

# 소아에서 13종 호흡기 바이러스에 의한 급성 하기도 감염의 임상 양상

충북대학교 의과대학 소아과학교실, 미생물학교실\*, 충북대학교병원 권역호흡기전문진료센터†

임정숙 · 우성일<sup>†</sup> · 백윤희\* · 권혁일\* · 최영기\* · 한윤수

= Abstract =

## Clinical characteristics of acute lower respiratory tract infections due to 13 respiratory viruses detected by multiplex PCR in children

Jeong-Sook Lim, M.D., Sung-Il Woo, M.D.<sup>†</sup>, Hyuk-Il Kwon, M.D.\*  
Yun-Hee Baek, M.D.\*, Young-Ki Choi, M.D.\*, and Youn-Soo Hahn, M.D.

Department of Pediatrics and Department of Microbiology\*  
College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea  
Chuncheong Respiratory Disease Center<sup>†</sup>, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, Korea

**Purpose:** This study was performed to investigate the epidemiologic and clinical features of 13 respiratory viruses in children with acute lower respiratory tract infections (ALRIs).

**Methods:** Nasopharyngeal aspirates were prospectively obtained from 325 children aged 15 years or less from May 2008 to April 2009 and were tested for the presence of 13 respiratory viruses by multiplex real-time-polymerase chain reaction (RT-PCR).

**Results:** Viruses were identified in 270 children (83.1%). Co-infections with  $\geq 2$  viruses were observed in 71 patients (26.3%). Respiratory syncytial virus (RSV) was the most common virus detected (33.2%), followed by human rhinovirus (hRV) (19.1%), influenza virus (Flu A) (16.9%), human metapneumovirus (hMPV) (15.4%), parainfluenza viruses (PIVs) (8.3%), human bocavirus (hBoV) (8.0%), adenovirus (ADV) (5.8%), and human coronavirus (hCoV) (2.2%). Clinical diagnoses of viral ALRIs were bronchiolitis (37.5%), pneumonia (34.5%), asthma exacerbation (20.9%), and croup (7.1%). Clinical diagnoses of viral bronchiolitis and pneumonia were frequently demonstrated in patients who tested positive for RSV, hRV, hMPV, or Flu A. Flu A and hRV were most commonly identified in children older than 3 years and were the 2 leading causes of asthma exacerbation. hRV C was detected in 14 (4.3%) children, who were significantly older than those infected with hRV A (mean $\pm$ SD, 4.1 $\pm$ 3.5 years vs. 1.7 $\pm$ 2.3 years;  $P=0.009$ ). hBoV was usually detected in young children (2.3 $\pm$ 3.4 years) with bronchiolitis and pneumonia.

**Conclusion:** This study described the features of ALRI associated with 13 respiratory viruses in Korean children. Additional investigations are required to define the roles of newly identified viruses in children with ALRIs. (Korean J Pediatr 2010;53:373-379)

**Key Words:** Respiratory tract infection, Asthma, Respiratory virus, RT-PCR, Children

## 서 론

급성 하기도 감염은 국내 소아청소년과 입원환자의 약 30%를 차지하는 중요한 질환이다<sup>1)</sup>. 급성 하기도 감염의 원인 중 바이러스가 차지하는 비율은 60% 이상이며<sup>2)</sup>, 나이가 어릴수록 그 비율이 증가하여 영아에서는 90%로 보고되었다<sup>3, 4)</sup>. 그러나 급성 하기도 감염의 원인 바이러스들은 서로 유사한 증상을 유발하기 때문에 급성 하기도 감염 환자에 대한 임상적 관찰만으로는 원인 바이러스의 추정이 어렵다.

호흡기 감염 환자에서 원인 바이러스를 확인하면 환자에 대한 적절한 항 바이러스제제의 투여가 가능하고 불필요한 항균제 사

Received : 10 December 2009, Revised : 14 January 2010

Accepted : 18 February 2010

Address for correspondence : Youn-Soo Hahn, M.D.

Department of Pediatrics, Chungbuk National University College of Medicine, Chungbuk National University Hospital 62 Kaeshin-dong, Hungduk-gu, Cheongju 361-711, Korea

Tel : +82.43-269-6042, Fax : +82.43-264-6620

E-mail : yshahn@chungbuk.ac.kr

<sup>†</sup>This work was supported by the research grant of the Chungbuk National University in 2008

<sup>\*</sup>Results were presented at the 2009 Korean Pediatric Academic Society Annual Meeting in Seoul

용을 감소시킬 수 있으며, 원인 바이러스의 감염이 확인된 환자를 격리시켜 병원 내 전파를 막을 수 있다<sup>5)</sup>. 따라서 호흡기 감염 환자에서 원인 바이러스의 확인이 요구되며 이를 위해서는 검사실적 진단법이 필요하다. 검사실적 진단법으로 바이러스 배양, 혈청학적 항원 검사 등이 이용되었으나, 이들 방법들은 바이러스 검출 빈도가 50% 이하로 낮기 때문에 임상적 이용은 제한적이다<sup>6)</sup>. 그러나 최근 multiplex RT-PCR (Real Time-Polymerase Chain Reaction)에 의한 바이러스 진단법의 도입으로 원인 바이러스 검출 빈도를 높일 수 있게 되었다. 또한 다수의 호흡기 바이러스를 동시에 검사할 수 있어 multiplex RT-PCR의 임상적 이용이 증가하고 있다<sup>7-9)</sup>.

Respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus (PIV), influenza virus (Flu), adenovirus (ADV)와 같은 기존의 바이러스 외에 human rhinovirus (hRV), human metapneumovirus (hMPV), human bocavirus (hBoV), human coronavirus (hCoV)가 급성 하기도 감염의 중요한 원인이라는 사실이 multiplex RT-PCR과 같은 바이러스 진단법을 이용한 연구들에 의해 확인되었다<sup>6, 10-13)</sup>. 그러나 세기관지염, 바이러스 폐렴, 크룹과 같은 대표적인 하기도 감염에서 기존의 원인 바이러스와 최근에 원인으로 확인된 바이러스 사이의 상대적인 중요성을 비교하기 위해 더 많은 연구 결과가 필요하다. 특히 최근에 알려진 hRV C 감염<sup>14)</sup>과 hBoV 감염에 대한 국내 소아에서의 보고는 소수에 불과하다<sup>7, 15, 16)</sup>. 또한 현재까지 보고된 연구 결과로는 국내 소아에서 천식 악화의 주요 원인 바이러스를 추정하기에 부족하다<sup>17)</sup>. 이에 저자들은 충청 지역에서 하기도 감염으로 입원한 소아들에서 hRV C와 hBoV를 포함한 총 13종의 바이러스에 대해 multiplex RT-PCR 검사를 실시하여 하기도 감염에서 이들 바이러스의 상대적인 검출 빈도와 역학적 특성에 대한 연구를 실시하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2008년 5월부터 2009년 4월까지 충북대학교병원 소아청소년과에 급성 하기도 감염으로 입원한 소아 중 비인두 흡인물을 채취하여 multiplex RT-PCR 검사를 실시한 소아를 대상으로 하였다. 하기도 감염은 후두, 기관, 기관지, 폐를 침범한 임상적인 증거가 있는 질환으로 정의하였고, 진단은 Denny와 Clyde의 분류<sup>18)</sup>에 따라 흉부 방사선 검사상 폐 침윤을 보이거나 청진 시 수포음이 들리는 경우는 폐렴으로, 청진 시 호기성 천명이 주로 들리고 흉부 방사선 소견이 정상이거나 과팽창을 보이는 경우는 세기관지염으로, 경경대는(barking) 기침을 보이며 청진 시 흡기성 천명을 동반하는 경우는 크룹으로 진단하였다. 호기성 천명을 동반한 급성 호흡 곤란이 있으며 기관지 확장제에 대한 기도 가역성이나 메타콜린 유발 검사상 기관지 과민성이 증명<sup>19)</sup>된 경우 천

식으로 진단하였다. 폐기능 검사를 할 수 없는 소아는 3회 이상의 반복적인 천명이 있고 천식의 고위험군 이면서<sup>19)</sup> 기관지 확장제 흡입 후 임상 증상이 호전을 보이는 경우에 천식으로 진단하였다.

## 2. 방법

### 1) 검체의 채취와 보관

모든 검체는 표준 프로토콜에 따라서 의사에 의해 입원 24시간 이내에 대상 소아들의 비인두에 소독된 8 FG 카테터를 외비공에서 귀까지 해당하는 길이를 삽입하고 Mucus trap을 이용하여 비인두 흡인 물을 채취하였다. 만약 채취가 어려울 때는 소독된 생리 식염수 2 mL를 비강에 주입한 후에 흡인하였다. 검체는 가능한 빨리 검사실로 보냈으며, 지연될 경우 4°C에서 보관하였다.

### 2) 바이러스의 진단

#### (1) RNA 추출

Viral RNA 추출은 RNeasy Minikit (Qiagen, Valencia, CA, USA)를 사용하였다. 분리된 바이러스 배양액 중 200 µL에 buffer RLT 550 µL를 첨가하여 섞고 실온에 5분간 정치한 후 100% 에탄올을 첨가한 후 전체를 섞은 후 1분간 1,3000 rpm에서 원심분리 하였다. 세척 완충액으로 2회 세척 후, 건조를 한 뒤 RNase free water 40 µL로 RNA를 추출하였다.

