

중증 또는 비전형적 지역사회획득 폐렴으로 입원한 환자에서 호흡기 바이러스의 검출 빈도

¹가톨릭대학교 대전성모병원 호흡기내과, ²충남대학교 의과대학 내과학교실 호흡기내과

박지원¹, 정선영², 은혁수², 천신혜², 성석우², 박동일², 박명린², 박희선², 정성수², 김주옥², 김선영², 이정은²

Respiratory Virus Detection Rate in Patients with Severe or Atypical Community-acquired Pneumonia

Ji Won Park, M.D.¹, Sun Young Jung, M.D.², Hyuk Soo Eun, M.D.², Shinhye Cheon, M.D.², Seok Woo Seong, M.D.², Dong Il Park, M.D.², Myung Rin Park, M.D.², Hee Sun Park, M.D.², Sung Soo Jung, M.D.², Ju Ock Kim, M.D.², Sun Young Kim, M.D.², Jeong Eun Lee, M.D.²

Department of Internal Medicine, ¹Daejeon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, ²Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

Background: Community-acquired pneumonia (CAP) is an important cause of morbidity and mortality throughout the world in all age groups. Viral causes of CAP are less well characterized than bacterial causes. We analyzed the characteristics of hospitalized patients with CAP who had a viral pathogen detected by multiplex polymerase chain reaction (PCR).

Methods: Multiplex real-time PCR was performed for respiratory viruses in samples collected from 520 adults who developed CAP at Chungnam National University Hospital. Clinical, laboratory, and radiological features at presentation as well as other epidemiological data were analyzed.

Results: Of 520 patients with CAP, a viral pathogen was detected in 60 (11.5%), and influenza A was the most common. The virus detection rate in patients with CAP was highest in November. Two or more pathogens were detected in 13 (21.7%) patients. Seven patients had severe disease and were administered in the intensive care unit. Most patients (49/60, 81.7%) had comorbidities. However, nine (15%) patients had no comorbidities, and their age was <60 years. The ground glass opacity pattern was the most common radiological feature. Seven (11.7%) patients died from CAP.

Conclusion: Viral pathogens are commonly detected in patients with CAP, and a respiratory virus may be associated with the severity and outcome of pneumonia. Careful attention should be paid to the viral etiology in adult patients with CAP.

Key Words: Viruses; Pneumonia; Polymerase Chain Reaction

서 론

지역사회획득 폐렴은 전세계적으로 전연령에 걸쳐 이

환율과 사망률에 중요한 영향을 미치는 질환으로, 국내통계에서도 외래진료와 입원치료의 원인으로 매년 상위를 차지하고 있다¹. 지역사회획득 폐렴은 항생제치료에도 불구하고 사망률이 12~14%에 이르며 감염성 질환 중 가장 흔한 사망 원인 중 하나이다². 특히, 고령층에서는 더 높은 사망률을 보이는데 노인인구의 급격한 증가로 인해 폐렴 유병률과 이로 인한 사망률은 증가추세를 보일 것으로 예상된다².

지역사회획득 폐렴은 폐렴구균, 포도상구균, 마이코플

Address for correspondence: Jeong Eun Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine, 640, Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea
Phone: 82-42-280-8035, Fax: 82-42-257-5753
E-mail: vov-x@hanmail.net

Received: May 18, 2011

Accepted: Sep. 22, 2011

라즈마, 클라미디아 등의 세균과 Influenza virus, respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus, rhinovirus 등의 바이러스들이 원인이 되지만, 지역사회획득 폐렴의 치료는 주로 이러한 세균에 초점이 맞추어져 있다. 바이러스도 그 원인으로 인정은 되고 있으나, 특이적인 항바이러스제의 부재, 바이러스에 의한 폐렴에 대한 데이터 부족 등의 이유로 바이러스에 의한 폐렴은 관심의 대상 밖이었다. 그러나 최근 들어 H5N1, H1N1 인플루엔자 등의 바이러스에 의해 심한 폐렴이 발생하고, 근래 들어 몇몇 특정 바이러스들이 하기도 감염과 관련성이 있다는 사실이 알려지면서^{3,5} 바이러스에 의한 폐렴에 관심이 높아지고 있다.

