기침이 가장 흔한 증상이었고 가래 소견은 중복감염군에서 유의하게 높았다( $P=0.043$ ). 호흡기 세 포융합 바이러스는 단일감염군에서 124명(44.8%), 중복감염에서 84명(52.5%)으로 두 군에서 높은 검출 빈도를 보였다. 호흡기 세 포 융합 바이러스 아형은 A형이 두 군에서 각각 113명(90.4%), 76명 (90.5%)으로 우세하였다. 바이러스양은 3+ 검출 빈도가 두 군에서 모두 높았으며, 단일감염군의 빈도가 중복감염군보다 각각 95명 (76%), 52명(61.9%)으로 유의하게 높은 빈도를 보였다( $P=0.029$ ).

### 3. 단일감염군과 중복감염에서 중증도 비교

39°C 이상의 발열, 5일 이상의 발열 기간은 중복감염군에서 단 일감염군에 비해 더 높은 빈도를 보였고, 5일 이상의 입원 기간과 산소 치료는 단일감염군에서 더 높은 빈도를 보였지만 통계적 유의성은 없었다(Table 4).

### 4. 단일감염과 중복감염의 바이러스 빈도

단일감염군 279명(63.6%) 중 호흡기 세 포융합 바이러스 A형이 113명(40.5%)으로 가장 많이 검출되었고, 그 다음으로 라이노바이 러스가 52명(18.6%), 메타뉴모바이러스가 29명(10.4%) 순이었다. 중 복감염군 160명(36.4%) 중 라이노바이러스가 86명(53.8%)으로 가 장 많았고 그 다음은 호흡기 세 포융합 바이러스가 84명(52.2%)이 고, 그 중 호흡기 세 포융합 바이러스 A형이 76명(47.5%)이었다. 두 가지 이상의 바이러스가 검출된 수는 126명(78.6%)으로 가장 흔한 조합은 호흡기 세 포융합 바이러스 A형과 라이노바이러스가 28명 (17.5%)이었으며 호흡기 세 포융합 바이러스 A형과 아데노바이러스 가 14명(8.8%), 호흡기 세 포융합 바이러스 A형과 코로나바이러스 12명(7.5%) 순이었다. 3 가지 바이러스가 동시에 검출된 경우는 34



**Table 4.** Comparison of severity between single and coinfection

Variable	Single infection (n=279)	Coinfection (n=160)	P-value
Fever ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ )	54 (19.4)	42 (26.3)	0.453
Duration of fever $\geq 5$ days	126 (45.2)	84 (52.5)	0.138
LOS $\geq 5$ days	134 (30.5)	73 (16.6)	0.627
O <sub>2</sub> therapy	21 (7.5)	6 (3.8)	0.113

Values are presented as number of cases (%)  
LOS, length of stay.

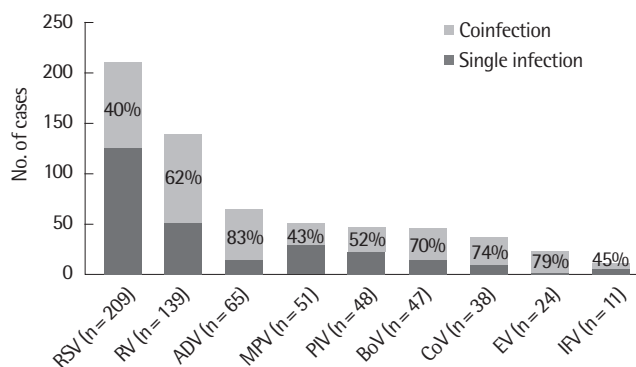
**Table 5.** Prevalence of viral single and coinfection

Viral single and coinfection	No. of cases (%)
No. of patients	
1 Viral infection	279 (63.6)
2 Viral infection	126 (28.7)
3 Viral infection	30 (6.8)
4 Viral infection	4 (0.9)
No. of single infection	
RSV	125 (44.8)
RV	52 (18.6)
MPV	29 (10.4)
PIV	23 (8.2)
AdV	15 (5.4)
BoV	14 (5.0)
CoV	10 (3.6)
IFV	6 (2.2)
EV	5 (1.8)
Common 2 viral infection	
RSV+RV	28 (17.5)
RSV+AdV	14 (8.8)
RSV+CoV	12 (7.5)
RV+MPV	8 (5.0)
RSV+BoV	7 (4.4)
RV+AdV	7 (4.4)
Common 3 viral infection	
RSV+RV+AdV	3 (1.9)
RSV+RV+BoV	3 (1.9)
RV+AdV+MPV	3 (1.9)
Common 4 viral infection	
RSV+RV+CoV+BoV	1 (0.6)
RSV+RV+AdV+BoV	1 (0.6)
RSV+RV+AdV+EV	1 (0.6)
RSV+CoV+AdV+BoV	1 (0.6)

