

2006-2007년 소아 급성 하기도 감염증에서 유행한 메타뉴모바이러스의 유행 및 임상 양상

중앙대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학과교실*

박귀옥 · 김지현 · 이재희 · 이정주 · 윤신원 · 임인석 · 이동근 · 최응상 · 유병훈 · 이미경* · 채수안

= Abstract =

Epidemiologic and clinical features in children with acute lower respiratory tract infection caused by human metapneumovirus in 2006-2007

Gwi Ok Park, M.D., Ji Hyun Kim, M.D., Jae Hee Lee, M.D., Jung Ju Lee, M.D., Sin Weon Yun, M.D.
In Seok Lim, M.D., Dong Keun Lee, M.D., Eung Sang Choi, M.D., Byoung Hoon Yoo, M.D.
Mi Kyung Lee, M.D.* and Soo Ahn Chae, M.D.

Departments of Pediatrics, Laboratory Medicine*, College of Medicine, Chung Ang University, Seoul, Korea

Purpose : The causes of acute lower respiratory tract infection (ALRTI) are mostly attributable to viral infection, including respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus (PIV), influenza virus A/B (IFV A/B), or adenovirus (ADV). Several Korean studies reported human metapneumovirus (hMPV) as a common pathogen of ALRTI. However, studies on seasonal distribution and clinical differences relative to other viruses are insufficient, prompting us to perform this study.

Methods : From November 2006 to October 2007, we tested nasopharyngeal aspiration specimens in children hospitalized with ALRTI with the multiplex reverse transcriptase-polymerase chain reaction to identify 6 kinds of common pathogen (hMPV, RSV, PIV, IFV A/B, and ADV). We analyzed positive rates and clinical features by retrospective chart review.

Results : We detected 38 (8.4%) hMPV-positive cases out of 193 (41.8%) virus-positive specimens among 462 patients. HMPV infection prevailed from March to June with incidence peaking in April. HMPV-positive patients were aged 1-5 years (76.3%), and the ratio of boys to girls was 1.2:1. The median age was 27 months. HMPV primarily caused pneumonia (76.3%) ($P=0.018$). Average hospitalization of HMPV-associated ALRTI patients was 5.8 days. In addition, they showed parahilar peribronchial infiltration (100%) on chest X-ray, normal white blood cell count (73.7%), and negative C-reactive protein (86.8%) ($P>0.05$). All hMPV-positive patients recovered without complication.

Conclusion : HMPV is a common pathogen of ALRTI in Korean children, especially in 1-5 year olds, from March to May. Immunocompetent children diagnosed with hMPV-associated ALRTI may have a good prognosis. (*Korean J Pediatr* 2009; 52:330-338)

Key Words : Human metapneumovirus, Respiratory infections, Children

서 론

바이러스 감염에 의한 급성 하기도 감염증은 소아의 가장 흔한 질병 중 하나로, respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus (PIV), influenza virus A/B (IFV A/B), adeno-

virus (ADV) 등이 대부분을 차지하고 있으나 바이러스가 동정되지 않는 경우도 많다^{1, 2)}.

2001년 네덜란드에서 Van den Hoogen 등에 의해 20년간 보관해 둔 비인두 흡입물 검체에서 새로운 RNA 바이러스를 발견하여 이를 paramyxoviridae과, pneumovirinae아과의 human metapneumovirus (hMPV)라고 보고³⁾한 이후로 이 바이러스에 의한 급성 호흡기 감염에 대하여 관심이 높아졌다. 최근에는 북미⁴⁻⁶⁾, 호주^{7, 8)}, 홍콩⁹⁾, 일본¹⁰⁻¹³⁾, 유럽¹⁴⁻¹⁶⁾, 태국¹⁷⁾, 인도¹⁸⁾ 등에서 hMPV에 의한 소아의 급성 호흡기 감염에 대해 보고하였다. 국내에서도 2006년부터 hMPV에 의한 급성 호흡기 감염에 대한 연구가 시작되어, 소아에서 hMPV에 의한 감염이 확인되었으며, 계통발생학적 분류상 두 개의 군을 확인하였다^{19, 20)}. 하지만 대상