#### (2) cDNA 합성

추출된 RNA에 primer (random hexamer)와 2.5 mM dNTP를 넣고 70°C에서 5분간 반응한 뒤 즉각 4°C에서 3분간 정치한 뒤, Omniscript reverse transcriptase와 역전사 완충액을 넣어 준 뒤 37°C에서 60분간 반응 시켰다.

#### (3) PCR

합성된 cDNA에 Seeplex™ Respiratory virus detection kit (Seegene, Seoul, Korea)를 사용하여 RSV A, RSV B, Flu A, hMPV, hRV A, ADV, PIV-1, PIV-2, PIV-3, hCoV-OC43, hCoV-229E/NL63에 대한 중합 연쇄 반응을 시행하였다. hRV C와 hBoV에 대한 중합 연쇄 반응은 hRV C는(forward[5'-TGT CAGCAATGGAGATTGAA-3']; reverse[5'-CCATTTCCCTGGTTGGAAGAA-3']), HBoV는 (forward[5'-CCAGCAAGTCCTCCAAACTC-3']; reverse[5'-CGCGATCAGCGTTATTACA-3']) primer set를 이용하여 시행하였다<sup>21)</sup>. 증폭 반응 프로그램은 처음 94°C에서 10분간 주형 핵산을 변성 시키고 나서 94°C에서 30초, 60°C에서 1분 30초, 72°C에서 1분 30초의 프로그램으로 40회를 반복시킨 후 마지막 회 다음에 72°C에서 최종 확장을 10분간 수행하였다. 이 PCR 증폭 산물을 1% agarose gel에서 전기 영동하여 자외선 하에서 각각의 분획(band)을 이용하여 각 바이러스별 특이 PCR 증폭체를 확인하였다.

### 3) 의무 기록 고찰

호흡기 증상 및 징후는 입원하는 동안에 표준화된 양식에 기입되었다. 의무 기록은 임상 증상 및 대상 소아의 기저 상태를 확인하기 위해 검토되었다. 임상 자료는 바이러스의 검사 결과를 모

르는 사람에 의해 데이터 베이스에 기입되었다.

4) 통계

통계 분석은 SPSS for Window 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 성별, 바이러스별 임상 증상 및 임상 진단의 분율, 연령 차이에 의한 양군의 바이러스 검출율은  $\chi^2$  test 또는 Fisher's exact test를 사용하여 검정하였다. 해당 바이러스 감염된 소아의 연령은 Mann-Whitney test를 사용하여 검정하였다. P 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 소아의 특징

2008년 5월부터 2009년 4월까지 충북대학교 병원 소아청소년과에 입원하여 하기도 감염으로 진단되고 비인두 흡인물 채취가 시행된 소아는 325명이었다. 대상 소아 중 남자는 195명, 여자가 130명이었으며, 소아의 평균 연령은 2.4±3.5세이었다. 대상 소아 중 3세 이상은 96명(29.5%)이었다.

2. 호흡기 바이러스 검출 양상

multiplex RT-PCR 검사 결과 270명(83.1%)에서 호흡기 바이러스가 검출되었으며, 이 중 2개 이상의 바이러스가 검출되어 혼합 감염으로 진단된 소아는 26.3%(71/270)이었다. 대상 소아 중 RSV가 108례(33.2%)에서 검출되어 가장 높은 빈도로 검출되었으며, 그 외 hRV 62례(19.1%), Flu A 55례(16.9%), hMPV 50례(15.4%), PIV 27례(8.3%), hBoV 26례(8.0%),

ADV 19례(5.8%), hCoV 7례(2.2%) 순으로 검출되었다. 아형을 포함한 13종 바이러스 검출 빈도는 RSV B가 73례(22.5%)로 가장 높았으며 각각의 검출 빈도는 다음과 같다(Table 1). 연령별 바이러스의 검출율은 1세 미만 89.7%, 1-2세 88.3%, 3-6세 76.7%, 7세 이상 55.6%로 나이가 증가할수록 감소하였다.

3. 월별 호흡기 바이러스 검출 양상

RSV A와 B는 10월에서 12월 사이에 가장 유행하였고, Flu A는 10월에서 12월 사이에 유행하였다가 봄철인 4월에 더 큰 유행을 보였으며, hRV A는 9-10월과 4월에 유행하였으며, hRV C는 12월에 유행하였다. hMPV는 3월에서 5월 사이에 유행하였고, HBoV는 3월에 유행하였다(Fig. 1).