바이러스 검출에 있어서도 예전보다 나은 진단적 기술이 도입되면서 다양한 종류의 바이러스를 보다 쉽고 빠르고, 정확하게 검출할 수 있게 된 것 또한 바이러스에 관심을 갖게 하는 중요한 역할을 하였다^{6,7}.

이에 저자들은 이번 연구를 통하여 지역사회획득 폐렴으로 대학병원에 입원하는 성인환자에서 바이러스에 대한 다중 역전사 증합효소 연쇄반응(multiplex RT-PCR)을 사용하여 검출된 호흡기 바이러스를 조사함으로써, 지역사회획득 폐렴에서의 바이러스 검출빈도 및 양상에 대하여 확인해 보고자 한다.

대상 및 방법

2008년 11월부터 2010년 11월까지 충남대학교병원에 지역사회획득 폐렴으로 내원한 18세 이상의 성인환자 중 호흡기 바이러스에 대한 multiplex RT-PCR을 시행한 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

폐렴은 아래에 기술된 두 개 이상의 증상 및 증후를 가진 급성 하기도감염으로 정의하였고(입원한 지 48시간 이후에 발생된 폐렴은 대상에서 제외하였다), 증상 또는 증후에는 기침과 가래를 동반한 기침, 발열, 오한, 호흡곤란, 흉막성 기흉통증, 수포음, 흉부 방사선 사진상 폐렴으로 관독되는 폐침윤의 존재가 포함되었다.

폐렴의 중증도를 파악하기 위해 pneumonia severity index (PSI)를 사용하였다. 환자들의 임상적, 방사선학적, 검사실 데이터는 의무기록 및 영상자료를 통하여 후향적으로 수집되어 분석되었다.

바이러스 검출에 대한 자료는 환자들이 받은 Multiplex RT-PCR 검사 결과를 통하여 조사되었다. 이 검사는 환자들의 중증도 및 증상의 발현 정도, 방사선학적 특성 등을

고려하여 입원이 결정된 환자들을 대상으로 시행되었다. 이 검사를 위한 검체는 대부분 환자들의 인후부, 비강 등을 멸균된 면봉으로 도말하여 얻었으며, 일부 환자에서는 bronchoalveolar lavage를 통해서 호흡기 바이러스 검출 키트(Seeplex[®] RV12 ACE Detection; Seegen, Seoul, Korea)를 사용하여 얻은 결과였다. 이 검사는 호흡기 바이러스 12종을 동시에 하는 검사로, influenza virus A와 B, RSV A와 B, Parainfluenza 1, 2, 3과 coronavirus 229E, coronavirus OC43, human rhino virus, Adenovirus, Metapneumo virus가 포함되어 있었다.

결 과

1. 환자들의 특성

2008년 11월부터 2010년 10월까지 충남대학교병원에 총 2년 동안 지역사회획득 폐렴으로 입원한 환자 520명이 호흡기 바이러스 검출을 위한 Multiplex RT-PCR을 받았다. 이들의 검사 결과 중 60명(11.5%)에서 한 개 이상의 호흡기 바이러스가 검출되었다. 이들의 평균연령은 62.66세(범위, 22~96세)였고, 남자가 36명(60%), 여자가 24명(40%)이었다. 이들의 평균 입원 기간은 11.8±9.5일(범위, 2~48일)이었고, 7명은 입원 중 중환자실치료를 받았

Table 1. Baseline characteristics

Characteristics	Number (%)
Virus detection/Total number	60/520 (11.5)
Male:Female	36 (60):24 (40)
Median age, yr	62.7 (22~96)*
Admission duration, day	8.0 (2~48)*
Comorbidity, Total	49/60 (81.7)
Respiratory disease	16 (26.7)
Malignant neoplasm	9 (15.0)
Diabetes	6 (10.0)
Neurologic disorder	6 (10.0)
Cardiovascular	5 (8.3)
Liver disease	5 (8.3)
None	9 (15.0)
Pneumonia severity	
Class I~III	35 (58.3)
Class IV~V	25 (41.7)
Intensive care unit admission	7 (11.7)
Outcome	
Alive	53 (88.3)
Death	7 (11.7)

*Values in parenthesis represent ranges.

