

하기도 감염으로 입원한 소아에서 12종 바이러스의 검출 및 임상 양상

순천향대학교 의과대학 소아과학교실, 예방의학교실*, 진단검사의학교실[†], 병리학교실[‡]

김금향□이정호□선동신□김용배*□최영진[†]□박준수□김창진[‡]□정동준[‡]

= Abstract =

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

Kum Hyang Kim, M.D., Jung Ho Lee, M.D., Dong Shin Sun, M.D., Yong Bae Kim, M.D.*
Young Jin Choi, M.D.[†], Joon Soo Park, M.D., Chang Jin Kim[‡], M.D. and Dong Jun Jung, Ph.D.[‡]

Department of Pediatrics, Department of Preventive Medicine*, Department of Laboratory Medicine[†]
Department of Pathology[‡], Soonchunhyang University Hospital, Soonchunhyang University School of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose : This study was performed to analyze in detail the viral etiology of acute lower respiratory tract infections (ALRI) in Cheonan, Korea by multiplex RT-PCR, including human rhinovirus (hRV) and newly identified viruses such as human metapneumovirus (hMPV) and human coronavirus (HCoV-OC43, HCoV-229E/NL63).

Method : Nasopharyngeal aspirates (NPA) were collected from 863 hospitalized children with ALRI on the first day of admission at Soonchunhyang University Cheonan Hospital and analyzed by multiplex RT-PCR from December 2005 to November 2006.

Results : Viral agents were detected from 474 subjects (54.9%). The identified viral pathogens were hRV 9.2%, hMPV 6.8%, HCoV-229E/NL63 1.4%, and HCoV-OC43 2.1%. Coinfections with ≥ 2 viruses were observed in 108 patients (22.8%). The major period of viral ALRI was the first year of life. Clinical diagnoses of viral ALRI were pneumonia (59.5%), bronchiolitis (24.7%), tracheobronchitis (11.4%), and croup (4%). The most common causes of bronchiolitis was respiratory syncytial virus B (RSV B), whereas hMPV, hRV, HCoV-229E/NL63, and HCoV-OC43 were commonly found in patients with pneumonia. The number of hMPV infections peaked between March and May 2006. HCoV-OC43 was prevalent from November to February 2006, whereas HCoV-229E and hRV were detected throughout the year.

Conclusion : Although the study was confined to one year, hMPV was not detected during winter and peaked between March and April, which was not consistent with previous studies'. This present study indicates that HCoV is a less common respiratory pathogen in cases of ALRI in Korean children. (Korean J Pediatr 2008;51:834-841)

Key Words : Respiratory virus, Respiratory infections, RT-PCR, Children

서 론

급성 호흡기 감염은 영아나 소아에서 흔한 질환이다. 비록 대부분은 경한 상기도감염으로 자연적으로 치유되기도 하나, 일부에서는 급성 모세기관지염과 같은 천명성 질환이나 폐렴과 같은 입원이 필요한 하기도 감염을 유발하기도 한다. 또한 일부 바이러스에 의한 호흡기 감염은 영아기에 감염시 천식을 유발하거나

만성적인 호흡기 장애를 유발하기도 한다¹⁾.

호흡기 감염의 원인을 밝히는 것은 정확한 약물을 사용하고 예후를 예측할 수 있기에 중요하다. 그러나 바이러스 감염이 의심되나 그 병원체를 밝혀낼 수 없었던 경우도 20-30%²⁾로 많았다. 그러므로 그 동안 검출할 수 없었던 바이러스를 찾아내어 이를 진료에 적용해야 한다. 그 동안 새롭게 검출된 바이러스로는 human rhinovirus (hRV), human metapneumovirus (hMPV), human coronavirus 229E (HCoV-229E), human coronavirus OC43 (HCoV-OC43), human coronavirus-NL63 (HCoV-NL63) 등이 있다.

1995년 이후 우리나라에서 보고되었던 respiratory syncytial virus A형, B형 (RSV A, RSV B)³⁾, influenza virus A, B (influenza A, influ B), parainfluenza virus 1,2,3 (PIV 1, PIV 2, PIV 3),

Received : 28 January 2008, Revised : 9 July 2008, Accepted : 11 July 2008

Address for correspondence : Dong Jun Jung[‡], Ph.D.

Department of Pathology, Soonchunhyang university school of medicine, cheonan, 23-20, Bongmyung-dong, Cheonan-si, Choongchungnam-do, Korea 330-721

Tel : +82-41-570-2420, Fax : +82-41-570-4996

E-mail : Juny1024@sch.ac.kr

*Presented in part: Pediatric Allergy and Respiratory Disease, October 2007.

adenovirus (ADV)³⁻⁵ 등이 급성 호흡기 감염에 미치는 영향에 대하여는 널리 알려져 있으나, 최근에 multiplex RT-PCR 법과 같은 바이러스 진단법의 발달로 급성 하기도염에서 바이러스의 역할이 새롭게 증명된 hRV⁶⁾, hMPV⁷⁾, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, bocavirus⁸⁾, enterovirus⁴⁾ 등의 임상 양상이나 역학에 대해서는 국내논문에서는 보고된 바가 거의 없다.

본 연구는 순천향대학교 천안병원에 급성 바이러스성 하기도 감염으로 입원한 환자 들을 대상으로 새로운 방법인 multiplex RT-PCR 법을 이용하여 총 12개의 바이러스를 동시에 검출하고, 급성 하기도 감염의 원인으로 새롭게 밝혀진 hRV, HCoV-229E, HCoV-OC43, hMPV의 임상 양상 및 역학을 기존의 원인 바이러스로 알려진 ADV, RSV, PIV 등과 비교하여 상대적인 유행율과 역학적 특성에 대하여 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구의 기간 및 대상