Table 1. Detected Viruses in 325 Hospitalized Children with Acute Lower Respiratory Tract Infections

Virus	Number of positive cases (%)
RSV B	73 (22.5)
Flu A	55 (16.9)
hMPV	50 (15.4)
hRV A	48 (14.8)
RSV A	37 (11.4)
hBoV	26 ( 8.0)
ADV	19 ( 5.8)
PIV-3	19 ( 5.8)
hRV C	14 ( 4.3)
PIV-2	12 ( 3.7)
PIV-1	9 ( 2.8)
hCoV-OC43	4 ( 1.2)
hCoV-229E/NL63	3 ( 0.9)

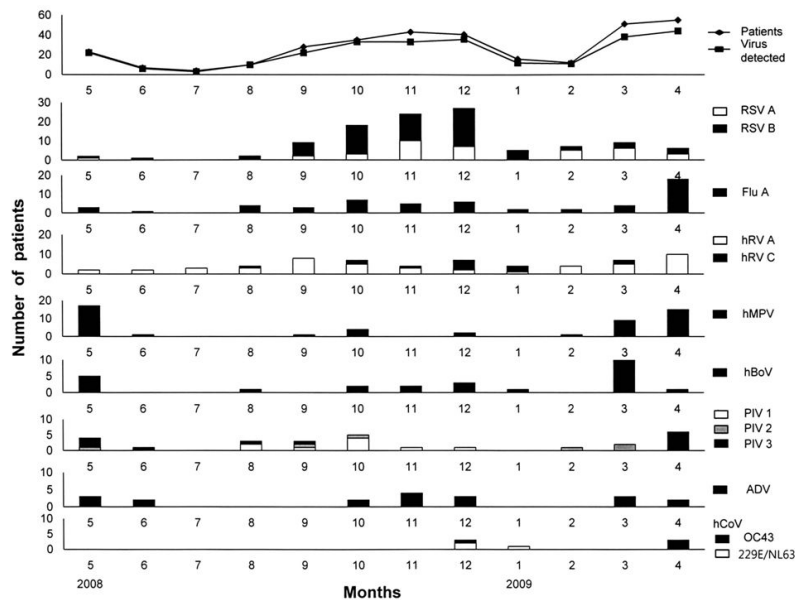


Fig. 1. Monthly occurrence of acute lower respiratory tract infections associated with 13 respiratory viruses isolated from children.

4. 임상 진단에 따른 호흡기 바이러스 검출 양상

임상진단은 세기관지염 122례(37.5%), 폐렴 112례(34.5%), 천식 악화 68례(20.9%), 크룹 23례(7.1%)였다. 대상 소아의 질환 별 평균 연령은 세기관지염 1.0±3.1세, 폐렴 1.9±3.1세, 크룹 1.3±1.2세, 천식 악화 5.8±4.2세였다. 세기관지염과 폐렴으로 진단된 소아에서 가장 높은 검출 빈도를 보인 호흡기 바이러스는 RSV로 세기관지염 환자의 45.9%와 폐렴 환자의 31.3%에서 검출되었다. 그 외 세기관지염으로 진단된 소아에서는 hRV (18.0%), hMPV (11.5%), Flu A (11.5%), hBoV (10.7%) 등이, 폐렴으로 진단된 소아에서는 hMPV (22.3%), hRV (17.9%), Flu A (12.5%) 등이 비교적 높은 빈도로 검출되었다. 크룹으로 진단된 소아에서 가장 높은 검출 빈도를 보인 호흡기 바이러스는 PIV (43.5%)였으며, 그 외 Flu A (21.7%), RSV (21.7%), hRV (21.7%), hMPV (17.4%) 등의 순으로 검출 빈도가 높았다. 천식 악화로 진단된 소아에서는 Flu A (32.4%), hRV

(22.1%), RSV (17.6%) 순의 빈도로 검출되었다(Fig. 2).

5. 호흡기 바이러스 별 임상 양상

Table 2에서는 각각의 호흡기 바이러스가 검출된 소아들의 임상적 특징을 기술하였다. RSV가 검출된 소아들의 평균 연령은 1.2세였으며, Flu A가 검출된 소아들의 평균 연령은 4.3±4.1세로 가장 높았다. 다른 호흡기 바이러스들의 경우 검출된 소아들의 평균 연령이 0.9-2.3세였다. RSV 검출률은 3세 미만에서 39.7% (91/229), 3세 이상에서 17.7% (17/96)로 3세 미만의 소아에서 유의하게 높게 검출되었으며( $P<0.001$ ), Flu A 검출률은 3세 미만에서 10.0% (23/229), 3세 이상에서 33.3% (32/96)로 3세 이상의 소아에서 유의하게 높게 검출되었다( $P<0.001$ ). hRV가 검출된 소아들의 평균 연령은 2.3±3.6세였다. hRV가 검출된 소아 중 hRV A가 검출된 48명의 평균 연령은 1.7±2.3세, hRV C가 검출된 14명의 평균 연령은 4.1±3.5세로 hRV C는 hRV A보다 유의하게 높은 연령의 소아에서 검출되었