Received : 6 August 2008, Revised : 8 October 2008,

Accepted : 8 November 2008

Address for correspondence : Soo Ahn Chae, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Chung-Ang University School of Medicine, 224-1, Heukseok-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea

Tel : +82.2-6299-1478, Fax : +82.2-6263-2167

E-mail : kidbrain@korea.com

환자수가 적고 추적관찰기간이 짧아 계절적 유행 양상 및 임상 양상에 대한 충분한 연구가 이루어지지 않았으며 소아에서 메타뉴모바이러스 감염에 의한 호흡기 질환의 중요성과 의미를 규명하는데 한계가 있는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 1년간 급성하기도 감염으로 입원한 환자들에서 다중 역전사 연쇄증합반응(multiplex reverse transcriptase polymerase chain reaction, multiplex RT-PCR)을 이용하여 hMPV가 차지하는 비율 및 임상적, 역학적 특성을 확인하고, 다른 호흡기 바이러스 감염과의 유사성 및 차이점을 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 11월 1일부터 2007년 10월 31일까지 1년 동안 급성하기도 감염을 진단 받고 중앙대학교병원 소아청소년과에 입원한 15세 미만의 환자 중 세균성 감염의 증거가 없는 462명을 대상으로 하였다. 이 중 면역력이 저하되어 있거나 선천성 심장 질환의 과거력이 있는 환자들은 제외하였다. 하기도 감염은 후두, 기관, 기관지, 폐를 침범한 임상적 증거가 있는 질환으로 정의하였고²¹⁾, 각각의 진단은 목 선 소리(hoarseness) 및 개 짖는 소리(barking cough)와 흡기성 천명이 있는 경우는 크롭으로^{21, 22)}, 청진상 수포음이 주로 들리고, 흉부 방사선 촬영상 폐 침범이 없으면 기관지염으로^{21, 22)}, 2세 미만에서 기침, 빠른 호흡, 호흡 곤란 등의 증상을 보이면서 청진상 호기성 천명이 주로 들리고 흉부 방사선 소견이 정상이거나 과팽창을 보인 경우는 세기관지염으로²¹⁻²³⁾, 청진상 악설음이 들리거나 흉부 방사선 소견상 폐 침윤 소견이 보이는 경우는 폐렴으로 진단하였다^{21, 22)}. 천식은 2006년 개정된 GINA (Global Initiative for Asthma) 지침에 따라²⁴⁾ 5세 이상에서 1) 반복적인 기침, 천명, 호흡 곤란, 흉통, 2) 폐기능 검사 소견상 FEV₁과 %FEV₁의 감소 혹은 기관지 확장제 투여시 20% 이상 증가, 3) 메타콜린 기관지 유발시험에서 기관지 과민반응 양성인 경우 진단하였고, 천식의 악화는 호흡곤란, 기침, 천명음, 흉통의 증가하고, 최고 호기유량이 평소 유량의 80% 이하로 감소하였을 때로 진단하였다. 메타콜린 기관지 유발시험은 Devillbiss 646 연무기(Devillbiss 646 nebulizer, Sunrise medical, Ohio, U.S.A)를 이용, Chai 등²⁵⁾의 방법을 변형하여 메타콜린 용액 농도를 0.05 mg/mL부터 25.0 mg/mL까지 점차 증가시켜서 폐활량(FVC)까지 5회 흡입한 후 1분 뒤 FEV₁치를 측정하고 기저치의 80% 이하로 감소한 때의 메타콜린 농도가 8 mg/mL 이하인 경우를 양성으로 판정하였다.

2. 방법

1) 검체의 채취와 처리

입원 첫 날 소독된 No. 8 크기의 영양튜브를 이용하여 환자의 비인두에서 점액추출기로 비인두 흡입물을 채취하였다. 만약 채

취가 어려울 때는 소독된 식염수를 비강에 한두 방울 주입한 후 채취하였고, 검체물은 수송배지(COPAN innovation, Brescia, Italy)를 이용하여 가능한 빨리 검사실로 의뢰하였다. 검사가 지연될 경우에는 4°C 냉장고에서 보관하였다.