2005년 12월부터 2006년 11월까지 순천향대학교 천안병원 소아과에 하기도 감염으로 입원한 환자들 중 863명에서 HCoV-229E/NL63, HCoV-OC43, hMPV, hRV, RSV A, B, influ A, B, PIV 1,2,3, ADV에 대하여 multiplex RT-PCR 법을 시행하였다. 이들 중 호흡기 바이러스가 검출된 474명을 대상으로 이 지역 호흡기 바이러스의 유행양상을 관찰하였고, 이들의 의무기록 고찰을 통하여 급성 하기도 감염 환자들을 Denny와 Clyde의 분류²⁾에 따라 폐렴, 세기관지염, 기관기관지염, 후두염으로 분류하여 성별, 연령별 원인 바이러스에 대하여 조사하였다. 즉 하기도 감염증은 후두, 기관, 기관지, 폐를 침범한 임상적 증거가 있는 질환으로 정의하였고, 각각의 진단은 사성(hoarseness)과 흡기성 천명이 있는 경우는 크룹으로, 청진시 건성 수포음이 들리고 흉부 방사선 검사에서 폐침범이 없으면 기관기관지염으로, 청진시 호기성 천명이 주로 들리고 흉부 방사선 소견이 정상이거나 과팽창을 보인 경우는 세기관지염으로, 청진시 수포음이 들리거나 흉부 방사선 검사에서 폐침윤 소견이 보인 경우는 폐렴으로 진단하였다.

2. 방 법

1) 검체의 채취와 보관

입원 첫 날 환자의 비인두에서 소독된 NO. 8 크기의 영양튜브를 이용하여 점액 추출기에 비인두 흡인 물을 채취하였다. 만약 채취가 어려울 때는 소독된 식염수를 비강에 한 두 방울 주입한 후 시도하였고, 검체는 가능한 빨리 검사실로 보냈으며 이것이 지연될 경우에는 검사 전까지 섭씨 4도에서 보관하였다.

2) 다중 역전사 중합연쇄반응

(1) 총 RNA 추출

바이러스 RNA는 준비된 각각의 검체 300 μ L에서 Viral Gene-spin TM Viral DNA/RNA Extraction Kit (iNtRON, Seoul, South Korea)를 사용하여 추출하였다.

(2) cDNA 합성

추출된 총 RNA를 이용하여 first-strand cDNA를 합성하였고, 역전사 과정은 Revert Aid TM First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, ontario, Canada)를 이용하였다.

(3) PCR

연쇄중합반응은 SeeplexTM Respiratory Viruses Detection Kit-1 (Seegene, Seoul, South Korea)과 GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems)을 이용하여 실시하였다. 시료의 최종 양은 3 μ L의 cDNA, 4 μ L의 5X RV1A primer 또는 5X RV1B primer, 10 μ L의 2X Multiplex Master Mix를 포함하여 20 μ L로 맞추었다. 반응은 94°C에서 30초, 60°C에서 90초, 72°C에서 90초의 과정을 40회 반복하였고, 최종신장을 72°C에서 10분간 진행하였다. 증폭된 PCR 산물은 ethidium bromide를 포함하는 2% agarose gel에서 전기영동 하여 UV하에서 각각의 분획(band)을 확인하였다. 음성 대조군은 멸균수를 사용하였다.

3) 의무기록 고찰

바이러스가 분리된 474례의 의무기록을 문헌 고찰하여, 이환된 환자의 성별, 연령 분포, 연령별 바이러스의 분포, 하기도 감염증의 진단, 임상 증상 등과 각각의 원인 바이러스와의 관련성, 원인바이러스들의 계절적 유행 양상을 세부적으로 분석하였다.

결 과

1. 전체 급성 호흡기 감염증 중 multiplex RT-PCR 검사 결과

총 12개의 호흡기 바이러스에 대하여 검사를 하였을 때 863명 중 474명(54.9%)에서 바이러스 양성이 나타났다. 월별 전체 바이러스 검출율은 11월에 66.3%로 가장 높았고 8월에 31.7%로 가장 낮았다(Table 1). 새로운 바이러스는 hMPV이 32례(6.8%), HCoV-229E/NL63 7례(1.4%), HCoV-OC43이 10례(2.3%)로 검출되었고, 기존 바이러스 중 RSV A 70례(14.7%)로 가장 많았고, RSV B가 48례(10.1%), influ B 44례(9.2%), hRV 43례(9%), ADV 38례(8%), 그리고 전체 바이러스중의 혼합감염은 108례(22.8%)였고 2가지 감염이 80례, 3가지 감염이 24례, 4가지 감염이 4례에서 나타났다(Table 2).

2. 호흡기 바이러스가 검출된 환자들의 특성

바이러스가 확인된 474례에서 남아가 280례(59.0%), 여아가 194례(40.9%)로 남녀 비는 1.4:1이었다. 연령은 생후 3일부터 15세 7개월까지(평균 2년 4개월, 중앙 연령 1년 5개월) 분포하였다.

Table 1. Isolated Respiratory Viruses from the Children with Acute Respiratory Tract Infections (Dec. 2005–Dec. 2006)

| Year (month) | No. of NPA examined | No. of positive patients | No. of positive cases | | | | | | | | | | | |
|--------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|------|--------|-------|-------|------|---------|---------|-------|----------------|----------|--------|
| | | | ADV | RSVA | RSVB | PIV1 | PIV2 | PIV3 | influ A | influ B | hMPV | HCoV 229E/NL63 | HCoVOC43 | hRV |
| 2005 (12) | 98 | 53 | 14 | 11 | 6 | 1 | 0 | 0 | 6 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2006 (1) | 36 | 20 | 1 | 2 | 11 | 1 | 1 | 0 | 5 | 1 | 0 | 2 | 3 | 0 |
| 2006 (2) | 55 | 28 | 4 | 6 | 10 | 1 | 1 | 5 | 4 | 2 | 3 | 2 | 2 | 5 |
| 2006 (3) | 88 | 59 | 7 | 5 | 22 | 1 | 1 | 0 | 3 | 8 | 14 | 2 | 0 | 9 |
| 2006 (4) | 98 | 51 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 25 | 13 | 0 | 1 | 3 |
| 2006 (5) | 108 | 71 | 7 | 6 | 3 | 6 | 2 | 29 | 0 | 12 | 11 | 2 | 4 | 6 |
| 2006 (6) | 39 | 29 | 5 | 5 | 1 | 1 | 5 | 15 | 0 | 1 | 1 | 1 | 5 | 8 |
| 2006 (7) | 34 | 18 | 5 | 3 | 0 | 0 | 3 | 8 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 4 |
| 2006 (8) | 63 | 20 | 3 | 3 | 0 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 6 |
| 2006 (9) | 62 | 20 | 1 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 8 |
| 2006 (10) | 82 | 32 | 2 | 16 | 6 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 12 |
| 2006 (11) | 110 | 73 | 6 | 45 | 14 | 2 | 9 | 9 | 0 | 1 | 0 | 3 | 6 | 8 |
| Total (%) | 863 | 474 | 62 | 113 | 79 | 30 | 28 | 74 | 28 | 50 | 42 | 16 | 23 | 69 |
| | | (54.9) | (10) | (18) | (12.8) | (4.9) | (4.6) | (12) | (4.5) | (8.1) | (6.8) | (2.6) | (3.7) | (11.2) |