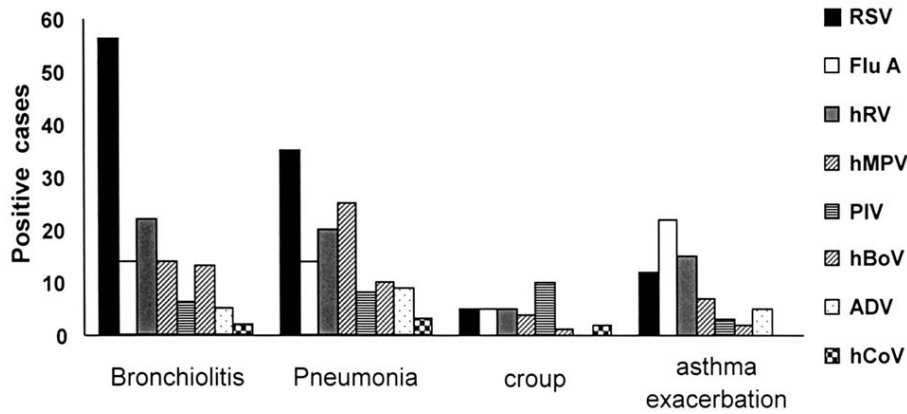


Fig. 2. Frequency of identified respiratory virus in children hospitalized with ALRIs.

Table 2. Comparison of the Characteristics of 325 Children with Acute Lower Respiratory Tract Infection with respect to 8 Major Respiratory Viruses

Characteristics	RSV (n=108)	Flu A (n=55)	hRV (n=62)	hMPV (n=50)	PIV (n=27)	hBoV (n=26)	ADV (n=19)	hCoV (n=7)
Age (years mean±SD)	1.2±2.3	4.3±2.1	2.3±2.8	2.3±3.8	1.3±1.2	2.3±3.4	1.5±1.8	0.9±1.2
Age ≥ 3 years (%)	17 (15.7)	31 (58.2)	21 (33.9)	11 (22.0)	6 (22.2)	7 (26.9)	2 (10.5)	1 (14.3)
Sex (Male:female)	59:49	36:19	36:26	30:20	14:13	16:10	11:8	4:3
Clinical diagnoses								
Pneumonia	35 (32.4)	14 (25.5)	20 (32.3)	25 (50.0)	8 (29.6)	10 (38.5)	9 (47.4)	3 (42.9)
Bronchiolitis	56 (51.9)	14 (25.5)	22 (35.5)	14 (28.0)	6 (22.2)	13 (50.0)	0 ( 0)	2 (28.6)
Croup	5 ( 4.6)	5 ( 9.1)	5 ( 8.1)	4 ( 8.0)	10 (37.0)	1 ( 3.8)	5 (26.3)	2 (28.6)
Asthma exacerbation	12 (11.1)	22 (40.0)	15 (24.2)	7 (14.0)	3 (11.1)	2 ( 7.7)	5 (26.3)	0 ( 0)
Clinical characteristics								
Fever	67 (62.0)	36 (65.5)	36 (58.1)	38 (76.0)	18 (66.7)	18 (69.2)	16 (84.2)	2 (28.6)
Highest body temperature ≥39.3°C	20 (18.5)	12 (21.8)	7 (11.3)	10 (20.0)	7 (25.9)	4 (15.4)	12 (63.2)	1 (14.3)
Fever ≥ 7 days	16 (19.5)	11 (20.0)	4 ( 6.5)	7 (14.0)	5 (18.5)	5 (19.2)	4 (21.1)	1 (14.3)
Rale	50 (46.3)	15 (27.3)	22 (35.5)	25 (50.0)	8 (29.6)	14 (53.8)	11 (57.9)	4 (57.1)
Wheezing	86 (79.6)	44 (80.0)	51 (82.3)	36 (72.0)	14 (51.9)	21 (80.8)	14 (73.7)	4 (57.1)

다( $P=0.009$ ).

RSV가 검출된 소아는 대부분 세기관지염과 폐렴으로 진단되었으나, Flu A와 hRV가 검출된 소아에서는 천식 악화가 세기관지염이나 폐렴의 빈도와 비슷하거나 더 높은 빈도를 차지하였다. hRV가 검출된 소아 중 hRV A가 검출된 소아에서는 세기관지염이 41.7% (20/48)로 가장 높은 빈도를 차지하였으나, hRV C에 감염된 경우에는 천식악화가 42.9% (6/14)로 가장 높은 빈도를 차지하였다. hRV C가 검출된 소아는 hRV A가 검출된 소아에 비해 천식으로 진단된 비율이 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(42.9% (6/14) vs 18.8% (9/48),  $P=0.064$ ). hMPV가 검출된 소아의 50%가 폐렴으로 진단되었으며, hBoV가 검출된 소아는 50%가 세기관지염으로 진단되었다.