RSV, respiratory syncytial virus; RV, rhinovirus; MPV, metapneumovirus; PIV, parainfluenza; AdV, adenovirus; BoV, bocavirus; CoV, coronavirus; EV, enterovirus; IFV, influenza virus.

명(21.3%), 4 가지 바이러스가 검출된 경우는 4명(0.9%)이었다(Table 5).

중복감염에서 호흡기 세포융합 바이러스와 조합 시 이중 감염은

**Fig. 1.** Percentage of coinfection, by respiratory virus. RSV, respiratory syncytial virus; RV, rhinovirus; MPV, metapneumovirus; PIV, parainfluenza; AdV, adenovirus; BoV, bocavirus; CoV, coronavirus; EV, enterovirus; IFV, influenza virus.**Table 6.** Prevalence of single and coinfection for 4 viral subtypes

Virus	Single infection (n=279)	Coinfection (n=160)
RSV type A	113 (40.5)	76 (47.5)
RSV type B	12 (4.3)	8 (5.0)
PIV type 1	20 (7.2)	16 (10.1)
PIV type 2	0 (0)	0 (0)
PIV type 3	3 (1.1)	3 (1.9)
PIV type 4	0 (0)	6 (3.8)
CoV OC34	7 (2.5)	21 (13.2)
CoV NL63	2 (0.7)	6 (3.8)
CoV 229E	1 (0.4)	1 (0.6)
IFV type A	5 (1.8)	4 (2.5)
IFV type B	1 (0.4)	1 (0.6)

Values are presented as number of cases (%).

RSV, respiratory syncytial virus; PIV, parainfluenza; CoV, coronavirus; IFV, influenza virus.

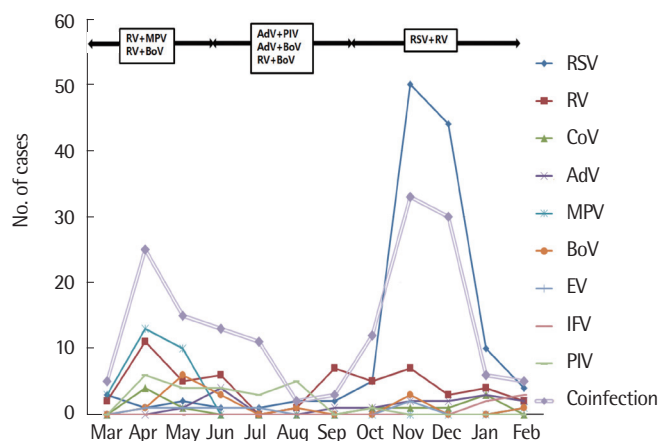
84명(66.7%), 삼중 감염은 14명(46.7%), 사중 감염은 4명(100%)이었고, 3+ 바이러스양을 보인 경우는 이중 감염 시 40명(47.6%), 삼중 감염 시 9명(64.2%), 사중 감염 시 3명(75%)이었다.

중복감염은 호흡기 세포융합 바이러스를 포함한 다양한 형태의 조합을 보였다. 중복감염률이 높았던 바이러스로 아데노바이러스(89%)였고, 다음으로는 엔테로바이러스(79%), 코로나바이러스(74%), 보카바이러스(70%), 라이노바이러스(62%) 순이었다(Fig. 1).

4 가지 바이러스에 대한 아형별 분석으로 호흡기 세포융합 바이러스 A형이 단일감염군과 중복감염군에서 각각 113명(40.5%), 76명(47.5%)으로 가장 흔했고, 파라인플루엔자 1형, 코로나바이러스 OC34형이 아형별 흔한 빈도를 보였다(Table 6). 전체 환자 중 파라인플루엔자 2형은 검출되지 않았다.