Abbreviations : NPA, nasopharyngeal aspirate; ADV, adenovirus; RSV, respiratory syncytial virus; influ, influenza virus; PIV, parainfluenza virus; hMP, human metapneumovirus; HCoV, human coronavirus; hRV, human rhinovirus

Table 2. Identified Viral Agents in Acute Respiratory Tract Infections in Cheunan, Korea (Dec. 2005–Nov. 2006)

| Virus | No. of positive cases (%) |
|----------------------------------|---------------------------|
| Adenovirus only | 38 (8) |
| Respiratory syncytial virus only | |
| Type A | 70 (14.7) |
| Type B | 48 (10.1) |
| Parainfluenza virus only | |
| Type 1 | 22 (4.6) |
| Type 2 | 3 (0.6) |
| Type 3 | 37 (7.8) |
| Influenza virus only | |
| Type A | 12 (2.5) |
| Type B | 44 (9.2) |
| Human metapneumovirus only | 32 (6.8) |
| Human coronavirus only | |
| 229E/NL63 | 7 (1.4) |
| OC43 | 10 (2.1) |
| Human rhinovirus only | 43 (9.0) |
| Mixed infection | 108 (22.8) |
| Total | 474 (100) |

dual infections: 80 cases, triple infections: 24 cases, quadruple infections: 4 cases

1세 미만이 188명으로 가장 많았고(39.6%: 6개월 미만 23.6%, 6–11개월 16%), 1세에서 21.3%, 2세에서 12.4%, 3–5세에서 15.8%, 6–8세에서 5.9%, 9–12세에서 3.2%, 12세 이상에서 1.3%가 검출되어 6세미만 소아에서 대부분(65.6%) 발생하였다. 1세 미만의 소아에서 다른 연령군에 비하여 바이러스 검출율이 높았다 (Fig. 1).

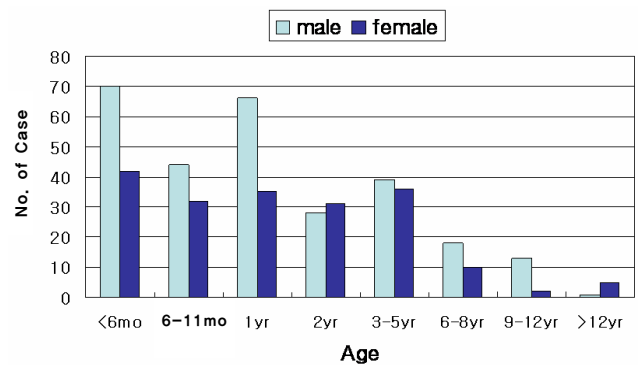


Fig. 1. Distribution of the number of cases with acute viral lower respiratory tract infections according to age and gender in Cheunan, Korea.

3. 월별 호흡기 바이러스 검출 양상

hMPV는 3월부터 5월까지 유행하였고, HCoV-OC43은 11월부터 2월까지 유행하는 반면 HCoV-229E/NL63이나 hRV는 연중 고른 분포를 보였다. RSV A는 주로 10월부터 12월까지 특징적으로 유행하는 모습을 보였고 RSV B는 10월부터 3월까지 유행하여 hMPV와 유행시기가 겹치지 않은 것으로 나타났다. influ A는 11월부터 1월까지, influ B는 3월부터 5월까지 검출되었다 (Fig. 2).

4. 연령별 호흡기 바이러스 검출 양상

6개월 미만의 소아에서 검출되는 호흡기 바이러스는 RSV A가 35례(31.2%)로 가장 많았고, hRV, PIV 3 순이었다. RSV는 대부분 2세 미만에서 검출되었고 ADV는 여러 연령에서 고루 검