2) human metapneumovirus의 검출

세포내 RNA 추출은 Viral Gene-spinTM (Intron Biotechnology, Seoul, Korea) RNA 추출 키트(kit)를 이용하였다. 검체를 4°C에서 13,000 rpm으로 3분간 원심분리하여 상층액을 버리고 침전물 300 μ L에 세포용해 완충액(buffer)인 R-완충액을 500 μ L 넣고 실온에서 10분간 기다린 후 결합 완충액(binding buffer) 700 μ L를 넣어 잘 섞었다. 이 중 800 μ L를 기둥(column)으로 옮겨 13,000 rpm으로 1분간 원심 분리하였고, 이 과정에서 모아진 하층액을 제거하는 과정을 두 차례 반복하였다. 그 후 500 μ L의 세척완충액(washing buffer)A를 기둥에 넣어 13,000 rpm으로 1분간 원심 분리하여 일차적으로 기둥을 세척한 뒤, 500 μ L의 세척완충액B를 넣고 13,000 rpm으로 1분간 원심 분리하였다. 마지막으로 남은 완충액을 완전히 제거하기 위하여 1분간 원심 분리 후 새 튜브로 기둥을 옮긴 후, 분리 완충액 40 μ L를 넣고 상온에 2분간 방치한 뒤 13,000 rpm으로 1분간 원심 분리하여 RNA를 세척 분리(elution)하였다.

3) cDNA 합성

cDNA 합성은 ReverAidTM (Fermentas, Ontario, Canada) cDNA 합성 키트를 사용하며 얼음 위에서 과정을 진행하였다. 총 20 μ L 내에 RNase inhibitor 1.0 μ L, 5XRT buffer 4.0 μ L, dNTP 2.0 μ L, 역전사효소(reverse transcriptase) 1.0 μ L, RNA 8.0 μ L, random primer 1.0 μ L, DEPC-treated water 3.0 μ L을 튜브에 넣고 37°C에서 90분간 반응시킨 후 다시 94°C에서 2분간 반응시켰다.

4) 다중 역전사 증합연쇄반응

호흡기 바이러스용 다중 역전사 연쇄증합반응 키트인 SeeplexTM (Seegene Biotechnology Inc, Seoul, Korea)를 사용하였고, 조성은 모형(template) 3.0 μ L, 5X RV2 primer 4.0 μ L, 2X Multiplex Master Mix 10 μ L의 총 20 μ L 용량으로 반응시켰다. 반응 조건은 처음 94°C에서 15분간 반응시킨 후 95°C에서 0.5분, 60°C에서 1.5분, 72°C에서 1.5분씩 40회 반응을 반복하였다. 그 후 72°C에서 10분간 다시 반응시킨 후 반응을 종료시켰다. 이렇게 반응시킨 용액 5 μ L를 2% 순수우무 겔(agarose gel)로 전기영동하여 ethidium bromide로 염색 후 자외선램프를 쬐어서 증합연쇄반응 생성물(product)의 유무를 확인하였고, RSV, IFV A, B, PIV 1형, 2형, 3형, ADV, hMPV에 대한 결과를 판독하였다(Fig. 1).

5) hMPV가 검출된 환자의 임상 증상 및 검사 소견

대상 환자들의 임상기록지를 검토하여 각 바이러스별 검출율과 연령별, 성별, 월별 검출율을 분석하였다. 또한 hMPV가 분리된 환자들의 임상진단명, 임상 증상, 청진소견, 혈액검사소견 및 흉부 방사선소견을 조사하였고, 이를 다른 바이러스가 분리된 환

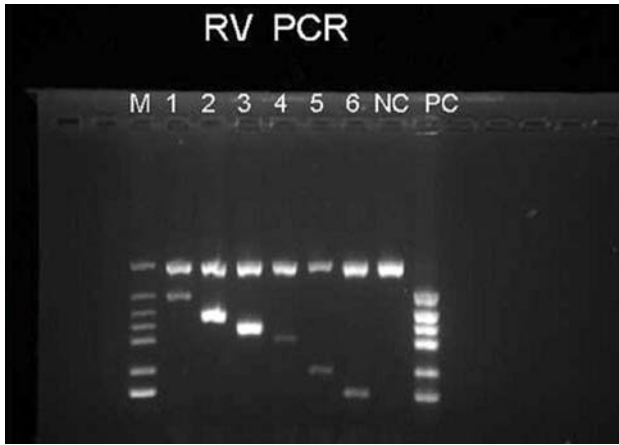


Fig. 1. RT-PCR results of respiratory viruses. Abbreviations : RV, respiratory viruses; M, molecular size marker; 1, adenovirus, 534 bp; 2, influenza B virus, 455 bp; 3, respiratory syncytial virus A/B, 401 bp; 4, influenza A virus, 351 bp; 5, parainfluenza virus 1/2/3, 263 bp; 6, human metapneumovirus, 214 bp; NC, negative control; PC, positive control.