## 5. 호흡기 바이러스의 월별 및 계절별 분포

연구 기간 중 호흡기 세포융합 바이러스 A형은 11월에서 12월에 걸쳐 우세하게 높은 빈도를 보였다. 호흡기 세포융합 바이러스 B형



**Fig. 2.** Monthly distribution of single and coinfection. RSV, respiratory syncytial virus; RV, rhinovirus; MPV, metapneumovirus; PIV, parainfluenza; AdV, adenovirus; BoV, bocavirus; CoV, coronavirus; EV, enterovirus; IFV, influenza virus.

은 1월과 2월에 주로 호발하였다. 3월부터 5월까지 메타뉴모바이러스가 흔한 빈도를 보였으며, 라이노바이러스는 4월에 다소 높았지만, 연중 고른 분포를 보였다. 파라인플루엔자의 아형은 7월에서 8월까지 1형이 검출되었고, 4월에서 7월까지 1형과 3형이 주로 검출되었다. 중복감염은 11월에서 33명(20.6%) 12월에서 30명(18.6%)으로 검출 빈도가 겨울에 높았다.

가을과 겨울에는 호흡기 세포융합 바이러스 A형과 라이노바이러스의 중복감염이 가장 흔하게 검출되었고 봄에는 라이노바이러스와 메타뉴모바이러스, 라이노바이러스와 보카바이러스의 조합이, 여름에는 아데노바이러스와 파라인플루엔자, 아데노바이러스와 보카바이러스, 라이노바이러스와 보카바이러스의 조합이 가장 흔하게 검출되었다(Fig. 2).

## 고 찰

이번 연구는 2014년도 급성 호흡기 감염 입원 환자를 대상으로 하였는데, 연구 대상자가 2세 미만이 77.2%로 어린 연령이 우세하였고, 세기관지염과 폐렴이 83.8%로 하기도 감염이 주된 질환 명이었다. 2세 미만의 바이러스 하기도 감염으로 대표적으로 호흡기 세포융합 바이러스 검출과 관련이 있으며, 본 연구도 호흡기 바이러스 단일감염군과 중복감염군의 대표적인 바이러스였다.

남아가 60.8%로 우세한 빈도를 차지하였는데, 호흡기 세포융합 바이러스 하기도 감염에서 남아의 발병이 높은 것으로 보고되고 있다.<sup>13</sup>

이번 연구의 대상군이 기저질환이 없는 건강한 소아를 선정했는데, 2세 미만의 연령과 호흡기 세포융합 바이러스 하기도 감염으로 인한 입원 환자가 주를 이루었다. 이러한 결과는 호흡기 질환의 중증도는 환자의 연령과 연관이 있고<sup>14</sup>, 어린 연령에서 입원할 빈도가

높기 때문이다. 특히 호흡기 세포융합 바이러스 감염은 연령과 관련이 있는 바이러스이며, 입원과 연관된 위험 인자로 2세 미만의 연령이 보고되고 있다.<sup>14</sup>

중복감염군에서 임상 증상 중 가래 소견 빈도가 높았고, 단일감염군에서 많은 호흡기 세포융합 바이러스양의 빈도가 유의하게 높았다는 점을 제외하고, 중복감염군은 단일감염군과 비교하여 연령, 성별, 임상 증상 및 진찰 소견, 흉부 방사선 사진과 검사실 소견, 임상 질환명에서 대부분 유의한 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서 단일감염군과 중복감염군에서 임상 양상의 차이가 없는 이유는 특정 호흡기 감염 발생이 특정 연령대의 소아들에게 집중된 군질화된 환자 대상군으로 이루어졌기 때문으로 생각한다.

중증도의 비교에서는 39°C 이상의 발열, 5일 이상의 발열, 5일 이상의 입원 기간, 산소 치료의 빈도는 단일감염과 중복감염군 간의 유의한 차이가 없었다. 다른 연구에서도 단일감염군과 중복감염군을 비교 시 임상적 지표와 중증도에서 차이가 없다고 보고하였다.<sup>15,16</sup> 반면, 본 연구 결과와 반대되는 연구에서는 단일감염보다 중복감염에서 발열, 입원, 집중치료실 입원, 산소 치료가 더 많았고 평균 입원 기간이 더 길다고 보고하였다.<sup>17-20</sup> 이러한 연구 결과들의 차이는 연구 대상의 연령대, 기저 질환의 유무, 호흡기 질환과 감염되는 바이러스의 종류에 따라 발생했을 것이다.