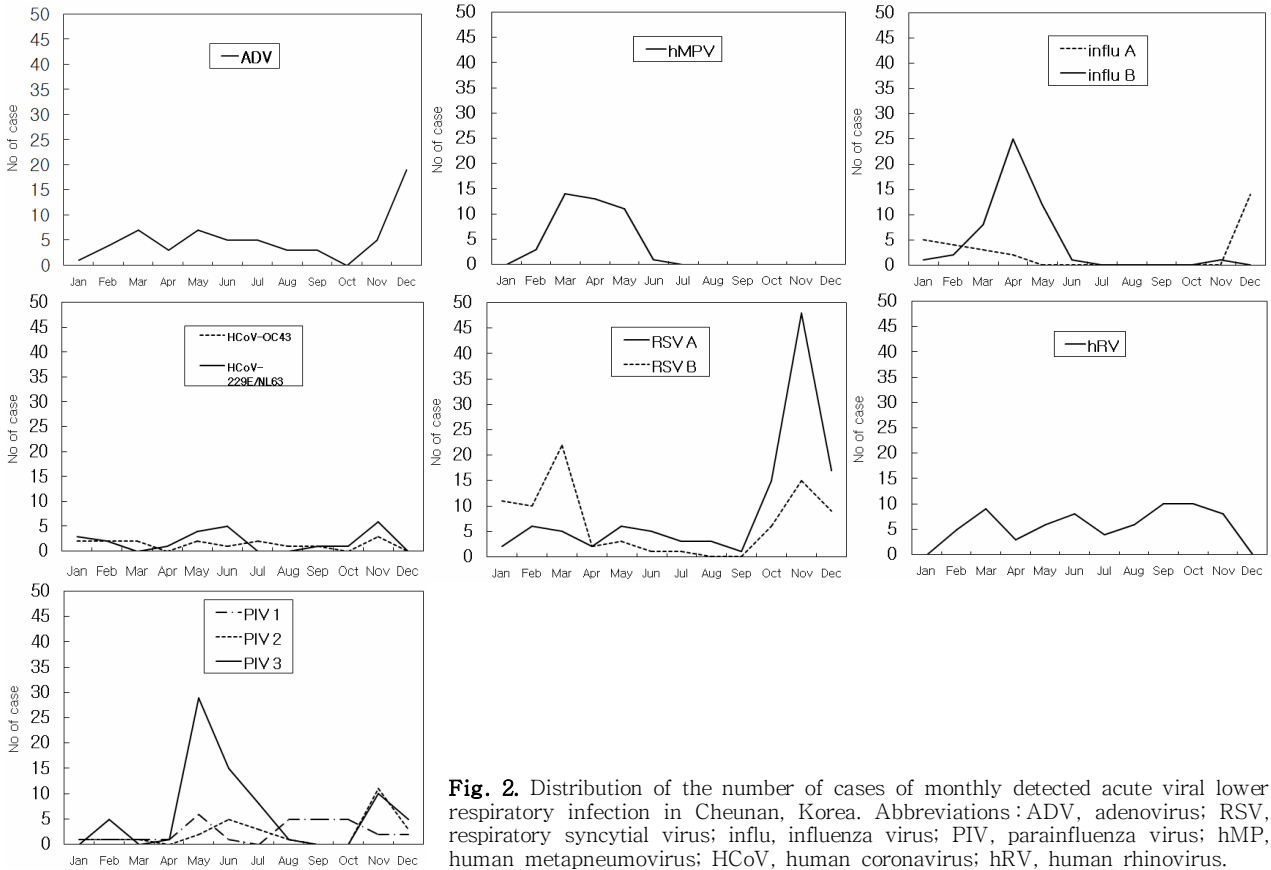


Fig. 2. Distribution of the number of cases of monthly detected acute viral lower respiratory infection in Cheunan, Korea. Abbreviations: ADV, adenovirus; RSV, respiratory syncytial virus; influ, influenza virus; PIV, parainfluenza virus; hMP, human metapneumovirus; HCoV, human coronavirus; hRV, human rhinovirus.

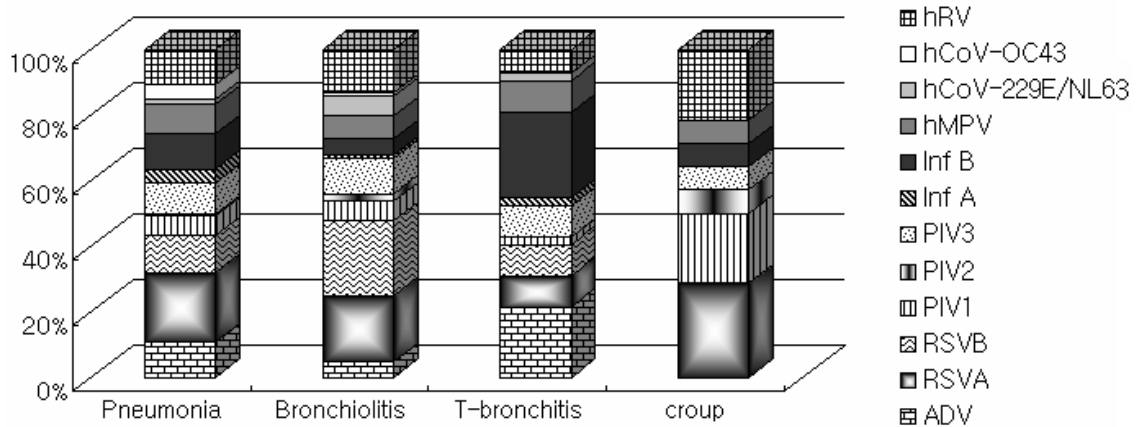


Fig. 3. Clinical diagnosis according to viral agents in hospitalized children with acute viral lower respiratory tract infections in Cheunan, Korea (Dec. 2005–Nov. 2006). Abbreviations: ADV, adenovirus; RSV, respiratory syncytial virus; influ, influenza virus; PIV, parainfluenza virus; hMP, human metapneumovirus; HCoV, human coronavirus; hRV, human rhinovirus.

출되었다. hMPV, hRV는 2세 미만에서 각각 26례(81.2%), 45례(65.2%)로 많았고, ADV, influ A는 2세 이후에 상대적으로 많이 검출되었다. HCoV와 PIV는 연령별, 아형별로 뚜렷한 차이를 보이지 않았고 influ B는 5세 이후에 높은 검출율을 보였다.

5. 임상 진단과 원인 바이러스

임상진단은 폐렴이 282례(59.5%)로 가장 많았고, 세기관지염이 117례(24.7%), 기관기관지염이 54례(11.4%), 크룹이 19례(4%) 순이었다. 원인 바이러스별 임상 진단은 hMPV는 폐렴이

Table 3. Clinical Symptoms of Viral agents in Hospitalized Children with Acute Viral Lower Respiratory Tract Infections in Cheunan, Korea (Dec. 2005–Dec. 2006)