아의 의무기록지와 비교하였다. 백혈구감소증은 $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만을 기준으로 하였고, 백혈구증가증은 환자 연령의 백혈구수 평균치의 표준 편차 2 이상일 때를 기준으로 하였다. 빈혈은 환자 연령 평균 혈색소 농도에서 표준 편차 2 이상 감소하였을 때를 기준으로 하였다. C-reactive protein (CRP)는 4.0 mg/dL 이상, aspartate aminotransferase (AST)와 alanine aminotransferase (ALT)의 경우 50 IU/L 이상일 때를 증가했다고 판단하였다. 방사선학적 소견은 방사선과 전문의 1명과 전공의 1명이 판독하였다.

6) 통계 분석

자료 분석을 위한 통계 처리는 SPSS Windows version 13.0을 사용하였고, 연령별 바이러스 검출율에 차이가 있는지, 바이러스별 임상 진단명의 차이가 있는지는 linear by linear association을 이용하여 분석하였고, 다른 바이러스와 임상 증상에 차이가 있는지 linear by linear association, chi-square test, Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 호흡기 바이러스의 검출

1) 바이러스별 검출율

총 462명의 환자 중 193명(41.8%)에서 원인바이러스가 검출되었다. 검출된 바이러스 중에서 가장 많은 바이러스는 RSV로 60명(31.0%)에서 나타났고, 그 다음은 PIV로 39명(20.2%), hMPV 38명(19.7%), IFV A 28명(14.5%), ADV 24명(12.4%), IFV B 5명(2.6%) 순으로 나타났다(Fig. 2). 이 중에서 두 가지 이상의 바이

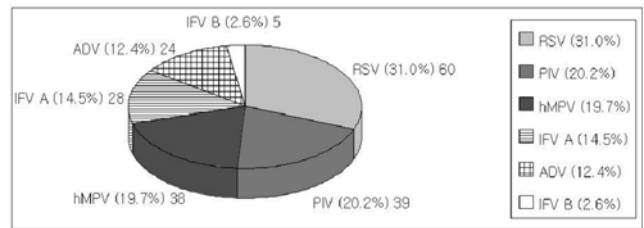


Fig. 2. Distribution of viral agents in 193 virus-positive patients. Abbreviations : RSV, respiratory syncytial virus; PIV, parainfluenza virus; hMPV, human metapneumovirus; ADV, adenovirus; IFV A, influenza virus A; IFV B, influenza virus B.

러스가 감염된 환자는 1명(0.5%)으로 hMPV와 ADV 가 동시에 양성으로 나왔다.

2) 각 바이러스의 연령별 검출율 및 성별비

바이러스가 검출된 환자 중 가장 어린 환자는 22일된 신생아였다. 바이러스 검출율은 나이가 어릴수록 높았는데, 연령별로 바이러스가 검출된 비율은 1세 미만에서 99명 중 51명(51.5%)이었고, 1-3세 176명 중 80명(45.5%), 3-5세 112명 중 45명(40.2%), 5-10세 63명 중 17명(27.0%), 10-15세 12명 중 1명(8.3%)이었다(Table 1). 각 연령별 바이러스 검출율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$).

그 중에서 hMPV가 양성으로 나타난 경우는 1세 미만이 5명(13.2%), 1-3세 사이 16명(42.1%), 3-5세 사이 13명(34.2%), 5-10세 4명(10.5%)이었고, 10세 이상에서는 한 명도 없었다. 즉 1-5세 사이의 환아들이 가장 흔하였고 이들이 29명(76.3%)을 차지하였다. hMPV 양성 환자 중에서 가장 어린 환아는 6개월이었고, 가장 나이가 많은 환아는 8세로 나타났으며, 나이의 중앙값은 27개월로 나타났다. hMPV가 양성으로 나타난 환아들 중 남자 환아는 21명(55.3%), 여자 환아는 17명(44.7%)으로, 남녀비는 1.2:1이었다.