## 고 찰

본 연구에서는 급성 하기도 감염으로 입원한 소아 환자에서 하기도 감염의 원인을 추정하기 위해 현재까지 주요 원인으로 보고된 13개 호흡기 바이러스를 multiplex RT-PCR을 이용하여 확인하였다. Multiplex RT-PCR은 민감도와 특이도가 높아 호흡기 바이러스를 확인하기 위해 최근에 많이 이용되고 있으며, 동시에 여러 바이러스를 확인할 수 있기 때문에 급성 하기도 감염을 발생시키는 여러 호흡기 바이러스의 기여도를 평가하고 비교할 수 있다. multiplex RT-PCR 법을 이용한 호흡기 바이러스 검출은 호흡기 질환의 원인 바이러스를 규명하는 가장 손쉬운 방법으로 생각되며, 최근까지 이에 대한 다수의 연구 결과들이 보고되었다.

특정 호흡기 바이러스는 특정 호흡기 감염과 연관성이 있다고 알려져 있다. 본 연구에서도 바이러스 폐렴과 세기관지염은 RSV가, 크룹은 PIV가 가장 흔한 원인으로 확인되어 이전의 연구 결과와 일치하였다. 바이러스 폐렴이나 세기관지염으로 진단된 소아에서 RSV 이외에 hRV, hMPV, Flu A가 비교적 높은 빈도로 검출되었다. RSV, hRV, Flu A는 크룹으로 진단되었던 환자에서 PIV 다음의 높은 빈도로 검출되어 이들 바이러스들이 폐렴과 세기관지염의 중요한 원인일 뿐만 아니라 크룹에서도 중요한 원인으로 생각된다. 하기도 감염의 발생에 있어서 각각의 바이러스들의 기여도는 본 연구의 결과와 이전의 연구 결과 사이에 차이가 관찰되었다. 특히 3가지 아형을 모두 포함시켰지만 폐렴과 세기관지염의 발생에 대한 PIV의 기여도는 이전의 연구 결과에 비해 낮았으며<sup>8)</sup>, 폐렴과 크룹의 발생에 있어서 adenovirus의 기여도가 이전에 보고된 연구에 비해 낮았다<sup>7)</sup>.

hMPV와 hBoV는 최근 들어 하기도 감염의 주요 원인 바이러스로 보고되었다. 따라서 이들 바이러스에 하기도 감염의 임상 양상을 정확히 규명하기 위한 연구가 지속적으로 시행되어야 하며, 본 연구에서도 하기도 감염으로 진단된 소아에서 hMPV와 hBoV의 검출 빈도를 관찰하였다. 본 연구에서 hMPV가 세기관지염 보다는 폐렴 환자에서 높은 빈도로 검출된 것은 외국의 보

고와 차이를 보였으나<sup>22)</sup>, 국내 환자를 대상으로 한 연구 결과와는 부합하였다<sup>7, 8)</sup>. 또한 최근에 국내에서 보고된 바와 같이 본 연구에서도 hMPV에 의한 하기도 감염의 계절적 유행이 3-5월에 관찰되었다<sup>8, 23)</sup>. hBoV가 3-5월에 유행하고 폐렴 보다는 세기관지염 환자에서 높은 빈도로 검출된 본 연구의 결과는 폐렴 환자에서 주로 검출되고 5-7월에 hBoV가 유행했다는 이전의 보고와 차이를 보였다<sup>7)</sup>. 그러나 hBoV가 중복 감염의 비율이 높고 hBoV가 검출된 소아가 RSV가 검출된 소아에 비해 나이가 많은 결과에 대해서는 본 연구와 이전의 연구 결과와 일치하였다.