| | ADV (n=62) | RSV A (n=113) | RSV B (n=79) | PIV 1 (n=30) | PIV 2 (n=28) | PIV 3 (n=74) | influ A (n=28) | influ B (n=50) | hMPV (n=42) | HCoV 229E/NL63 (n=16) | HCoV OC43 (n=23) | hRV (n=69) |
|-----------------|-----------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------|-----------------|
| Age (months) | 28.24± 28.65 | 20.79± 27.17 | 17.49± 18.72 | 33.57± 36 | 24.46± 26.31 | 22.56± 23.85 | 33.24± 41.41 | 59.69± 47.85 | 26.98± 28.51 | 20.03± 20.61 | 37.21± 34.34 | 25.80± 30.44 |
| Symptoms | Number of positive cases(%) | | | | | | | | | | | |
| Fever | 39 (62.9) | 77 (68.1) | 10 (12.7) | 19 (63.3) | 10 (35.7) | 48 (64.9) | 25 (89.3) | 43 (86) | 30 (71.4) | 8 (50) | 17 (73.9) | 38 (55) |
| Sore throat | 1 (1.6) | 7 (6.2) | 0 (0) | 2 (6.7) | 1 (3.6) | 2 (2.7) | 2 (7.1) | 4 (8) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.3) | 2 (2.9) |
| Rhinorrhoea | 37 (59.7) | 46 (40.7) | 9 (11.4) | 12 (40) | 13 (46.4) | 50 (67.6) | 14 (50) | 33 (66) | 35 (83.3) | 8 (50) | 8 (34.8) | 31 (44.9) |
| Cough | 54 (87) | 82 (72.6) | 14 (17.8) | 2 (76.7) | 19 (67.8) | 58 (78.4) | 26 (92.9) | 39 (78) | 39 (92.9) | 10 (62.5) | 19 (82.6) | 52 (75.3) |
| Sputum | 30 (48.4) | 59 (52.2) | 40 (50.6) | 20 (66.7) | 11 (39.3) | 38 (51.4) | 13 (46.4) | 19 (38) | 22 (52.4) | 8 (50) | 13 (56.5) | 39 (56.5) |
| Rale | 28 (45.1) | 54 (47.8) | 40 (50.6) | 16 (53.3) | 14 (50) | 30 (40.5) | 11 (39.3) | 10 (20) | 18 (42.9) | 4 (25) | 13 (56.5) | 27 (39.1) |
| Wheezing | 18 (29) | 21 (18.6) | 21 (26.6) | 3 (10) | 9 (32.1) | 18 (24.3) | 7 (25) | 2 (4) | 8 (19) | 3 (18.8) | 3 (13) | 18 (26.1) |

Abbreviations : ADV, adenovirus; RSV, respiratory syncytial virus; influ, influenza virus; PIV, parainfluenza virus; hMP, human metapneumovirus; HCoV, human coronavirus; hRV, human rhinovirus

20례(64.5%)로 가장 많았으며, HCoV-229E/NL63, HCoV-OC43은 폐렴이 4례(50%), 10례(90.9%)로 많았고, hRV는 폐렴이 24례(54.8%), 모세기관지염이 11례(26.8%), 크룹이 3례(7.3%) 순이었다. RSV A가 검출된 73례 중 폐렴이 48례(65.7%), 세기관지염이 17례(23.3%) 이었다. influ A와 influ B도 각각 폐렴이 10례(83.3%), 24례(60%)로 가장 많았다. 임상진단별 원인 바이러스의 분포는 폐렴은 RSV A가 21.3%로 가장 많았고 RSV B 11.1%, ADV, influ B, hRV가 10.6% 순이었고 모세기관지염은 RSV B가 23.2%로 가장 많았으며 RSV A, hRV 순이었다(Fig. 3).

6. 바이러스별 임상증상의 특징

임상증상 중 기침은 거의 대부분(80.4%)에서 있었으며 발열은 68.4%, 콧물은 42.6%에서 동반되었고 인후통은 거의 나타나지 않았다. 청진상 수포음이 42.6%에서 있었고, 천명은 21.3%에서 있었다. 바이러스별 임상 증상은 HCoV에서는 기침이 가장 흔한 증상이었으며 발열, 가래 순이었고, hMPV는 기침이 92.9%로 가장 흔하였으며, hRV에서는 기침이 75.3%, 발열이 55%의 순이었다. 발열은 influ A에서 25례로 89.3%에서 있었으며 influ B가 86%, HCoV-OC43이 73.9%, hMPV가 71.4%에서 동반되었다. 천명음은 RSV B (26.6%)와 PIV 2 (32.1%)에서 동반되었다(Table 3).

고찰

이제까지 기존 호흡기바이러스에 관한 연구는 주로 간접 혹은 직접 면역형광검사를 하거나 배양 후 세포병변이 보이는 것들을 다시 면역형광검사법으로 5개에서 7개[RSV, ADV, influ (A, B), PIV (1,2,3)]의 호흡기 바이러스를 판독하는 방식^{5,9)}이 주로 사용되었으나, 표준검사법으로 간주된 바이러스 배양은 검사자의 세

포배양 기술이 많이 요구되고, 세포배양을 위한 시간적, 경제적 손실이 매우 크기 때문에 진단 목적으로 이용하는데 어려움이 있고 세포병변효과도 미약하게 나타날 수 있다. 또한 혈청학적 특이 항체를 검출하는 방법은 항체 형성 기간이 필요하므로 초기 현증 감염 진단에 큰 도움을 주지 못하고 면역 형광항체법은 환자 검체에서 신속하게 결과를 제공하지만 민감도가 떨어지는 단점이 있다. 최근 분자생물학의 발전과 함께 호흡기 바이러스의 RNA를 cDNA로 바꾸어 이를 증폭시켜 해당 DNA band를 식별하는 RT-PCR법이 연구 및 진료에 사용되어 민감도 면에서는 많은 향상이 있었으나 한 개의 검체에서 한 가지 바이러스 밖에 확인 할 수 없었다. 따라서 이것을 개선하여 한 번에 여러 바이러스를 검출하는 multiplex RT-PCR 법이 도입되었다. multiplex RT-PCR 법은 민감도와 특이도가 면역형광법이나 세포배양 후 면역형광법보다 높고 빠르며 한 번에 여러 바이러스를 검출할 수 있는 장점이 있다고¹⁰⁻¹²⁾ 알려졌다. 본 연구에서는 비인두 흡인물을 이용하여 multiplex RT-PCR 법을 사용하여 바이러스를 검출 하였으며 RSV 등의 바이러스는 비인두 흡인물을 이용하는 것이 하기도 감염에서 바이러스 검출에 가장 좋은 방법이다^{9, 13)}.

hMPV는 2001년에 네덜란드에서 처음 발견 되었으며¹⁴⁾, *parainfluenzavirus* family에 속하는 RNA 바이러스이다. 기존의 세포 배양 검사로는 검출이 어려워 호흡기 감염의 원인으로 뒤늦게 알려졌으며, RSV와 유사한 감염력과 질병 양상을 보인다. 감기와 같은 경한 상기도 감염에서부터 폐렴, 모세기관지염과 같은 하기도 감염과 관련이 있으며, 1세 이내에 감염된 경우 반복적인 천명을 유발하는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾.