중복감염이 중증도가 낮았다는 보고로 Marguet 등<sup>21</sup>에 의하면, 호흡기 세포융합 바이러스와 라이노바이러스 중복감염일 때 호흡기 세포융합 바이러스 단일감염보다 입원 기간이 더 짧았다는 결과를 발표했는데, 이는 라이노바이러스가 중증도에 방어적인 효과를 보였고, 이것은 환자의 연령과 면역반응의 차이로 기인한다고 설명하였다. Greer 등<sup>22</sup>에 의하면 라이노바이러스에 의한 면역반응은 이차 바이러스의 중복감염으로부터 숙주를 보호해준다고 하였다. 이처럼 중복감염이 임상 중증도에 미치는 영향은 다양한 의견을 제시하고 있다.

국내 연구로는 생후 30일 이하 영아로 국한되어 진행된 연구에서 호흡기 바이러스의 공존은 질병 중증도와 입원 기간 연장에 영향을 미치지 않는다고 보고하였고,<sup>23</sup> 2세 미만 소아를 대상으로 한 연구에서 바이러스 중복감염은 임상 중증도에 영향을 준다고 보고하였다.<sup>24</sup>

소아에서 바이러스의 중복감염 검출률은 11.5%–45.1%까지 보고되고 있고, 가장 흔한 바이러스는 호흡기 세포융합 바이러스와 라이노바이러스를 보고하고 있는데,<sup>25,26</sup> 이는 대상 연령군, 검출 시기, 검출 방법, 검출 지역 등 여러 인자에 따라 차이를 보인다. 본 연구에서 바이러스의 중복감염 검출률은 36.4%로 나타났고, 호흡기 세포융합 바이러스와 조합된 이중 감염이 가장 많았으며, 삼중, 사중 감염은 호흡기 세포융합 바이러스를 포함한 다양한 바이러스 조합을 보였다.

중복감염과 중증도의 연관성은 바이러스 종류와 바이러스 조합

에 따라 중증도가 다름을 보고하기도 하였다. 메타뉴모바이러스와 호흡기 세포융합 바이러스의 이중 감염은 소아중환자실 입원의 상대적 위험도가 10배 증가함을 보고하였다.<sup>7</sup> 또, 라이노바이러스와 호흡기 세포융합 바이러스의 이중 감염은 심한 중증 경과와 위험도가 5배 증가한다고 보고하였다.<sup>27</sup>

이번 연구에서 바이러스별로 중복감염 검출률이 높은 바이러스로 아데노바이러스, 엔테로바이러스, 코로나바이러스, 보카바이러스, 라이노바이러스 순이었다. 2014년 질병관리본부에서 제시하는 데이터로<sup>28</sup> 단일감염률은 82.6%, 중복감염률은 17.4%를 보였다. 중복감염률이 높은 바이러스로 보카바이러스 54.2%, 아데노바이러스 40.9%, 파라인플루엔자 20.3%, 호흡기 세포융합 바이러스 19%, 코로나바이러스 19.2%, 라이노바이러스 17.6% 순이었다. 여기서는 중복감염 검출률과 호흡기 세포융합 바이러스의 중복감염 검출률이 더 낮았는데, 이는 본 연구는 주로 5세 미만의 연령군이고, 질병관리본부는 성인을 포함한 데이터여서 대상 연령군의 차이 때문에 결과도 상이한 것으로 추측된다.

호흡기 바이러스감염은 5세 미만에서 빈번한데, 본 연구에서 단일감염군에서 1세 미만, 중복감염군에서 1세와 2세 사이에서 가장 높은 빈도를 보였으며, 두 군 모두 5세 이후는 현저히 낮은 빈도를 보였다.

또, 1세와 2세 사이의 빈도는 중복감염의 빈도가 높았고, 3개월 미만 또는 1세 미만은 단일감염의 빈도가 높았다. 소아가 바이러스의 중복감염이 잘 발생하는 이유에 대해서는 면역체계가 미숙하고 이전에 바이러스에 노출된 과거력이 없으므로 두 가지 이상의 바이러스에 감염되기 쉬울 수 있으며, 호흡기 바이러스 감염 이후 바이러스의 지속적인 배출이 성인보다 소아에서 빈번하게 일어나기 때문이다.<sup>29</sup> 그러나 3개월 미만의 어린 연령에서 단일감염이 더 빈번한 것은 3개월 이하 61명 중 55명(90.2%)이 보육기관을 다니지 않은 데이터로 미루어봤을 때, 보육기관에 아직 다니지 않음으로써 바이러스 노출이 적었던 점과 모체의 항체로 인한 방어 효과로 추정된다.

