

호흡기 바이러스의 동역학 연구와 감염관리

김수경¹ · 성흥섭² · 김미나²

명지병원 진단검사의학과¹, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학교실²

Kinetic Studies and Infection Control of Respiratory Viruses

Soo-Kyung Kim¹, Heungsup Sung², Mi-Na Kim²

Department of Laboratory Medicine, Myongji Hospital¹, Goyang, Department of Laboratory Medicine,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine², Seoul, Korea

The importance of infection control has been increasingly recognized after the Middle East respiratory syndrome (MERS) outbreak in Korea. Infection management guidelines are based on viral pathway and kinetic studies. Viral kinetics is, in a broad sense, defined as the change rate of the virus over time after an infection and in a narrow sense, as a mathematical model that describes viral kinetics. Based on the results of these kinetic studies, the life cycle and viral infection can be understood and utilized to treat and manage infections. To control viral infection, viral shedding and its transmission should be properly understood. Classically, the mode of transmission can be divided into airborne, droplet, and contact transmissions. Based on viral shedding and transmission, the guidelines are established, which can be largely divided into standard, contact, droplet, and airborne precautions and isolation. For influenza virus or rhinovirus infection, standard and droplet precautions are applied. For parainfluenza virus or respiratory syncytial virus infection, standard and contact precautions are applied. For MERS coronavirus, standard, contact, and droplet precautions are required with isolation of patients and contacted people. Kindly check if suggested revision retained your intended meaning. The types of specimens widely varies, and due to mucus and different host immune status, the exact quantification is difficult. Despite these limitations, kinetic studies on respiratory viruses have been actively studied, and efforts to efficiently manage infections by conducting various studies are continuously required.

Keywords: Precaution, Respiratory virus, Viral kinetics, Viral shedding

Introduction

바이러스의 동역학(kinetics)이란 좁은 의미로는 감염 후 시간에 따른 바이러스의 변화를 나타내는 수학적 모델을 만드는 것이고, 넓은 의미로

는 시간에 따른 바이러스의 변화양상을 연구하는 것을 말한다. 이러한 동역학 연구 결과는 바이러스의 생활주기, 바이러스 감염의 이해 및 치료에 다양한 도움을 줄 수 있고, 더불어 감염관리에도 이용할 수 있다[1].

바이러스 동역학 연구가 바이러스 치료의 성공을 이끈 대표적인 예로 human immunodeficiency virus (HIV)가 있다. HIV의 경우 감염 후 후천면역결핍증후군으로 발전하기까지 평균 10년 정도의 시간이 걸리고, 대부분의 경우 바이러스 양이 큰 변화 없이 유지되므로 초기 HIV 연구자들은 HIV의 복제 속도가 아주 느릴 것이라고 예측하였다. 그러나 HIV-1 단백질해효소 억제제

Received: May 7, 2018

Revised: May 23, 2018

Accepted: May 23, 2018

Correspondence to: Heungsup Sung, Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: 02-3010-4499, Fax: 02-478-0884

E-mail: sung@amc.seoul.kr

(protease inhibitor)를 사용한 임상시험에서 HIV-1 RNA가 치료 후 급격히 감소하였고, 이를 통해 HIV-1의 반감기가 6시간 미만이라는 것과 체내에서 일정한 바이러스 농도를 유지하기 위해 매우 빠른 속도로 복제된다는 것을 알게 되었다. 결과적으로 HIV는 매일 수백에서 수천 개의 돌연변이가 생성되며 따라서 단일약제보다는 병합치료가 효과적임을 알 수 있게 되었다[2].

호흡기 바이러스의 경우 그 검체의 종류가 다양하며, 검체의 점액질 때문에 정확한 바이러스 양을 측정하기 어렵다. 하지만 이러한 어려움에도 불구하고, 호흡기 바이러스의 동역학을 연구하고, 바이러스 배출(shedding)에 따른 감염력을 예측하여 이를 감염관리에 이용하려는 시도는 지속적으로 있어 왔다. 2015년 중동호흡기증후군(Middle East Respiratory Syndrome, MERS) 유행이 발생했을 때 감염관리의 필요성에 대한 인식이 높아졌으며, 이에 발맞추어 질병관리본부와 대한의료관련감염관리학회에서 표준예방지침을 발간한 바 있는데, 이러한 감염관리 지침은 바이러스 동역학 연구에 기반하여 만들어지게 된다.