hMPV의 검출율은 4.7-15.7%로 보고되고 있다^{6, 7, 10, 12)}. 평균 연령은 24개월로 다소 높고, 남녀 비는 1.5:1이다⁷⁾. 이것은 봄과 가을에 PIV와 RSV 유행 시기에 겹쳐 검출되기도 한다¹²⁾. 관련된 임상진단명으로 호기천명은 21.4%, 폐렴(35.7-60%)^{6, 12)}, 세기관지염(28.5-42.3%)^{6, 7, 12)}, 천식악화(13.3-14.3%)^{6, 7)}, 크룹(10.7

%)⁶⁾, 상기도 감염(7.1%)⁶⁾이었고, hMPV만 검출된 환아들 중 14% (4/28)는 천식의 악화를 보여서 천식악화의 촉발과 hMPV 사이엔 연관성이 있을 것임을 내포한다⁶⁾고 하였다. 본 연구에서 검출율은 6.8%였고, 3월에서 5월까지 유행하였으며 RSV 유행 이후에 발생하는 양상을 보였다. 임상양상으로 천명은 19%, 폐렴은 64.5%, 세기관지염은 19.3%, 크룹은 3.2%였다. 다른 바이러스와의 2가지 감염은 9례에서, 3가지 감염은 1례에서 나타났으며 동시 감염이 중한 상태를 초래하지는 않는 것으로 보였으나, Vincent 등¹⁶⁾에 의한 연구에서는 hMPV와 RSV 동시 감염시 중증의 감염을 일으키고, 입원 기간과 산소 사용 기간을 증가시킨다는 보고가 있었으므로 더 많은 연구가 요구된다.

HCoV는 1960년대 중반 처음 발견되었으며, HCoV-229E, HCoV-OC43은 주로 경한 상기도 감염을 일으키고, 중증 하기도 감염은 영아나 면역 억제상태의 경우에서만 드물게 발생하는 것으로 알려져 주목받지 못하였다. 그러나 사람에게 중증 감염을 유발하는 것으로 알려진 HCoV-NL63, SARS-CoV가 보고되며 관심이 증가하게 되었다¹⁷⁾. 상기 바이러스는 단일 가닥의 RNA 바이러스로 크게 3개의 group으로 나뉜다. HCoV-229E, HCoV-NL63은 group 1에 속하고, HCoV-OC43, HCoV-HKU1은 group 2에 속한다. HCoV-229E와 HCoV-OC43의 발병률이나 임상 양상에 대하여서는 알려진 바가 거의 없었다. 2005년에 홍콩에서 시행한 연구에 의하면 HCoV-OC43과 HCoV-229E는 주로 가을과 겨울철에 유행하며 HCoV-OC43은 2세에서 흔하게 발생하며 천식을 악화시키는 것으로 나타났다¹⁸⁾. HCoV-NL63은 Choi 등⁸⁾이 2000년부터 2005년도의 검체 물로 연구하여 2006년 7월에 보고한 논문에서 8례(1.6%), Han 등¹⁹⁾은 2004년 4월에서 2006년 4월까지 수건된 검체 물을 대상으로 2007년 1월에 보고한 연구결과에서 14례(1.7%)의 검출율을 보였다. 또한 관련된 임상진단명은 크룹(64.2%), 세기관지염(21.4%) 이었고¹⁹⁾, Chiu 등¹⁷⁾은 2002년 봄과 여름에 해당하는 달에 나타난다고 하였으나 우리나라에서 1a와 1b에 대한 PCR을 시행했던 Han 등¹⁹⁾은 2004년 11월부터 2005년 2월까지의 검체에서 대부분 발견되었고 특히 11월(28.5%)에 가장 많이 검출되었다고 하였으나, Choi 등⁸⁾은 2001년 4월, 5월 2002년 4월, 5월 2003년 2월, 5월 2004년 4월 2005년 7월에 각 1례씩 검출되어 주로 4월과 5월의 봄철에 나타난다고 하여 다소 상반된 결과를 발표하였다. 우리나라 소아를 대상으로 시행한 연구에서 급성 하기도 감염의 원인으로 HCoV-NL63의 비중은 매우 작았지만 50% (6례 중 3례)가 크룹과 연관 되었다⁸⁾. Han 등¹⁹⁾도 크룹(64.2%), 세기관지염(21.4%)과 연관 되었다고 보고하였으며¹⁹⁾, 이것은 급성 호흡기감염의 원인중 하나가 될 수 있고 특히 크룹의 경우에 그러하다고 보고한바 있다. 또한 HCoV-NL63은 우리나라에서 봄철 크룹의 주요 원인 바이러스의 하나라고 볼 수 있다고 하였다⁸⁾. 본 연구에서는 HCoV-229E와 함께 한 개의 프라이머로 검출되어 HCoV-NL63만의 검출 및 임상 양상은 알 수 없었다. HCoV-229E/NL63, HCoV-OC43은 각각 전체의 1.4%, 2.1%를 차지하였다. 연중 고른 분포율을

보였으며 50% 이상에서 폐렴을 일으키고 모든 연령에서 고르게 검출되었다. 수포음이 각각 25%, 56.5%로 천명이 나타난 비율인 18.8%, 13% 보다 높아 HCoV는 천명성 질환보다 폐렴 쪽에 더 관련성이 높은 것으로 나타났다. 또한 이들과 다른 바이러스와의 동시 감염은 2가지 감염이 12례로 주로 RSV, PIV와 동시 감염을 일으켰고, 3가지 감염은 7례로 나타났다. 그러나 본 연구의 제한점으로는 HCoV-229E/NL63 두 개의 바이러스가 한 개의 프라이머로 검출되어 분리되지 못하여 그 특성을 자세히 보지 못하였고, 입원 환아를 대상으로 하여 상대적으로 경한 상기도 질환을 일으키는 HCoV의 특성상 검출율이 낮게 나타났을 것이라는 점이다.