다른 바이러스의 경우를 살펴 보면, RSV의 경우 1세 미만이 27명(45%), 1-3세 27명(45%), 3-5세 5명(8.3%), 5-10세 1명(1.7%)으로, 나이의 중앙값은 12개월, 남녀비는 각각 37명(61.7%), 23명(38.3%)으로 1.6:1로 나타났다. 즉 RSV 감염은 3세 미만의 환아들이 60명 중 54명으로 90%를 차지하는 등, hMPV에 비해 나이가 어린 환아들에서 호발하는 것으로 나타났다. PIV의 경우 1세 미만이 11명(28.2%), 1-3세 18명(46.2%), 3-5세 7명(17.9%), 5-10세 3명(7.7%)으로, 나이의 중앙값은 17개월, 남녀비는 18명(46.2%), 21명(53.8%)으로 0.86:1로 나타났다. IFV A의 경우 1세 미만이 5명(17.9%), 1-3세 8명(28.6%), 3-5세 9명(32.1%), 5-10세 6명(21.4%)으로, 나이의 중앙값은 28.5개월, 남녀비는 20명(71.4%), 8명(28.6%)으로 2.5:1로 나타났다. IFV B의 경우 1세 미만이 2명(40%), 1-3세 2명(40%), 3-5세 1명(20%)으로, 나이의 중앙값은 14개월, 남녀비는 2명(40%), 3명(60%)으로 0.67:1로 나타났다. ADV의 경우 1세 미만이 1명(4.2%), 1-3세 9명(37.5%), 3-5세 10명(41.7%), 5-10세 3명(12.5%), 10-15세 1명(4.2%)으로, 나

이의 중앙값은 41.5개월, 남녀비는 14명(58.3%), 10명(41.7%)으로 1.4:1로 나타났다(Fig. 3).

3) 월별 검출율

월별 검출율은 각각 2006년 11월 12명 중 3명(25.0%), 12월 81명 중 38명(46.9%), 2007년 1월 54명 중 28명(51.9%), 2월 22명 중 5명(22.7%), 3월 10명 중 3명(30.0%), 4월 61명 중 26명(42.6%), 5월 49명 중 23명(46.9%), 6월 37명 중 22명(59.5%), 7월 18명 중 4명(22.2%), 8월 24명 중 7명(29.2%), 9월 38명 중

11명(28.9%), 10월 56명 중 23명(41.1%)이었다(Table 1).

바이러스별로 월별 통계를 살펴 보면, 유행 시기가 각각 차이를 보였다. hMPV의 경우 2007년 3월에서 6월 사이에만 검출되었고, 3월 3명(7.9%), 4월 21명(55.3%), 5월 13명(34.2%), 6월 1명(2.6%)으로 봄철에 집중적으로 나타났으며, 4월에 가장 많았다(Fig. 4A).

RSV의 경우 2006년 11월 3명(5.0%), 12월 28명(46.7%), 2007년 1월 10명(16.7%), 2월 2명(3.3%), 4월 1명(1.7%), 5월 1명(1.7%), 9월 2명(3.3%), 10월에 13명(21.7%)으로 주로 겨울철에 유행했다(Fig. 4B).

PIV의 경우 2006년 12월 1명(2.6%) 이후로 검출되지 않다가 2007년 5월 6명(15.4%), 6월 17명(43.6%), 7월 3명(7.7%), 8월 5명(12.8%), 9월 3명(7.7%), 10월 4명(10.3%)으로 나타났으며 늦봄부터 발생하여 가을철까지 유행을 보였고 6월에 가장 많이 나타났다(Fig. 4C).

IFV A의 경우 2006년 12월에 6명(22.2%), 1월 16명(59.3%), 2월 1명(3.7%), 4월 1명(3.7%), 5월 2명(7.4%), 6월 1명(3.7%)으로 확인되었고, IFV B의 경우 2006년 12월 2명(40%), 2007년 1월 2명(40%)이 검출되었다가 그 후로 6월에 1명(20%)만이 검출되었다. 즉 IFV A, B 모두 12월과 1월에 집중적으로 나타났다(Fig. 4D).