다. 이 환자들 중 동반질환을 가지고 있는 환자는 49명(81.7%)으로, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 등의 호흡기질환을 가진 환자가 16명(26.7%)으로 가장 많았고, 악성 종양을 가진 환자가 9명(15.0%), 당뇨병과 신경학적 질환을 가진 환자가 각각 6명(10.0%)이었다. 폐렴의 중증도를 나타내는 pneumonia severity index를 계산하였을 때, risk class IV와 V에 해당하는 환자는 각각 25명(41.7%)과 3명(5.0%)으로, 바이러스가 검출된 환자들의 상당수가 고위험군에 속했다(Table 1). 그러나, 바이러스가 검출된 환자들 중에는 나이가 60세 이하이면서 호흡기질환 및 다른 동반질환이 전혀 없는 건강한 환자들도 9명(15%) 포함되어 있었다. 이들은 모두 생존하였으며, 8명은 7일 이내에 모두 호전되어 퇴원하였다. 1명은 36세 남자로 양폐야에 미만성으로 consolidation과 ground glass opacity (GGO)가 보였고, influenza A virus가 검출되어 항바이러스제(oseltamivir) 및 항생제를 사용하였으며, 폐조직 검사상 부분적으로 diffuse alveolar damage 소견이 보여 스테로이드를 추가적으로 사용한 후 호전되어 입원 21일째 퇴원하였다.

2. 검출된 바이러스와 배양된 세균 분포

호흡기 바이러스가 검출된 환자 중 한 명은 네 가지 바이러스가 동시에 검출되었으며, 세 가지 바이러스가 동시에 검출된 환자는 2명, 두 가지 바이러스가 검출된 환자는 10명이었다(Table 2). 검출된 바이러스 종류는 influenza A가 26명(43.3%)으로 가장 많았으며, Respiratory synthitial virus (RSV) B가 12명(20.0%), Parainfluenza virus 3이 8명(13.3%), rhinovirus 7명(11.7%), adenovirus 7명(11.7%) 등의 순으로 검출되었다(Table 2).

월별 바이러스 검출양상을 보았을 때, 11월이 13명(21.7%)으로 가장 많았으며, 3월이 8명(13.3%), 1월과 10월이 각각 7명(11.7%), 4월과 12월이 각각 5명(8.3%) 순이었다(Figure 1).

바이러스가 검출된 환자 60명의 연령 분포를 보았을 때, 60세 이상의 환자가 35명으로 58.3%를 차지하였으며, 그 중 80세 이상의 환자는 8명으로 13.3%였다.

객담 배양 검사를 조사하였을 때, 전체 환자(520명) 중 243명(46.7%)의 환자에게서 한 개 이상의 균이 자랐다. 나머지 환자 중 73명(14.1%)의 환자는 객담 검사가 이루어지지 않았거나, 부적절한 객담으로 검사가 되었고, 적절한 객담에도 불구하고 균이 자라지 않거나 정상 세균총이 자란 경우는 171명(32.9%), candida와 같은 곰팡이만 자

Table 2. Detected viruses

	Detected virus	Number (%)
A	Influenza A	26 (43.3)
	Influenza B	1 (1.7)
	RSV A	3 (5.0)
	RSV B	12 (20.0)
	Parainfluenza 1	0 (0)
	Parainfluenza 2	4 (6.7)
	Parainfluenza 3	8 (13.3)
	Corona 229E	3 (5.1)
	Corona OC43	2 (3.3)
	Rhinovirus	7 (11.7)
	Adenovirus	7 (11.7)
	Metapneumovirus	4 (6.7)
	B	Adenovirus+metapneumovirus
Parainfluenza 2+corona 229E		1
Parainfluenza 2+Parainfluenza 3		1
Parainfluenza 3+Rhinovirus		1
RSV A+adenovirus		1
RSV A+Rhinovirus		2
RSV B+metapneumovirus		1
C	Influenza B+RSV B+Rhinovirus	1
	Parainfluenza 2+parainfluenza 3+adenovirus	1
D	Parainfluenza 2+parainfluenza 3+coronavirus 229E+adenovirus	1

A: detected number of each virus; B: cases in which two viruses were detected; C: cases in which three viruses were detected; D: cases in which four viruses were detected.