hRV는 RNA 바이러스로 picornavirus에 속하며, 101가지의 혈청형이 알려져 있다. 성인에서 소위 감기를 일으키는 가장 흔한 바이러스이다. 소아에서는 다른 호흡기 바이러스로 인해 성인에 비해 중요성이 상대적으로 낮았다. 세포 배양에서 분리가 용이하지 않았으나 RT-PCR 법의 발달로 검출율이 증가하며 최근에는 소아 급성 하기도 감염의 주요 원인으로 대두되고 있다. 그리고 급성 하기도염, 낭성 섬유증, 기관지염, 모세기관지염, 폐렴의 중요한 원인이며 천식의 악화 요인이 된다는 보고가 있다²⁰⁾. hRV의 천식 악화 기전으로 하기도 직접 감염에 의한 것이라는 주장과 상기도 감염 후 간접 감염에 의한 것이라는 주장²¹⁾이 있으나 더 많은 연구가 필요하다. 검출율은 RT-PCR 법으로 2004년 7월부터 2006년 6월까지 시행한 연구⁷⁾에서의 27.4%, 또 multiplex RT-PCR 법으로 2000년부터 2005년까지의 연구⁸⁾에서의 6.8%에 비해 본 연구 결과에서는 9%로 서로 차이가 있었다. 6개월 미만에서 RSV A에 이어 두 번째로 많이 검출된 바이러스였고, 연중 분포 하지만 3월부터 6월까지 그리고 9월부터 11월까지 많이 나오는 경향을 보였다. 가장 연관성이 높았던 임상 진단은 폐렴이 24례(58.5%), 모세기관지염이 11례(26.8%), 크룹이 3례(7.3%) 순이었다. 동시 감염 중 2가지 감염은 13례, 3가지 감염은 10례로 동시 감염률이 높게 나타났다. 이는 hRV의 무증상 보균자가 미국과 홍콩의 연구에서 12%, 9%로 나타난 것²²⁾과 관련이 있을 것으로 보인다. 동시 감염은 질환의 중증도와는 관련이 없는 것으로 보이나 Daniel 등²³⁾은 RSV와 hRV의 동시 감염시 발열 기간이 길고, 열성 경련의 발생률도 높다고 보고하였으므로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 총 863명 중 474명(54.9%)에서 바이러스가 검출되었고, 하기도 감염은 남아에서 여아보다 흔하며 나이별로 살펴보면 9세 미만에서는 남아에서 흔하지만 이후 남녀의 비율이 같아지고 어린 소아에서 빈발하고 연령이 증가함에 따라 빈도가 낮아졌다²⁾. 본 연구에서 전체 남녀 성별 1.4:1로 남아가 여아보다 많았다. 연령의 분포를 살펴보면 생후 3일부터 15세 7개월까지였고 평균 연령은 28개월이었다. 이 중 1세 미만이 39.6%로 가장 많았으며 6개월 미만이 23.6%, 6개월에서 11개월까지가 16%, 1세가 21.3%, 2세가 12.4%로 연령이 증가 할수록 급성 바이러스성 하기도 감염 환아의 빈도가 낮아짐을 알 수 있었다. 또한 6개

월 미만에서 6개월에서 11개월까지의 환아들 보다 많이 검출되었고 이는 Lee 등²⁴⁾의 결과와 일치하였다. 6개월 미만에서보다 6-11개월 환아들에서 많이 검출되었던 Lee 등²⁵⁾이나 Park 등¹³⁾과의 차이를 보이는 이유로는 이전의 연구들과 검출 방법 및 연구 시행 시점이 다르고 연구 집단의 차이, 지역적인 차이와 본 연구의 기간이 1년으로 짧은 점 등을 고려해 볼 수 있다. 연령별 바이러스 검출율은 6개월 미만의 소아에서 검출되는 호흡기 바이러스는 RSV A가 35례(31.2%)로 가장 많았고, hRV, PIV 3 순이었다. influ A는 2세 이후에 상대적으로 많이 검출되었고, influ B는 5세 이후에 높은 검출율을 보였다. 이는 2세 미만의 소아에서 influenza 예방 접종률이 다른 연령에 비하여 높은 것과 관련이 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 충청 서북부 지역 입원 환아를 대상으로 비인두 흡인물을 이용하여 multiplex RT-PCR 법을 사용하여 새롭게 알려진 호흡기 바이러스에 의한 임상양상을 알아보고자 하였다. 그래서 기존에 알려진 7개의 바이러스 외에 새롭게 밝혀진 hMPV, hRV, HCoV-OC43, HCoV-229E/NL63의 유행률 및 임상적 특성을 비교 연구 하였다.

본 연구의 제한점으로 지역적 한계가 있으며, 입원 환아를 대상으로 시행하였으므로 비교적 중증도가 심한 예들에 편중되어, 전체 소아의 급성 바이러스성 하기도 감염을 대표하기에는 무리가 있다. 또한 호흡기 바이러스는 건강한 소아의 상기도에서는 검출되지 않으므로, 바이러스가 동정된 경우 급성 하기도 감염의 원인으로 간주될 수 있다²⁶⁾고 하였지만 hRV감염의 삼분의 일은 학동기에서는 마이코플라스마 폐렴균과, 영아기 및 유아기에서는 폐렴구균과 혼합 감염되었고, hRV는 증상이 없는 영아와 소아에서 발견될 수 있다²⁷⁾고 하였으므로 건강한 소아 및 성인을 대상으로 연구가 시행되어야 한다. 이번 연구의 결과로 검출율이 예전의 7가지 바이러스 multiplex RT-PCR 법으로 검출시 25%에서 45%였던 것에 비해 12가지 바이러스 multiplex RT-PCR 법에 의한 검출율이 57.5%로 높아져서 하기도 감염의 원인으로 바이러스에 대한 관심을 높일 수 있었으며, 새롭게 알려진 hMPV와 HCoV-NL63에 관련된 사항과 그동안 배양이 어려워 잘 알 수 없었던 hRV에 대해 살펴볼 수 있었다.