천식 악화를 진단하기 위해서 일정한 기준이 필요하며, 본 연구에서는 환자의 연령, 천식의 기왕력, 아토피 병력, 알레르기 가족력, 기관지 확장제에 대한 반응, 폐기능 검사 결과 등을 기준으로 천식 악화를 진단하였다. 2세 이하의 나이 어린 소아에서 천식 유사 증상이 관찰되었을 때 거의 모든 예에서 바이러스에 의한 세기관지염으로 진단되었으며. 이는 이들 소아들이 천식의 기왕력이 없고 기관지 확장제에 대한 반응이 관찰되지 않았기 때문이었다. 그러나 천식의 기왕력, 아토피 병력, 기관지 확장제에 대한 반응을 확인할 수 있고 폐기능 검사가 가능했던 연장아에서는 천식 악화가 진단될 가능성이 높았다. 결과적으로 본 연구에서는 천식 악화로 진단된 소아들의 연령은 다른 하기도 감염으로 진단된 소아들에 비해 높았다. 천식 악화의 경우 80% 정도가 호흡기 바이러스 감염에 의해 초래되고<sup>24, 25)</sup>, hRV, Flu A, hMPV, RSV, PIV, hBoV 등이 주요 원인으로 알려져 있다<sup>26)</sup>. 본 연구에서는 Flu A가 천식 악화로 입원한 환자에서 가장 높은 빈도로 검출되었으며, 그 외에 hRV, RSV, hMPV 등이 비교적 높은 빈도로 검출되었다. 따라서 본 연구에서는 입원을 요하는 중증 천식을 초래함에 있어서 Flu A의 기여도가 가장 높다는 사실을 확인할 수 있었으며, 이는 천식을 가진 소아에서 Flu A 감염 시 입원율이 높다는 이전의 연구 결과<sup>27, 28)</sup>와 부합하는 소견이었다. 그러나 본 연구의 결과는 천식 악화에 있어서 hRV의 기여도가 가장 크다는 국외의 연구 결과<sup>25)</sup>와는 차이가 보였다. 이와 같은 차이는 국외의 연구가 경증과 중증 천식 모두를 포함하였으나, 본 연구에서는 심한 증상을 보인 입원 환자만을 대상으로 했기 때문에 생겼을 것으로 추정된다. 따라서 국내의 천식 환자를 대상으로 경증 및 중증 천식 악화 시 검출되는 호흡기 바이러스에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 최근 천식과 밀접한 연관성이 알려진 hRV C의 검출 빈도도 관찰하였다. hRV C가 전체 하기도 감염 환자 중 14명(4.3%)에서만 검출되어 낮은 검출 빈도를 보였으나, hRV A에 비하여 감염된 소아 연령이 유의하게 높아 나이 어린 소아보다는 연장아에서 급성 하기도 감염과 연관성이 큰 것으로 관찰되었다. hRV A가 검출된 소아에 비해 hRV C가 검출된 소아에서 천식 악화로 진단된 소아의 비율이 높았지만 hRV C가 검출된 소아의 수가 적어 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 하지만 국외의 연구에서는 hRV C가 hRV A보다 천식 악화로 인한 입원과 연관성이 높은 것으로 보고되어<sup>29)</sup> 국내 환자를 대상으로 더

많은 연구가 필요하다. hRV A는 환절기인 4월과 9월에 가장 높은 빈도로 검출되었으나, hRV C는 10-12월에 가장 높은 빈도로 검출되어 유행 시기에 있어서도 두 아형 사이의 차이가 관찰되었다.

이전의 연구에서와 같이 본 연구에서도 급성 하기도 감염으로 진단된 소아에서 연령에 따른 호흡기 바이러스 검출 빈도의 차이가 확인되었다. RSV, adenovirus, PIV는 나이 어린 소아에서 주로 검출된 반면에, Flu A, hRV는 상대적으로 연장아에서 높은 빈도로 검출되었다. 또한 RSV가 검출된 소아에 비해 hMPV가 검출된 소아들의 나이가 더 많았으며, hRV가 검출된 소아에 비해 Flu A가 검출된 소아들이 나이가 더 많았다. 이와 같이 연령에 따라 호흡기 바이러스 검출 빈도에 차이가 있었기 때문에 본 연구에서는 특정 하기도 감염의 발생이 특정 연령대의 소아들에서 주로 관찰되었다. RSV가 나이 어린 소아에서 주로 검출되었기 때문에 RSV가 가장 흔한 원인인 바이러스 폐렴과 세기관지염은 나이 어린 소아에서 주로 관찰되었다. 반면에 hRV와 Flu A는 연장아에서 높은 빈도로 검출되었기 때문에 hRV와 Flu A가 주요 원인인 천식 악화는 연장아에서 주로 관찰되었다.

본 연구에서는 폐렴, 세기관지염, 크룹, 천식 악화 등의 급성 하기도 감염으로 진단된 청주 지역 소아를 대상으로 multiplex RT-PCR를 이용한 호흡기 바이러스 검출을 시행하여 하기도 감염의 발병과 호흡기 바이러스 사이의 연관성에 대하여 연구하였다. 본 연구에서는 이전에 보고된 연구 결과와 부합하는 결과들이 관찰되기도 하였으나 다른 결과가 관찰되기도 하였다. 따라서 호흡기 바이러스에 의한 발병 양상을 보다 정확히 규명하기 위해 이에 대한 장기간의 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** 급성 하기도 감염으로 입원하는 소아에서 최근 알려진 hRV C 및 hBoV를 포함하여 13종 호흡기 바이러스의 임상 양상 및 역학을 알아보려고 하였다.

**방법:** 2008년 5월부터 2009년 4월까지 충북대학교병원 소아과에 급성 하기도 감염으로 입원한 소아 중 325명을 대상으로 비인두 흡인물에서 multiplex RT-PCR법을 이용하여 총 13종의 바이러스를 검출하였으며, 대상 소아의 의무기록을 검토하였다.