이 종설에서는 바이러스 동역학 연구 및 이를 이용한 동역학 모델에 대해 소개하고, 호흡기 바이러스에서 이러한 동역학 연구를 감염관리에 이용하고자 하는 시도에 대해 살펴보고자 하였다.

1. 바이러스 배출

바이러스가 하나의 숙주에서 다른 숙주로 전파되지 않는다면 바이러스는 멸종의 길을 걸을 수 밖에 없다. 따라서 바이러스는 다른 숙주를 감염시키기 위해서 반드시 현재의 숙주에서 빠져 나와야 한다. 숙주에서 바이러스 입자가 방출되는 것을 배출(shedding)이라고 부른다. 바이러스 입자의 전파 여부는 배출되는 바이러스 입자의 농도와 다음 숙주로 전파되는 방식에 따라 결정된다. 적은 양의 바이러스가 배출되면 감염을 일으키기에 불충분할 수 있으며, 높은 농도의 바이러스가 배출될 때에는 아주 적은 양의 호흡기 분비물에 의해서도 감염의 전파가 가능할 수 있다. 또한 바이러스가 배출된 후 환경에서 생존할 수 있는지, 새로운 숙주의 표적 세포에 바이러스

가 접근할 수 있는지에 의해 감염 전파 여부가 결정된다[3].

호흡기 바이러스의 전파 경로는 고전적으로는 크게 공기전파(airborne transmission), 비말전파(droplet transmission), 접촉전파(contact transmission)로 나눈다. 공기전파는 주로 감염원으로부터 먼 거리에 있는 숙주가 비말핵(droplet nuclei)이라고 불리는 $5 \mu\text{m}$ 이하의 작은 입자를 흡입함으로써 발생한다. 비말전파는 감염원으로부터 가까운 거리에 있는 숙주의 눈이나 코 등 점막에 $5 \mu\text{m}$ 이상의 크기를 가지는 비말이 직접 닿아 발생한다. 접촉전파는 감염원 또는 감염원에 의해 오염된 표면에 숙주가 직접 접촉하여 감염되는 경우를 말한다[4]. 하지만 일반적으로 비말과 비말핵이 함께 생성되며, 감염원으로부터 가까운 거리에 있는 숙주도 크기가 작은 비말핵을 흡입하여 감염될 수 있으므로 최근에는 공기전파와 비말전파를 분리하지 않고, 에어로졸 전파(aerosol transmission)라는 새로운 개념에 포함시키기도 한다[3].

주변 환경의 습도도 바이러스의 생존에 영향을 미쳐 감염 전파에 영향을 줄 수 있다. Rhinovirus, adenovirus는 70-80% 정도의 높은 습도 환경에서 잘 생존하고, respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus (PIV), influenza virus는 습도가 30% 미만인 환경에서 잘 생존하여, 겨울철 호흡기 감염이 유행하는 시기의 병동에서 잘 생존할 수 있다[5,6]. 또한 건조한 환경에서는 증발이 촉진되기 때문에 큰 입자가 작은 비말핵으로 증발하여 먼 거리를 이동할 수 있다[7].