본 연구의 결과로 다른 나라의 경우와 비교해 influenza의 유행기간이 길었고, hMPV가 겨울엔 검출되지 않고 3월에서 4월까지 주로 검출된다는 점과 HCoV가 우리나라에서는 별로 검출되지 않아 하기도 감염에서는 그 비중이 매우 미미하다는 점을 알 수 있었다. 이상의 연구결과를 토대로 하기도 감염에 대한 진료 및 향후 예방대책 수립에 도움이 될 것이라고 생각한다.

요 약

목 적 : 급성 바이러스성 하기도 감염의 원인으로 알려진 바이러스의 임상 양상 및 역학을 연구하고자 하였으며, 특히 새롭게 밝혀진 hRV, HCoV-229E/NL63, HCoV-OC43, hMPV를 중심

으로 하였다.

방 법 : 2005년 12월부터 2006년 11월까지 순천향대학교 천안 병원 소아과에 하기도 감염으로 입원한 환아들 중 863명을 대상으로 환아들의 비인두 흡인물에서 multiplex RT-PCR 법을 이용하여 총 12개의 바이러스를 검출하였다.

결 과 : 총 12개의 호흡기 바이러스에 대하여 검사를 하였을 때 863명 중 474명(54.9%)에서 바이러스 양성이 나타났다. hMPV 이 6.8%, HCoV-229E/NL63 1.4%, HCoV-OC43 2.1%, hRV 9%로 검출되었고, 혼합감염은 22.8%였다. 급성 바이러스성 하기도 감염은 1세 미만에서 가장 흔하게 나타났다. 임상진단은 폐렴이 59.5%로 가장 많았고, 세기관지염이 24.7%, 기관지관지염이 11.4%, 크룹이 4% 순이었다. 세기관지염의 가장 흔한 원인 바이러스는 RSV B이고, 반면에 hMPV, hRV, HCoV-229E/NL63은 폐렴의 주요 원인 바이러스로 나타났다. 바이러스별 유행 양상은 hMPV는 3월부터 5월까지 유행하였고, HCoV-OC43은 11월부터 2월까지 유행하였다. 반면에 HCoV-OC43, HCoV-229E/NL63과 hRV는 연중 고른 분포를 보였다.

결 론 : 본 연구는 비록 연구 기간이 1년으로 짧았지만, 다른 나라의 경우와 비교해 hMPV가 겨울엔 검출되지 않고 3월에서 4월까지 주로 검출된다는 점과 HCoV가 우리나라에서는 별로 검출되지 않아 하기도 감염에서는 그 비중이 매우 미미하다는 점을 알 수 있었다.

References

- Henderson FW, Clyde WA, Collier AM. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric particle. *J Pediatr* 1997;95:183-90.
- Freytmuth F, Quibrac M, Petitjean J, Daon F, Amiel ML. Viruses responsible for respiratory infection in pediatrics. *Ann Pediatr* 1987;34:493-501.
- Yun BY, Park JY, Lee HJ, Yun CK. Epidemiologic and clinical characteristics of subgroup A and B of respiratory syncytial virus. *Korea J Infect Dis* 1996;28:481-91.
- Lee SJ, Shin EW, Park EY, Oh PS, Kim KN, Yoon HS, et al. Epidemiology and clinical analysis of acute viral respiratory tract infections in children (September, 1998-May, 2003). *Korean J Pediatr* 2005;48:266-75.
- Yun BY, Kim MR, Park JY, Choi EH, Lee HJ, Yun CK. Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infections in Korean children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:1054-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 9) Park JS. Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infection in hospitalized children (Choong–chung province in May 2001 through April 2004). *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2004;14:366–76.
 - 10) Syrnis MW, Whiley DM, Thomas M, Mackay IM, Williamson J, Siebert DJ, et al. A sensitive, specific, and cost–effective multiplex reverse transcriptase–PCR assay for the detection of seven common respiratory viruses in respiratory samples. *J Mol Diagn* 2004;6:125–31.
 - 11) Hindiyeh M, Levy V, Azar R. Evaluation of a multiplex RT PCR assay for detection and differentiation of influenza viruses A and B during the 2001–2002 influenza season in Israel. *J Clin Microbiol* 2005;43:589–95.
 - 12) Kim YK, Lee HJ. Human metapneumovirus–associated lower respiratory tract infections in Korean infants and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1111–2.
 - 13) Park HY, Lee NY, Lee JS, Jung EH, Lee SJ, Ahn KM, et al. An epidemiological study of acute viral lower respiratory tract infections in hospitalized children from 1999 to 2002 in Seoul, Korea. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2003;13:216–26.
 - 14) Vanden HBG, De JJC, Groen J, Kuiken T, De GR, Fwchier RA. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719–24.
 - 15) Garcia ML, Calvo C, Perez B, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:863–71.
 - 16) Vincent F, Gael G, Michel R, Michel S. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:354–9.
 - 17) Susanna E, Samantha B, Hubert GM, Niesters, Elena T, Enrica B, et al. Impact of human coronavirus infections in otherwise healthy children who attended an emergency department. *J Med Virol* 2006;78:1609–15.
 - 18) Susan SC, Kwok HC, Ka WC, See WK, Yi G, Leo LMP, et al. Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. *CID* 2005;40:1721–9.
 - 19) Han TH, Chung JY, Kim SW, Hwang ES. Human coronavirus–NL63 infections in Korean children, 2004–2006. *J Clin Virol* 2007;79:1238–43.
 - 20) Nikolas G, Papadopoulos, Philip JB, Philip GB, Alberto P, Shih HL, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000;181:1875–84.
 - 21) Nikolaos G, Papadopoulos, Maria M, Mariza T, Apostolos B, Eleni A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1285–9.
 - 22) Tuffaha A, Gern JE, Lemanske RF. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21:289–300.
 - 23) Daniel KL, Cheuk M, Ivan WH, Kwok Hc, Patrick CY, Malik JS, et al. Rhinovirus infection in hospitalized children in Hong Kong. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:995–1000.
 - 24) 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). *Korea J Pediatr Infect Dis* 2003;10:102–13.
 - 25) Lee HJ, Yun BY, Kim MR, Yun CK. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in children. *Korea J Infect Dis* 1995;27:319–32.
 - 26) Denny FW, Clyde WA. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986;108:635–46.
 - 27) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007:1384–99.