ADV는 2006년 12월 1명(4.2%), 2007년 2월 2명(8.3%), 4월 3명(12.5%), 5월 1명(4.2%), 6월 2명(8.3%), 7월 1명(4.2%), 8월 2명(8.3%), 9월 6명(25%), 10월 6명(25.0%)으로 나타나 연중 발

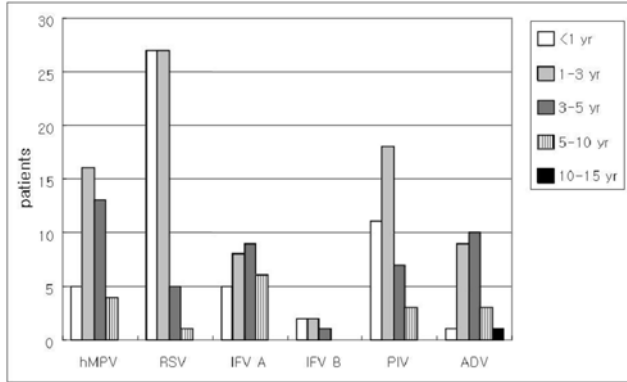


Fig. 3. Age distribution of hMPV- and other respiratory viruses in virus-positive patients. Abbreviations : hMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus; IFV A, influenza virus A; IFV B, influenza virus B; PIV, parainfluenza virus; ADV, adenovirus.

Table 1. Positive Rates of Respiratory Viruses by Age and Month

	Number of positive cases/Total patients (%)						
	hMPV	RSV	PIV	IFV A	IFV B	ADV	Total
Age (yr)							
<1	5 (5.1)	27 (27.3)	11 (11.1)	5 (5.1)	2 (2.0)	1(1.0)	51/99 (51.5)
1-3	16 (9.1)	27 (15.3)	18 (10.2)	8 (4.5)	2 (1.1)	9 (5.1)	80/176 (45.5)
3-5	13 (11.6)	5 (4.5)	7 (6.3)	9 (8.0)	1 (0.1)	10 (8.9)	45/112 (40.2)
5-10	4 (6.3)	1 (1.6)	3 (4.8)	6 (9.5)	0	3 (4.8)	17/63 (27.0)
10-15	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1/12 (8.3)
Month							
'06 Nov	0	3 (25.0)	0	0	0	0	3/12 (25.0)
Dec	0	28 (34.6)	1 (1.2)	6 (7.4)	2 (2.5)	1 (1.2)	38/81 (46.9)
'07 Jan	0	10 (18.5)	0	16 (29.6)	2 (3.7)	0	28/54 (51.9)
Feb	0	2 (9.1)	0	1 (4.5)	0	2 (9.1)	5/22 (22.7)
Mar	3 (30.0)	0	0	0	0	0	3/10 (30.0)
Apr	21 (34.4)	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0	3 (4.9)	26/61 (42.6)
May	13 (26.5)	1 (2.0)	6 (12.2)	2 (4.1)	0	1 (2.0)	23/49 (46.9)
Jun	1 (2.7)	0	17 (45.9)	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (5.4)	22/37 (59.5)
Jul	0	0	3 (16.7)	0	0	1 (5.6)	4/18 (22.2)
Aug	0	0	5 (20.8)	0	0	2 (8.3)	7/24 (29.2)
Sep	0	2 (5.3)	3 (7.9)	0	0	6 (15.8)	11/38 (28.9)
Oct	0	13 (23.2)	4 (7.1)	0	0	6 (10.7)	23/56 (41.1)

Abbreviations : hMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus; PIV, parainfluenza virus; IFV A, influenza virus A; IFV B, influenza virus B; ADV, adenovirus