2. 전파경로별 격리 지침

바이러스 배출 및 전파경로에 따라 감염 예방을 위한 원칙을 세우는데, 크게 표준주의, 접촉주의, 비말주의, 공기주의, 보호격리로 나눌 수 있다[8]. 질병관리본부와 대한의료관련감염관리학회에서 발간한 지침에 따르면 표준주의는 모든 환자를 대상으로 시행하는 가장 기본적인 지침으로 호흡기 예절을 지키며, 손위생을 지키는 것 등이 포함된다[8]. 접촉전파가 가능한 바이러스의 경우 표준주의와 접촉주의를 시행한다. 접촉주의가 필요한 환자는 급성기에는 가능하면 1인실에 입원하도록 권고하고 있으며, 환자와 접촉

하거나 환자 주변의 물건을 만져야 할 때에는 손 위생 수행 후 장갑을 착용하고, 옷이 오염될 것으로 예상될 때에는 가운을 착용해야 한다. 접촉 주의 병실은 다른 병실보다 더 자주 청소하고 소독하도록 권고하고 있다. 비말로 바이러스가 전파되는 경우에는 표준주의와 비말주의를 적용한다. 비말주의 환자는 가능한 한 1인실에 배치하고, 비말주의 환자라는 표시를 해야 한다. 비말주의가 필요한 환자의 병실에 들어갈 때에는 수술용 마스크를 착용해야 한다. 환자의 증상과 바이러스 종류에 따라 비말 격리 해제 여부를 결정한다. 공기전파가 가능한 병원체의 경우 표준주의와 공기주의를 적용한다. 공기주의가 필요한 환자는 음압격리실에 배치해야 하며, 해당 병원체에 면역력이 없는 의료인은 환자의 치료 영역으로 들어갈 때 N95 마스크를 착용해야 한다. 또한 에어로졸이 형성될 수 있는 시설이 필요한 경우에는 제한적으로만 시행을 하고, 가능하면 공기주의 격리실에서 시행해야 한다.

3. 바이러스 동역학 모델

동역학 모델은 바이러스의 변화를 반영하는 수학적 모델로서 대개 미분 방정식의 형태를 가진다[1]. 바이러스 동역학 연구에서는 주로 바이러스 역가(viral titer) 데이터를 사용한다. 총 바이러스 양을 대변하는 바이러스 RNA 수치보다는 감염력이 있는 바이러스를 대변하는 플라크 형성 단위(plaque forming units, PFU) 또는 50% 조직배양감염량(50% tissue culture infective doses, TCID₅₀)을 사용한다[1].

다양한 형태의 모델이 존재하는데, 가장 기본적인 모델은 바이러스에 감염될 수 있는 표적 세포(T)와 바이러스에 감염된 세포(I), 바이러스(V)의 세가지 구성요소로 이루어진다(Fig. 1) [2]. 표적 세포가 감염되는 속도 상수 k , 표적 세포의 생성률 λ 와 소실률 d , 바이러스 생성률 p 와 소실률 δ , 유리(free) 바이러스 입자의 제거 속도 c 를 이용하여 아래와 같은 공식들을 만들어 낼 수 있고, 이 공식에 동물 모델, 자원자 또는 환자에서 얻은 데이터를 대입시켜서 변수를 구할 수 있다 [9].

$$\frac{dT}{dt} = -\beta TV$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta TV - \delta I$$

$$\frac{dV}{dt} = pI - cV$$

위 동역학 모델에서 구한 변수를 이용하여 기초감염재생산수(basic reproductive number, R_0)를 구할 수 있다.

$$R_0 = \frac{p\beta T_0}{c\delta}$$

R_0 는 바이러스에 감염된 하나의 세포로부터 새로이 감염될 수 있는 세포의 수를 뜻하는데 R_0 가 1보다 크면 전염병의 가능성이 있다고 볼 수 있다[10]. 최근에는 이러한 모델을 만드는데 감염에 대한 숙주의 면역 반응도 함께 고려하기도 하며, 이로 인해 바이러스 모델은 더욱 복잡해지는 추세이다.