**결과:** 대상 소아 중 270례(83.1%)에서 호흡기 바이러스가 검출되었으며, 혼합 감염은 71례(26.3%)에서 관찰되었다. 바이러스 검출 빈도는 RSV 108례(33.2%), hRV 62례(19.1%), Flu A 55례(16.9%), hMPV 50례(15.4%), PIV 27례(8.3%), hBoV 26례(8.0%), ADV 19례(5.8%), hCoV 7례(2.2%)였다. 임상진단은 세기관지염 37.5%, 폐렴 34.5%, 급성 천식 악화 20.9%, 크룹 7.1%이었으며, 세기관지염과 폐렴으로 진단된 소아에서 가장 높은 빈도로 검출된 호흡기 바이러스는 RSV, hRV, hMPV, Flu A였다. Flu A와 hRV는 3세 이상의 천식 악화로 진단된 소아에서 가장 높은 빈도로 검출되었다. hRV A와 hRV C는 각각

48명(14.8%)와 14명(4.3%)에서 검출되었으며, hRV C가 검출된 소아의 평균 연령은 4.1±3.5세로 hRV A가 검출된 소아에서의 1.7±2.3세에 비해 유의하게 높았다( $P=0.009$ ). hBoV는 세기관지염 또는 폐렴으로 진단된 소아에서 주로 검출되었고, 이들의 평균 연령은 2.3±3.4세였다.

**결론:** 본 연구에서는 한국 소아에서 13종의 바이러스에 의한 하기도 감염의 양상을 관찰하였다. 소아 하기도 감염에서 새로 알려진 바이러스들의 역할을 명확히 알기 위해서는 향후 지속적인 연구가 필요하다.

## References

- 1) Jung BS, Oh JS, Cho B, Kim HH, Lee JS. A clinical study of respiratory tract infection. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 1996;6:60-3.
- 2) Elliot SP, Ray CG. Viral infections of the lower respiratory tract. In Taussig LM, Landau LI, editors. *Pediatric respiratory medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier Co, 2008: 481-9.
- 3) Henrickson KJ, Hoover S, Kehl KS, Hua W. National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S11-8.
- 4) Pettemore PK, Jennings LC. Epidemiology of respiratory infections. In: Taussig LM, Landau LI, editors. *Pediatric respiratory medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier Co, 2008: 435-52.
- 5) Templeton KE. Why diagnose respiratory viral infection. *J Clin Virol* 2007;40 Suppl 1:S2-4.
- 6) Williams JV. The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:569-84.
- 7) 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.
- 8) Kim KH, Lee JH, Sun DS, Kim YB, Choi YJ, Park JS, et al. Detection and clinical manifestations of twelve respiratory viruses in hospitalized children with acute lower respiratory tract infections: focus on human metapneumovirus, human rhinovirus and human coronavirus. *Korean J Pediatr* 2008;51: 834-41.
- 9) Chung JY, Han TH, Kim SW, Hwang ES. Respiratory picornavirus infections in Korean children with lower respiratory tract infections. *Scand J Infect Dis* 2007;39:250-4.
- 10) van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
- 11) Døllner H, Risnes K, Radtke A, Nordbø SA. Outbreak of human metapneumovirus infection in norwegian children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:436-40.
- 12) 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 U S A* 2005;102:12891-6.

- 13) Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1319–25.
- 14) Han TH, Chung JY, Hwang ES, Koo JW. Detection of human rhinovirus C in children with acute lower respiratory tract infections in South Korea. *Arch Virol* 2009;154:987–91.
- 15) Chung JY, Han TH, Kim CK, Kim SW. Bocavirus infection in hospitalized children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1254–6.
- 16) Chung JY, Han TH, Kim SW, Kim CK, Hwang ES. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. *J Med Virol* 2007;79:1238–43.
- 17) Rho EJ, Jin YM, Chung EH, Rheem I, Kim JK. The prevalence of respiratory viral infection in exacerbation of asthma in hospitalized children. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2007;27:241–7.
- 18) Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986;108:635–46.
- 19) American Thoracic Society and European Respiratory Society Task Force, Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–68.
- 20) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282–7.
- 21) Lin JH, Chiu SC, Lin YC, Chen HL, Lin KH, Shan KH, et al. Clinical and genetic analysis of Human Bocavirus in children with lower respiratory tract infection in Taiwan. *J Clin Virol* 2009;44:219–24.
- 22) 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.
- 23) Park GO, Kim JH, Lee JH, Lee JJ, Yun SW, Lim IS, et al. Epidemiologic and clinical features in children with acute lower respiratory tract infection caused by human metapneumovirus in 2006–2007. *Korean J Pediatr* 2009;52:330–8.
- 24) Sykes A, Johnston SL. Etiology of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:685–8.
- 25) Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225–8.
- 26) Carroll KN, Hartert TV. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008;28:539–61.
- 27) Miller EK, Griffin MR, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi PG, Staat MA, et al: New Vaccine Surveillance Network. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics* 2008;121:1–8.
- 28) Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283:499–505.
- 29) Miller EK, Edwards KM, Weinberg GA, Iwane MK, Griffin MR, Hall CB, et al: New Vaccine Surveillance Network. A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:98–104.