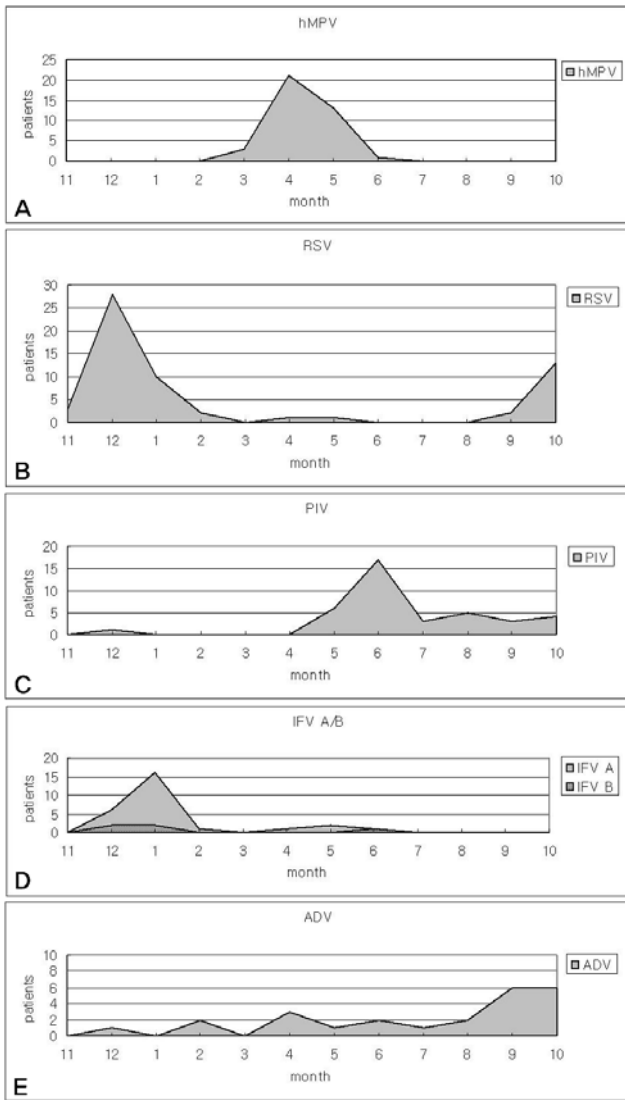


Fig. 4. Epidemiologic pattern of acute respiratory infections with hMPV (A) and other viruses (B-E). Abbreviations : hMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus; PIV, parainfluenza virus; IFV A, influenza virus A; IFV B, influenza virus B; ADV, adenovirus.

생하나 가을철인 9월, 10월에 12명(50%)으로 더 많이 나타나는 양상을 보였다(Fig. 4E).

2. hMPV 환아들의 진단명, 임상 양상 및 검사 소견

1) 임상 진단

hMPV 양성 환아들의 진단은 폐렴이 29명(76.3%)으로 가장 많았고, 그 다음으로는 세기관지염으로 5명(13.2%)이었으며, 그 밖에 기관지염 2명(5.3%), 천식의 악화 1명(2.6%), 크룹 1명(2.6%)으로 나타났다. 다른 바이러스의 경우도 공통적으로 폐렴이 가장 많이 발생하였으나, hMPV가 통계학적으로 유의하게 폐렴을 많이 일으켰다($P=0.018$). RSV 감염의 경우 hMPV 감염에 비해 세기관지염이 16명(26.7%)으로 상대적으로 많이 나타났고, PIV의 경우는 크룹이 9명(23.1%)으로 상대적으로 많았으며, IFV A의 경우는 기관지염이 10명(35.7%)으로 상대적으로 많이 나타났다(Table 2).

2) 임상 증상

바이러스별로 임상 증상은 통계학적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으며($P>0.05$), hMPV 감염으로 인한 급성 호흡기 감염 증세는 기침이 가장 흔한 증상이었고 이는 38명(100%) 모두에서 나타났으며, 발열은 29명(76.3%)이었고, 객담을 동반하는 경우가 28명(73.7%), 콧물을 동반하는 경우가 23명(60.5%)이었다. 호흡 곤란을 보인 경우는 5명(13.2%)에서 나타났으나 산소를 필요로 하는 경우는 없었고, 빈호흡이나 청색증을 나타내는 환자도 없었다. 구토와 설사 등의 소화기계 증상을 동반한 경우는 11명(28.9%)이었다(Table 2).