4. Influenza virus의 동역학과 감염관리

Influenza virus는 대부분 기도의 표면세포에서 특이적으로 복제된다. Influenza virus는 복제 후 세포의 끝 표면(apical surface)을 통해 배출되기 때문에 숙주에서 전신 감염이 많이 일어나지는 않지만, 호흡기 내강에 바이러스가 축적되므로 감수성이 있는 다른 숙주로 전염이 쉽고, 사람간에 전파 방법 중 에어로졸 전파가 가장 효율적이다[11]. Influenza A virus의 잠복기는 보고에 따라

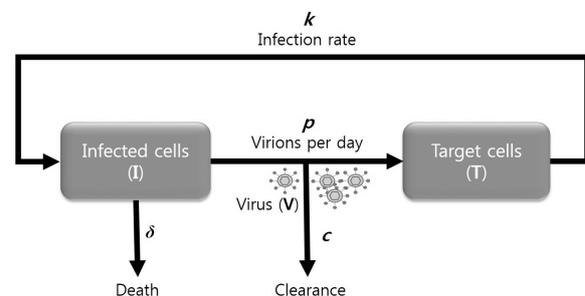


Fig. 1. Basic viral kinetic model. Infected cells (I), target cells (T) and virus (V) are the main components of viral kinetic model. New virions are produced at rate p , and die at rate δ . Free virions are cleared at rate c per virion. Although not shown, target cells are produced with rate λ and die with rate d per cell.

다르지만 1-4일(평균 2일)이고, 감염 후 48시간 이후 바이러스 복제가 피크를 이루며, 그 이후 서서히 감소하여 감염 6-8일 이후에는 거의 배출되지 않는다. 임상 증상과 바이러스 배출량은 양의 상관관계가 있다[9].

Influenza virus의 감염은 매우 빠르고 복잡하게 일어나기 때문에 동역학 모델을 구하기 어려우나 유행 시기에 국민 건강에 미치는 영향이 크기 때문에 이에 대한 많은 연구가 이루어져 있다. Influenza A virus의 R_0 는 22로, 이는 감염이 이루어지자마자 초기에 급속도로 전파됨을 뜻한다[9].

Influenza virus 의료관련감염을 예방하기 위해 표준주의와 비말주의 지침을 준수하고, 일반적으로 증상 시작 이후 5일 동안 격리를 유지하는 것이 추천된다. 5일 이상 발열이 지속될 경우에는, 해열제를 사용하지 않고 열이 없는 상태로 24시간이 지난 이후에 격리를 해제할 수 있다[12].

5. PIV 동역학과 감염관리

PIV에 처음 감염된 소아의 경우 바이러스 배출 기간은 3-10일 정도이고, 재감염의 경우에는 배출 기간이 이보다 짧은 것으로 알려져 있다. 성인의 경우 바이러스 감염 3-6일 이후에 증상이 시작된다. PIV의 사람간 전파는 직접접촉 또는 비말전파에 의해 이루어지고, 바이러스는 보육시설이나 가정, 보호시설 등의 환경에서 급속도로 전파될 수 있다[13]. 한국 질병관리본부와 미국 질병관리본부는 PIV에 감염된 영아와 소아에게 증상이 있는 동안에는 표준주의와 접촉주의를 시행할 것을 권고하고 있다. 면역력이 약한 환자에서는 바이러스 배출이 지속될 수 있으나, 이러한 경우 접촉주의를 종료해야 하는 시점이 명확하게 정해져 있지는 않다[8,14].

6. RSV 동역학과 감염관리

RSV는 주로 큰 비말 또는 오염된 물체를 통해 전파되며, 감염된 사람과의 밀접한 접촉, 오염된 손으로 코나 눈의 점막을 만지는 등의 행위로 감염된다. 비말핵과 같은 작은 크기의 에어로졸은 RSV 전파에 주된 원인이 아닌 것으로 알려져 있다[15]. 잠복기는 3-5일이며, 감염 후 11일 이상 바이러스 배출이 일어날 수 있다. 입원한 유아의

콧물에서 10^2 - 10^7 PFU/mL이 배출된다고 알려져 있다[16]. 질병관리본부에서는 입원 환자에서 질병 기간 동안 접촉 주의를 권고하고 있다[8].