이번 연구에서 역전사 중합효소 연쇄반응검사를 이용하여 반정량검사를 시행하였고, 두 군에서 검출이 높았던 호흡기 세포융합 바이러스는 모두 3+의 많은 바이러스양의 높은 빈도를 보였는데, 이는 중복감염시 단일감염보다 바이러스양이 더 적다는 Franz 등<sup>30</sup>의 연구와 차이를 보였다.

또, 중복감염군에서 호흡기 세포융합 바이러스와 중복감염은 대부분 3+의 바이러스양을 보여, 많은 바이러스양일 때 중복조합 가능성이 높았고, 호흡기 세포융합 바이러스가 주요 병원체임을 알 수 있었다.

1+의 적은 호흡기 세포융합 바이러스양을 보이는 경우는 단일감염군에서 15명(12%), 중복감염군에서 10명(11.9%)인데, 바이러스 양은 시간이 지날수록 양이 감소하므로<sup>31</sup> 1+의 결과는 과거 감염일 수 있으며, 현성 감염의 반영 여부는 모호하다.

호흡기 세포융합 바이러스의 단일감염군과 중복감염군에서 바이러스양을 정량적으로 비교한 논문에서 두 군에서 양의 차이는 없었다.<sup>32</sup> 우리의 연구는 반정량검사를 시행했는데 두 군에서 3+ 바이러스양이 모두 우세하였고, 빈도면에서 단일감염군이 유의하게 더 높았던 결과를 보였다( $P = 0.029$ ).

최근에는 cycle threshold (Ct) 값을 이용하여 정량적 검사를 할 수 있다.<sup>33</sup> Jansen 등<sup>34</sup>의 연구에서 바이러스 감염의 진단적 해석을 위해 특정 바이러스에서 Ct 값의 cutoff를 정의하였다. 본 연구에서 적은 호흡기 세포융합 바이러스양은 무증상 혹은 회복기의 상태를 반영할 수 있다. 저자의 연구에서 반정량검사로 바이러스양을 추측해보긴 하였지만 Ct 값을 이용한 정량검사로 두 군 사이의 바이러스양을 차이를 더욱 정확하게 예측해 볼 필요가 있겠다.

역학적 특징으로 단일감염에서 2014년 질병관리본부에서 제시하는 급성 감염증 병원체 감시정보와 비교하였을 때, 패턴의 차이가 있었다. 11월과 12월에는 호흡기 세포융합 바이러스 유행이 우세하게 보인 부분은 유사하였고, 인플루엔자는 1월에서 4월까지 유행을 보고했는데, 본 연구에서 낮은 빈도를 보였다. 이는 연구 기간 동안 인플루엔자로 입원한 환자는 중합효소 연쇄반응검사가 아닌 신속항원검사 단독으로 시행한 양성 결과로 입원 치료를 하였는데, 이로 인해 인플루엔자에 관한 중합효소 연쇄반응검사 정보가 누락되었기 때문이다.

아데노바이러스와 라이노바이러스는 연중 산발적으로 검출되었으며 메타뉴모바이러스는 4월에서 6월, 보카바이러스는 6월, 파라인플루엔자바이러스는 6월에서 8월에 빈번한 부분은 유사하였다. 또, 코로나바이러스의 검출률이 낮았는데, 코로나바이러스는 상기도 감염의 주된 바이러스이기 때문에 입원 환자를 대상으로 한 본 연구에서 낮게 나온 것으로 생각한다.

질병관리본부 데이터에서 호흡기 세포융합 바이러스 A형이 우세했던 것을(94.3%) 확인하였는데, 본 연구도 두 군에서 A형 아형이 우세하였다. 두 군의 아형 분석에서 파라인플루엔자 1형과 코로나바이러스 OC34가 흔했는데, 이도 유사하였다.