란 경우가 33명(6.4%)였다. 자란 균의 종류로는 α -hemolytic streptococci가 55명(10.6%)으로 가장 많았고, *S. aureus*가 48명(9.2%), *K. pneumoniae*가 39명(7.5%), *P. aeruginosa*가 26명(5.0%), *Enterobacter spp.*이 20명(3.8%), *S. pneumoniae*는 14명(2.7%)의 순으로 나타났다. 동정된 균 중 *S. aureus*가 배양된 48명 중 37명의 환자가 Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)였으며, *K. pneumoniae*가 발견된 39명 중 6명이 Extended spectrum β -lactamase (ESBL) 양성 균이 동정되었다.

바이러스가 검출된 환자들의 객담 배양 검사 결과, 60명의 환자 중 20명(33.3%)의 환자에서 균이 배양되지 않았거나, 정상 세균총만 배양되었으며, 8명(13.3%)의 환자에서 α -hemolytic streptococci, 4명(6.7%)의 환자에서 *P. aeruginosa*, 3명(5%)의 환자에서 *S. aureus*, 2명(3.3%)의 환자에서 *S. pneumoniae*가 자랐다. 배양된 균의 분포는 바이러스가 검출된 군과 검출되지 않은 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다($p=0.570$).

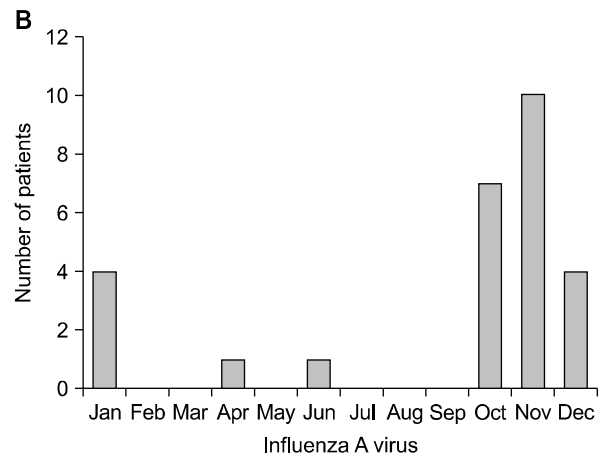
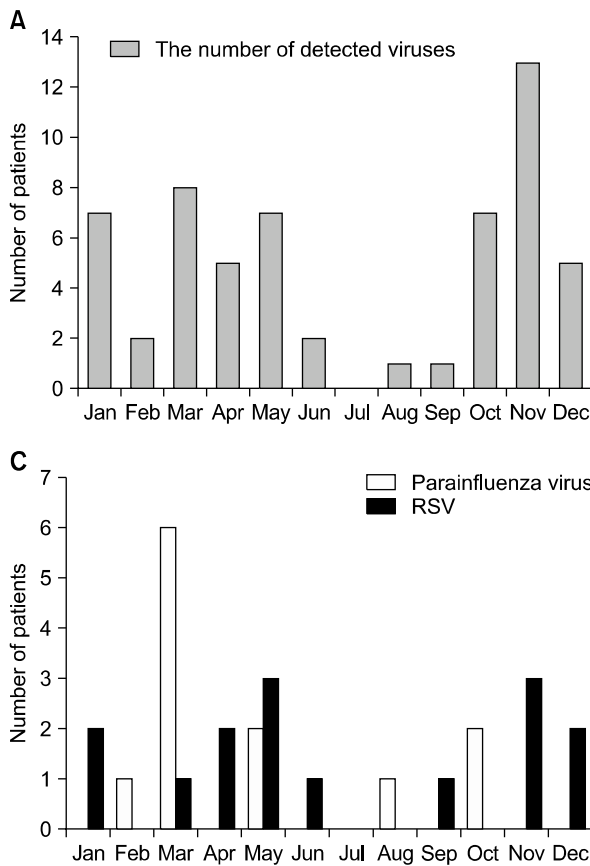


Figure 1. (A) Monthly distribution of the total number of patients with pneumonia who had a viral pathogen detected. Monthly distribution of the number of patients with pneumonia who had a influenza A virus (B) and parainfluenza virus and RSV (C) detected.