7. Rhinovirus의 동역학과 감염관리

Rhinovirus의 주된 감염 경로는 눈이나 코의 점막을 통한 접촉이다[17]. 감염 후 2-4일에 바이러스 배출이 가장 많고, 15일 이상 배출이 지속되며 영아의 경우 21일까지도 바이러스 배출이 일어난다[18,19].

입원환자에서의 감염 관리는 표준주의와 비말주의를 권고하고 있으며, 영아와 같이 침 등의 분비물이 많을 경우 접촉주의도 적용하도록 하고 있다[8].

8. MERS Coronavirus (MERS-CoV)의 동역학과 감염관리

MERS-CoV 감염 후 폐렴으로 발전하지 않고, 특별한 치료 없이 회복된 환자의 경우 발열 증상 이후 10일 동안 객담 및 기관흡인액에서 1.5×10^6 - 6.7×10^6 copies/mL의 바이러스 배출이 있었다. 반면 MERS-CoV 감염 후 급성호흡곤란증후군으로 발전하여 사망한 환자의 경우 치료에도 불구하고 바이러스가 지속적으로 배출되었으며, 배출량도 5.0×10^8 - 1.4×10^9 copies/mL로 질병의 경과가 안 좋을수록 바이러스 배출량이 증가하고, 배출 기간도 길어지는 경향을 보였다[20]. MERS-CoV의 잠복기는 평균 5일로 증상이 시작되기 전부터 바이러스 배출이 시작될 수 있어 MERS 환자와 접촉이 있었던 사람의 경우 증상이 없더라도 빠른 격리와 진단이 필요하다[21].

MERS-CoV의 지역사회감염에서 R_0 는 0.42에서 0.92로 알려져 있다[10]. 2015년 한국에서 발생한 MERS 유행의 경우, 환자 발생 초기, 질병관리본부에서 지역사회감염 연구에 기반하여 R_0 를 1 미만으로 생각하고, 엄격한 격리 조치를 취하지 않아 문제가 되었다. 한국에서 원내감염으로 전파된 경우, 지역사회감염과 큰 차이를 보이며 급속한 전파 속도를 보였다. 추후 진행된 연구에 따르면 한국에서 MERS-CoV 원내감염의 R_0 는 적용한 모델에 따라 3.9에서 7.2까지 나왔는데, 이는 입원 환자와 보호자의 밀접한 생활로 인해 접촉

뿐만 아니라 에어로졸에 의해서도 전파가 이루어졌기 때문으로 생각되고 있다[22,23].

현재 질병관리본부의 MERS 대응 지침은 확진 환자의 접촉자의 경우 마지막 접촉 후 14일 동안 능동감시 및 격리를 시행하며, 확진환자의 경우 증상이 모두 사라진 후 48시간이 지나고, 객담 PCR 검사 결과가 24시간 간격으로 2회 음성일 경우 격리를 해제한다[24].

Discussion

2015년 MERS 유행 및 C형 간염 집단감염 등의 사태 이후 감염관리의 중요성에 대한 인식이 점점 높아지고 있다. 의료관련감염에 관한 표준 예방지침이 새로 발간되었으며, 200명상 이상의 종합병원은 감염관리 전담자와 전담의사를 두도록 하고 있다. 이러한 감염 관리는 바이러스의 특징, 배출, 전파 경로 및 시간에 따른 바이러스 양을 측정하고 모델을 만드는 동역학 연구에 기초하여 정해진다. 또한 바이러스 동역학 연구를 이용하여 바이러스 감염과 관련된 여러가지 생물학적인 현상을 설명할 수 있고[2], 바이러스 동역학 모델을 통해 구한 R_0 를 이용하여 병원체의 전파력, 집단 발병의 심각도를 파악하고 역학 관리를 시행할 수 있다[22].