중복감염의 역학은 11월과 12월에 빈도가 가장 증가하였고 다음으로 4월에 증가하는 계절적 특징을 보였고, 겨울에는 호흡기 세포융합 바이러스, 봄에는 메타뉴모바이러스와 라이노바이러스가 증가와 연관이 있었다. 이는 바이러스의 유행시기에 중복 검출의 빈도가 증가함을 알 수 있었다.

이번 연구의 한계점으로는 첫째, 입원 환자를 대상으로 했기 때문에 상기도 감염과 경미한 하기도 감염을 가진 외래 환자가 누락되었고, 1년간의 단기간 조사와 단일기관 연구로서 전체 지역사회를 대표하기엔 무리가 있다. 둘째, 후향적 연구로서 바이러스 감염에 영향을 줄 수 있는 요인을 조사하지 못했다. 특히 어린 연령의 경우 모유 수유의 여부, 간접흡연, 보육기관 등원 여부, 형제 수 등의 요인이 단일감염과 중복감염에 영향을 주는지 비교해 볼 필요가



있겠다. 셋째, 중복감염에서 어느 바이러스가 주요 병원체인지, 선행 또는 후행 감염인지 모호할 수 있는데, 이는 본 연구에서 역전사 중합효소 연쇄반응검사를 이용한 바이러스의 반정량검사법으로 바이러스 양을 비교하여 이를 추측하고자 하였다. 하지만 같은 등급의 바이러스 양인 경우 이를 구분하기가 용이하지 않을 수 있다. 현성 감염의 기여도를 정확하게 파악하기 위해서는 정량적 검사가 필요하겠다. 이는 단일감염군과 중복감염군의 표본 크기에 영향을 주므로 정량검사로 보다 정확한 현성 감염을 반영한 표본을 설정하는 것이 요구된다. 넷째, 연구의 중증도 항목 중 입원 기간은 치료자 간의 차이가 있을 수 있고, 질병 기간 외에 다른 주관적 요소가 들어갈 수 있어서 중증도 파악을 위해서는 보다 객관적인 중증도 점수체계를 이용하거나 중환자실 입원 환자군을 대상으로 하는 연구가 필요하겠다.

그러나, 이번 연구는 최근의 다중 역전사 중합효소 연쇄반응검사를 이용하여 아형 분석을 포함한 16종 호흡기 바이러스 단일감염과 중복감염을 비교함으로써 중복감염의 임상 양상을 알아보고자 하였고, 그 동안 국내 보고가 없었기에 기초 자료로서 의의가 있겠다.

결론은 호흡기 바이러스 중복감염 검출률은 36.4%였고, 단일감염과 더불어 호흡기 세포융합 바이러스가 흔했다. 중복감염은 이중 감염이 78.6%로 호흡기 세포융합 바이러스의 조합이 흔했으며, 삼중 및 사중 감염은 호흡기 세포융합 바이러스를 포함한 다양한 바이러스조합을 보였다. 중복감염은 단일감염과 비교 시 가래와 많은 호흡기 세포융합 바이러스양의 빈도를 제외하고 대부분 유의한 임상적 차이를 보이지 않았다.

향후 다년간 대규모 다기관 조사로 호흡기 바이러스 중복감염의 임상적 특성과 역학을 찾아내야 하겠다. 그러한 조사는 임상 중증도를 예측할 수 있으며, 건강한 소아뿐만 아니라 기저질환을 가진 소아에서도 임상 경과에 대한 경각심을 가질 수 있겠다.