Table 3. Radiologic findings

Pattern	Number (%)
Typical vs. Atypical	295 (56.7) vs. 225 (43.3)
Virus Detected vs. None	38/295 (12.9) vs. 22/225 (9.8)*
Among the virus detected patients	
Ground glass opacity	20 (33.3)
Consolidation	12 (20.0)
Small nodule	11 (18.3)
Tree in bud	3 (5.0)
Mixed	14 (23.3)
Pleural effusion	9 (15.0)

*p=0.26.

3. 임상양상

바이러스가 검출된 환자들의 흉부 방사선 사진 양상을 살펴보면, GGO를 보이는 환자가 20명(33.3%)으로 가장 많았으며, consolidation과 small nodule 형태로 보이는 환자가 각각 12명(20.0%), 11명(18.3%)이었고, 각각의 양상이 혼재된 환자들은 14명(23.3%)이었다(Table 3). 총

520명의 환자 중 흉부사진상 비전형적인 모양을 보이는 환자는 295명(56.7%)이었으며, 이중 바이러스가 검출된 환자는 38명(12.9%)이었다. 흉부 방사선상 전형적인 폐렴 양상으로 보였던 환자군(22/225, 9.8%)과 비교했을 때의 차이는 없었다(p=0.26).

환자들이 호소하는 증상으로는 기침이 79.7%, 가래가 78.0%, 발열이 79.7%였으며, 호흡곤란도 31명(51.6%)으로 많은 환자들이 호흡곤란을 호소하는 것을 알 수 있었다. 실제로 동맥혈 검사상 PaO₂가 60 mm Hg 이하로 저산소증이 있었던 환자는 13명(21.7%)이었다. 그러나 바이러스의 동정된 군과 동정되지 않은 군 사이에 의미 있는 증상의 빈도는 차이가 없었다. 9명(15.0%)의 환자에서는 흉수가 동반되어 있었다. 혈액 검사상 백혈구수가 12,000 cell/mL 이상이거나 4,000 cell/mL 이하인 환자들은 20명(33.3%)으로, 나머지 66.7%의 환자에서는 백혈구 수가 정상범위이거나 약간 높은 정도였다.

CRP는 7.9 (0.1~25.1) mg/dL, LDH는 471.0 (212.6~2250) IU/L로 범위가 넓었으며, 바이러스가 검출되지 않은 환자들과 의미 있는 차이는 없었다. AST/ALT는 대부

Table 4. Laboratory findings

Lab.	n=60
Leukocytes	
<4,000	6 (10.0)
4,000~12,000/ μ L	16 (26.7)
>12,000/ μ L	38 (63.3)
PaO ₂ <60 mm Hg	13 (21.7)
Chemistry	
C reactive protein (mg/dL)	7.87 (0.1~25.1)
LDH (IU/L)	471.9 (212.6~2,250)
AST (U/L)	23.5 (11~271)
ALT (U/L)	24.0 (8~802)

CRP: C reactive protein; LDH: lactate dehydrogenase; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase.

분 정상 범위에 있었고, 60명 중 7명(11.7%)의 환자에서 정상치의 2배 이상으로 높았다. AST/ALT가 높았던 환자들 중, H1N1 influenza virus를 포함하여 4명의 환자가 influenza A virus가 검출되었고, 나머지 환자들에게서는 coronavirus OC43, coronavirus 229E, RSV B가 각각 검출되었다(Table 4).

4. 환자들의 생존 여부

바이러스가 검출된 환자 60명 중 7명의 환자가 중환자실치료를 받았고, 그 중 4명이 사망하였다. 사망한 환자 중 3명은 각각 천식, 폐암, 급성 골수성 백혈병을 앓고 있던 환자들이었다. 한 명은 73세 여자로서 다른 동반질환은 없었으나 내원 시부터 전 폐야에 미만성으로 반점 형태의 consolidation과 GGO가 보이다가 항생제에 반응 없이 급성 호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 양상으로 진행하였고, influenza A virus가 검출되어 항바이러스제(oseltamivir)를 투여하였으나 사망하였다. 중환자실치료를 받지 않았던 환자들 중 뇌출혈로 누워지내던 81세 남자와, 폐섬유화증이 있던 63세 남자, 췌장암을 앓고 있던 60세 남자가 폐렴으로 사망하여 총 60명 중 7명(11.7%)이 사망하였다.