저자들은 대표적인 호흡기 바이러스인 influenza virus, PIV, RSV, rhinovirus, MERS-CoV의 배출 및 동역학과 감염관리에 대해 알아보았다. 호흡기 바이러스는 비말전파, 공기전파, 접촉전파 등 여러 가지 경로에 의해 전파될 수 있다. 비말전파와 공기전파의 경우 에어로졸에 의해 전파되는데, 에어로졸은 기침을 하거나 재채기를 할 때, 심지어 말을 하거나 숨을 쉴 때에도 생성된다. 재채기를 할 때, 약 10^5 개의 비말이 생성되며, 기침을 할 때 약 10^2 개의 비말이 생성된다[25]. 접촉전파는 오염된 곳에 손가락을 댄다가 그 손가락으로 자신의 코나 눈을 비비면서 이루어지는 경우가 흔하다.

바이러스의 격리 지침은 전파경로에 따라 표준주의, 접촉주의, 비말주의, 공기주의, 보호격리로 나누고, 전염력 있는 바이러스가 배출되는 기간에 따라 격리 기간이 정해진다.

호흡기 바이러스의 경우 동역학 연구에 여러 가지 제한이 있다. 호흡기 검체는 비인두 흡인액, 비인두 면봉, 객담, 기관 흡인액, 기관지폐포세척액 등 종류가 다양하며, 감염 시기 및 감염의 정도에 따라 각각의 검체에서 바이러스 배출량이 달라진다. 그리고, 호흡기 검체는 혈액과는 달리 점액질 등으로 인해 균질화가 어렵다. 또한 호흡기 바이러스의 양을 정확하게 측정하기 힘들기 때문에 동일 검사 기관에서 다른 시점 또는 서로 다른 검사 기관과는 결과를 비교할 수 없다. 호흡기 바이러스의 경우 세계보건기구의 정량표준 물질이 없으며, 바이러스 정량을 위한 핵산증폭법도 드물다. 마지막으로, 호흡기 바이러스 감염의 또 다른 인자인 숙주 요인이 있다. 즉 숙주의 호흡기 바이러스에 대한 감염 장벽, 면역능에 따라 호흡기 바이러스 감수성이 달라질 수 있으며, 바이러스 감염 초기의 인터페론 생산 정도에 따라 바이러스 양이 달라질 수 있다[26].

이러한 한계에도 불구하고 호흡기 바이러스의 동역학 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 다양한 동역학 연구자료를 이용하여 감염관리가 효율적으로 이루어지도록 하는 노력이 지속적으로 필요할 것이다.

Summary

최근 Middle East Respiratory Syndrome (MERS) 사태로 인해 감염관리의 중요성에 대한 인식이 점점 높아지고 있다. 감염관리 지침은 바이러스 전파 경로 및 동역학 연구에 기초하여 만들어진 것이다. 바이러스 동역학 연구란 좁은 의미로는 감염 후 시간에 따른 바이러스의 변화를 나타내는 수학적 모델을 만드는 것이고, 넓은 의미로는 시간에 따른 바이러스의 변화 양상을 연구하는 것을 말한다. 이러한 동역학 연구 결과를 토대로 바이러스의 생활주기와 감염을 이해하고, 치료 및 감염관리에 이용할 수 있다.

감염관리를 위해서는 바이러스의 배출과 전파 경로를 이해하는 것도 중요한데, 바이러스의 전파경로는 고전적으로는 공기전파, 비말전파, 접촉전파로 나눌 수 있다. 바이러스의 배출 및 전파경로에 따라 격리 지침을 세우게 되는데 크

계 표준주의, 접촉주의, 비말주의, 공기주의, 보호격리로 나눌 수 있다.

Influenza virus와 rhinovirus는 표준주의와 비말주의, parainfluenza virus와 respiratory syncytial virus는 표준주의과 접촉주의, MERS coronavirus의 경우 확진자와 접촉자에 대해 표준주의, 접촉주의, 비말주의, 격리주의를 시행한다.

호흡기 바이러스의 경우 검체의 종류가 다양하고, 검체의 점액질, 숙주의 면역 상태 차이 등 등 여러가지 요인으로 인해 동역학 연구가 어렵다. 하지만 이러한 한계에도 불구하고 호흡기 바이러스의 동역학 연구가 활발하게 이루어지고 있으며 다양한 동역학 연구자료를 이용하여 감염관리가 효율적으로 이루어지도록 하는 노력이 지속적으로 필요할 것이다.