## REFERENCES

- Henrickson KJ. Viral pneumonia in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 1998;9:217-33.
- Renois F, Talmud D, Huguenin A, Moutte L, Strady C, Cousson J, et al. Rapid detection of respiratory tract viral infections and coinfections in patients with influenza-like illnesses by use of reverse transcription-PCR DNA microarray systems. *J Clin Microbiol* 2010;48:3836-42.
- Falsey AR, Formica MA, Treanor JJ, Walsh EE. Comparison of quantitative reverse transcription-PCR to viral culture for assessment of respiratory syncytial virus shedding. *J Clin Microbiol* 2003;41:4160-5.
- Mengelle C, Mansuy JM, Pierre A, Claudet I, Grouteau E, Micheau P, et al. The use of a multiplex real-time PCR assay for diagnosing acute respiratory viral infections in children attending an emergency unit. *J Clin Virol* 2014;61:411-7.
- Imaz MS, Sequeira MD, Videla C, Veronessi I, Cociglio R, Zerbin E, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of respiratory syncytial virus subgroups A and B infections in Santa Fe, Argentina. *J Med Virol* 2000;61:76-80.
- DeVincenzo JP, El Saleeby CM, Bush AJ. Respiratory syncytial virus load predicts disease severity in previously healthy infants. *J Infect Dis* 2005;191:1861-8.
- Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191:382-6.
- Huang JJ, Huang TY, Huang MY, Chen BH, Lin KH, Jeng JE, et al. Simultaneous multiple viral infections in childhood acute lower respiratory tract infections in southern Taiwan. *J Trop Pediatr* 1998;44:308-11.
- Saunders M, Gorelick MH. Evaluation of the sick child in the office and clinic. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:280.
- Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in non-hospitalized children. *J Pediatr* 1986;108(5 Pt 1):635-46.
- Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease; National Strategic Coordination Center for Clinical Research. 2015 Korean guideline for asthma. Seoul: Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease; National Strategic Coordination Center for Clinical Research. Korean guideline for asthma, 2015:33-41.
- Acute nasopharyngitis [Internet]. ICD10Data.com. c2015 [cited 2016 Jan 1]. Available from: <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/J00-J99/J00-J06/J00-J00>.
- Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 2003;143(5 Suppl):S118-26.
- 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.
- Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Hübingen AM, Geikowski T, Glatzel T, Lentze MJ, et al. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr* 2006;165:467-75.
- Peng D, Zhao D, Liu J, Wang X, Yang K, Xicheng H, et al. Multipathogen infections in hospitalized children with acute respiratory infection. *Virol J* 2009;6:155.
- Calvo C, García-García ML, Blanco C, Vázquez MC, Frías ME, Pérez-Breña P, et al. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol* 2008;42:268-72.
- Drews AL, Atmar RL, Glezen WP, Baxter BD, Piedra PA, Greenberg SB. Dual respiratory virus infections. *Clin Infect Dis* 1997;25:1421-9.
- Foulongne V, Guyon G, Rodière M, Segondy M. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:354-9.
- Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:213-7.
- Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A, Forget C, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One* 2009;4:e4596.
- Greer RM, McErlean P, Arden KE, Faux CE, Nitsche A, Lambert SB, et al. Do rhinoviruses reduce the probability of viral co-detection during acute respiratory tract infections? *J Clin Virol* 2009;45:10-5.



23. Eem YJ, Bae EY, Lee JH, Jeong DC. Risk Factors associated with respiratory virus detection in infants younger than 90 days of age. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2014;21:22-8.
24. Kim HJ, Kim JH, Kang IJ. Association of respiratory viral infection and atopy with severity of acute bronchiolitis in infants. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011;21:302-12.
25. 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.
26. Cebey-López M, Herberg J, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martínón-Torres N, Salas A, et al. Viral co-Infections in pediatric patients hospitalized with lower tract acute respiratory infections. *PLoS One* 2015;10:e0136526.
27. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1285-9.
28. Jung HD, Cheong HM, Kim SS. Prevalence of respiratory viruses in patients with acute respiratory infections, 2014. *Public Health Wkly Rep* 2014;9:26-36.
29. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Koskenvuo M, Ruuskanen O. Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *J Med Virol* 2004;72:695-9.
30. Franz A, Adams O, Willems R, Bonzel L, Neuhausen N, Schweizer-Krantz S, et al. Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *J Clin Virol* 2010;48:239-45.
31. El Saleeby CM, Bush AJ, Harrison LM, Aitken JA, Devincenzo JP. Respiratory syncytial virus load, viral dynamics, and disease severity in previously healthy naturally infected children. *J Infect Dis* 2011;204:996-1002.
32. Brand HK, de Groot R, Galama JM, Brouwer ML, Teuwen K, Hermans PW, et al. Infection with multiple viruses is not associated with increased disease severity in children with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:393-400.
33. Houben ML, Coenjaerts FE, Rossen JW, Belderbos ME, Hofland RW, Kimpen JL, et al. Disease severity and viral load are correlated in infants with primary respiratory syncytial virus infection in the community. *J Med Virol* 2010;82:1266-71.
34. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R, et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol* 2011;49:2631-6.