고 찰

2008년 11월부터 2010년 10월까지 약 2년 간에 걸쳐 지역사회획득 폐렴으로 한 대학병원에 입원한 환자들에서 시행된 호흡기 바이러스 12종에 대한 multiplex RT-PCR을 시행한 결과를 분석하였을 때, 520명 중 60명

(11.5%)에서 호흡기 바이러스가 확인되었다. 겨울과 환절기에 바이러스 검출율이 높았으며, 검사기간에 H1N1 influenza의 대유행시기가 포함되어 있었고, 실제로 RT-PCR 검사를 통해 H1N1 influenza A virus 감염으로 확진된 폐렴환자가 2명 포함되어 있었다. 대부분의 환자들이 동반질환을 가지고 있었으며(81.7%), 그 중 호흡기계질환을 동반한 환자들이 가장 많았다(26.7%). 그러나 60명 중 9명(15.0%)은 기저질환이 전혀 없었으며, 면역이 저하될 만한 특별한 이유가 없는 젊은 환자들도 포함되어 있었다. 이번 조사는 그 대상이 3차 의료기관인 대학병원에 입원한 환자들이며, 호흡기 바이러스 검사를 받은 환자들의 자료를 후향적으로 분석한 연구이기 때문에, 동반질환을 가지고 있는 환자들의 비중이 높았을 것으로 생각되며, 단순한 폐렴보다는 중증의 폐렴 및 복잡한 양상을 보이는 환자들의 비중이 높았을 것으로 생각된다. 배양된 균 분포 또한 전형적인 지역사회획득 폐렴과는 다른 분포를 보였는데, 이러한 균 분포는 환자들의 상당수가 동반질환을 가지고 있으며, 입원 등 병원과의 접촉이 빈번하기 때문으로 생각된다.

최근 들어 호흡기 바이러스들은 성인에서 폐렴을 일으키는 주요 원인으로 여겨지고 있으며, 보고에 따라 차이는 있지만, 폐렴의 원인으로 5~30% 정도 기여한다고 보고되고 있다^{8,10}. 본 논문에서 조사한 multiplex RT-PCR을 사용하여 검출된 바이러스가 폐렴의 원인이었다고 단정할 수 없다. 그러나 일부 환자들에서는 폐렴의 원인으로 작용했을 가능성이 있고, 박테리아와 함께 감염을 일으켜 바이러스가 폐렴의 중증도에 기여했을 가능성도 있을 것이다.

폐렴의 원인으로서의 바이러스에 대한 관심은 여러 가지 이유로 인해 높아지고 있으며, 그에 대한 연구도 최근 들어 활발해지고 있다. 2001년도에 van der Hoek 등⁴에 의해 Metapneumovirus가 발견됨으로써 인간의 하기도의 감염에 대한 이 바이러스의 역할 규명에 대한 여러 연구가 진행되었고, Rhinovirus 또한 최근 들어 어린이들과 성인에서 하기도감염과 관련되어 있음이 보고되고 있다⁵. 본 연구에서도 metapneumovirus가 4건, rhinovirus가 7건 검출되었었는데, 이 바이러스들은 산발적인 유행을 일으킬 수 있으며, 특히 면역이 억제된 환자들이나 노인환자들에게 치명적일 수 있다고 알려져 있다¹¹.

본 연구에서 Influenza A virus가 가장 흔하게 검출된 바이러스였으며, RSVB와 parainfluenza 3, adenovirus, rhinovirus가 그 뒤를 이었다. 폐렴의 원인으로서 바이러스

스를 조사한 타 연구에서도 influenza A virus는 성인에서 폐렴의 주요 원인 바이러스인 것으로 보인다⁹⁻¹¹.

Influenza virus는 매년 겨울 유행을 일으키며, 이 유행은 정도의 차이는 있으나 대체로 5~30%의 인구에게 영향을 준다. 특히, 노인들이나 기저질환이 있는 환자들에게는 높은 사망률을 기록할 수 있다¹¹. 실제로 본 연구에서 조사한 사망자 7명 중 influenza A virus가 검출된 환자가 3명 포함되어 있었다.