References

- Smith AM, Perelson AS. Influenza A virus infection kinetics: quantitative data and models. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2011;3:429-45.
- Perelson AS. Modelling viral and immune system dynamics. *Nat Rev Immunol* 2002;2:28-36.
- Jones RM, Brosseau LM. Aerosol transmission of infectious disease. *J Occup Environ Med* 2015;57:501-8.
- Wei J, Li Y. Airborne spread of infectious agents in the indoor environment. *Am J Infect Control* 2016;44(9 Suppl):S102-8.
- Karim YG, Ijaz MK, Sattar SA, Johnson-Lussenburg CM. Effect of relative humidity on the airborne survival of rhinovirus-14. *Can J Microbiol* 1985;31:1058-61.
- Miller WS, Artenstein MS. Aerosol stability of three acute respiratory disease viruses. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967;125:222-7.
- Hall CB. The spread of influenza and other respiratory viruses: complexities and conjectures. *Clin Infect Dis* 2007;45:353-9.
- KCDC. Guidelines for prevention and control of healthcare associated infections. Cheongju; KCDC, 2017.
- Baccam P, Beauchemin C, Macken CA, Hayden FG, Perelson AS. Kinetics of influenza A virus infection in humans. *J Virol* 2006;80:7590-9.
- Breban R, Riou J, Fontanet A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. *Lancet* 2013;382:694-9.
- Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. Philadelphia, PA; Wolters Kluwer Health, 2013:1186-243.
- Baek JH, Seo YB, Choi WS, Kee SY, Jeong HW, Lee HY, et al. Guideline on the prevention and control of seasonal influenza in healthcare setting. *Korean J Med* 2014;86:377-97.
- Karron RA and Collins PL. Parainfluenza viruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. Philadelphia, PA; Wolters Kluwer Health, 2013:996-1023.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Committee HICPA. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. Atlanta, GA; Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 2007.
- Collins PL and Karron RA. Respiratory syncytial virus and metapneumovirus. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. Philadelphia, PA; Wolters Kluwer Health, 2013:1086-123.
- Wright PF, Gruber WC, Peters M, Reed G, Zhu Y, Robinson F, et al. Illness severity, viral shedding, and antibody responses in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 2002;185:1011-8.
- Gern JE and Palmenberg AC. Rhinoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. Philadelphia, PA; Wolters Kluwer Health, 2013:531-49.
- Mosser AG, Vrtis R, Burchell L, Lee WM, Dick CR, Weisshaar E, et al. Quantitative and qualitative analysis of rhinovirus infection in

- bronchial tissues. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:645-51.
19. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM. Respiratory syncytial virus infections in infants: quantitation and duration of shedding. *J Pediatr* 1976;89:11-5.
 20. Min CK, Cheon S, Ha NY, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep* 2016;6: 25359.
 21. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DA, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med* 2013;369:407-16.
 22. Choi S, Jung E, Choi BY, Hur YJ, Ki M. High reproduction number of Middle East respiratory syndrome coronavirus in nosocomial outbreaks: mathematical modelling in Saudi Arabia and South Korea. *J Hosp Infect* 2018;99:162-8.
 23. Zhang XS, Pebody R, Charlett A, de Angelis D, Birrell P, Kang H, et al. Estimating and modelling the transmissibility of Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus during the 2015 outbreak in the Republic of Korea. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11:434-44.
 24. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). 2017 MERS response guidelines. Cheongju; KCDC, 2017.
 25. Chen SC, Chio CP, Jou LJ, Liao CM. Viral kinetics and exhaled droplet size affect indoor transmission dynamics of influenza infection. *Indoor Air* 2009;19:401-13.
 26. Sung H. Kinetics and infection control of respiratory viruses. Paper presented at: Korean Journal of Nosocomial Infection Control, the 21st Conference; 2016 May 27; Seoul, Korea.