RSV virus는 소아 하기도감염증의 가장 흔한 원인 바이러스로 알려져 있으며¹², 성인에서도 influenza virus와 함께 가장 흔한 바이러스성 폐렴의 원인으로 알려져 있다¹¹. 한 연구에서는 RSV가 건강한 노인에서 약 3~7% 감염을 일으키고, 만성 심폐질환을 가진 위험군에서는 4~10%에서 감염을 일으킬 수 있다고 보고하였다¹³. 본 연구에서도 RSV B가 influenza virus 다음으로 가장 검출빈도가 높았다.

바이러스에 의한 폐렴에 대한 연구는 활발히 진행되고 있으나, 바이러스 폐렴에 대한 치료는 그에 못 미치고 있다. Influenza에 대한 예방접종 및 adamantanes (amantadine, rimantadine)와 neuraminidase inhibitor (zanamivir, oseltamivir) 같은 항인플루엔자 약물은 인플루엔자의 치료와 예방에 어느 정도 효과가 있는 것으로 보고되지만^{14,15}, 이외 다른 바이러스들에 대해서는 치료에 효과적인 약제나 예방을 위한 백신이 아직 없는 상태이기 때문에 바이러스 폐렴으로 진단이 되더라도 치료에는 어려움이 있다.

이 연구를 통하여 지역사회획득 폐렴으로 입원한 환자들의 바이러스 검출 양상 및 빈도를 확인하여 보았다. 그러나 일 개 병원에 국한된 연구이고, 후향적으로 환자의 기록을 조사한 연구로, 검사기준이나 검체 채취 시기 및 보관방법 등이 정해져 있지 않은 점, multiplex RT-PCR만으로 검출된 바이러스를 확인하여 폐렴원인으로서 확신하기 어렵다는 제한점이 있다. 그러나 본 연구는 폐렴환자들을 대상으로 바이러스의 검출빈도 및 양상을 확인함으로써 성인의 폐렴에 있어서 바이러스의 역할에 대한 중요성을 환기시켰다고 할 수 있다. 향후 더 많은 병원 및 지역에서 연구가 진행되어 폐렴의 원인으로 바이러스에 대한 연구자료로 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ministry of Health and Welfare. MHW statistics DB. Seoul: Ministry of Health and Welfare; c2011 [cited

2011 Nov 5]. Available from: <http://stat.mw.go.kr> [homepage on the internet]. Ministry of Health and Welfare Statistics DB; National Health Insurance part; [updated 2010 DEC 9; cited 2011 JAN 10]. Available from: http://stat.mw.go.kr/stat/data/cm_data_list.jsp?menu_code=MN01010202. Accessed May 10, 2011.

2. Song JH, Jung KS, Kang MW, Kim DJ, Pai H, Suh GY, et al. Treatment guidelines for community-acquired pneumonia in Korea: an evidence-based approach to appropriate antimicrobial therapy. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:281-302.

3. Crowe JE Jr. Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(11 Suppl):S215-21.

4. van der Hoek L, Pyrc K, Berkhout B. Human coronavirus NL63, a new respiratory virus. *FEMS Microbiol Rev* 2006;30:760-73.

5. Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol* 2004;14:17-31.

6. Lassaunière R, Kresfelder T, Venter M. A novel multiplex real-time RT-PCR assay with FRET hybridization probes for the detection and quantitation of 13 respiratory viruses. *J Virol Methods* 2010;165:254-60.

7. Brittain-Long R, Westin J, Olofsson S, Lindh M, Andersson LM. Prospective evaluation of a novel multiplex real-time PCR assay for detection of fifteen respiratory pathogens-duration of symptoms significantly affects detection rate. *J Clin Virol* 2010;47:263-7.

8. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;362:1991-2001.

9. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008;63:42-8.

10. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008;134:1141-8.

11. Marcos MA, Esperatti M, Torres A. Viral pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:143-7.

12. Glezen P, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med* 1973;288:498-505.

13. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis* 2006;42:518-24.

14. Abed Y, Boivin G. Treatment of respiratory virus infections. *Antiviral Res* 2006;70:1-16.

15. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303-13.