청진 소견상 모두 거친 호흡음(100%)을 나타냈고, 악설음은 32명(84.2%), 천명음은 5명(13.2%), 수포음은 4명(10.5%)에서 나타났다. 이는 PIV, IFV A/B 감염의 경우 다수에서 수포음이 청진되었던 것에 비해 악설음의 청진 빈도가 높은 것으로 나타났고, 천명음은 RSV (21명, 35%) 감염에 비해 적었다(5명, 13.2%).

평균 재원 일수의 경우 hMPV 5.8일, RSV 6.3일, PIV 6.2일, IFV A 6.8일, IFV B 4.7일, ADV 6.2일로 나타났다. hMPV 감염으로 확인된 환아들은 모두 외래에서 추적 관찰을 시행하였으며, 38명 모두 합병증 없이 증상이 소실되는 양호한 경과를 보였다.

Table 2. Clinical Diagnosis in Virus-Positive Patients

Diagnosis	Number of cases (%)						Total
	hMPV	RSV	PIV	IFV A	IFV B	ADV	
Pneumonia	29 (76.3)	32 (53.3)	23 (59.0)	16 (57.1)	3 (60.0)	16 (66.7)	119 (61.3)
Bronchiolitis	5 (13.2)	16 (26.7)	2 (5.1)	1 (3.6)	2 (40.0)	1 (4.2)	27 (13.9)
Bronchitis	2 (5.3)	7 (11.7)	4 (10.3)	10 (35.7)	0	6 (25.0)	29 (14.9)
Croup	1 (2.6)	1 (1.7)	9 (23.1)	1 (3.6)	0	0	12 (6.2)
Asthma	1 (2.6)	4 (6.7)	1 (2.6)	0	0	1 (4.2)	7 (3.6)
P-value	0.018*	0.626	0.069	0.614	0.473	0.819	

Abbreviations : hMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus; PIV, parainfluenza virus; IFV A, influenza virus A; IFV B, influenza virus B; ADV, adenovirus; * P -value<0.05

Table 3. Symptoms in Virus-Positive Patients

Symptoms	Number of cases (%)						Total
	hMPV	RSV	PIV	IFV A	IFV B	ADV	
Fever	29 (76.3)	45 (75.0)	27 (69.2)	28 (100.0)	5 (100.0)	24 (100.0)	158 (81.4)
Cough	38 (100.0)	56 (93.3)	39 (100.0)	24 (85.7)	5 (100.0)	19 (79.2)	181 (93.3)
Sputum	28 (73.7)	54 (90.0)	31 (79.5)	23 (82.1)	5 (100.0)	17 (70.8)	158 (81.4)
Rhinorrhoea	23 (60.5)	22 (36.7)	11 (28.2)	13 (46.4)	1 (20.0)	5 (20.8)	75 (38.7)
Dypnea	5 (13.2)	16 (26.7)	1 (2.6)	0	0	1 (4.2)	23 (11.9)
Sore throat	19 (50.0)	6 (10.0)	2 (5.1)	10 (35.7)	1 (20.0)	3 (12.5)	41 (21.1)
Vomiting	8 (21.1)	9 (15.0)	2 (5.1)	4 (14.3)	0	1 (4.2)	24 (12.4)
Diarrhea	11 (28.9)	7 (11.7)	3 (7.7)	3 (10.7)	0	2 (8.3)	26 (13.2)
Seizure	1 (2.6)	0	0	4 (14.3)	0	0	8 (4.1)

Abbreviations : hMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus; PIV, parainfluenza virus; IFV A, influenza virus A; IFV B, influenza virus B; ADV, adenovirus

Table 4. Laboratory findings in Virus-Positive Patients

Laboratory findings	Number of cases (%)					
	hMPV	RSV	PIV	IFV A	IFV B	ADV
Leukocytosis	4 (10.5)	6 (10.0)	8 (20.5)	3 (10.7)	0	1 (4.2)
Leukopenia	6 (15.8)	5 (8.3)	1 (2.6)	4 (14.3)	0	1 (4.2)
Anemia	6 (15.8)	5 (8.3)	1 (2.6)	2 (7.1)	1 (20.0)	3 (12.5)
Increased CRP	5 (13.2)	6 (10.0)	1 (2.6)	2 (7.1)	1 (20.0)	8 (33.3)
Increased AST	6 (15.8)	11 (18.3)	6 (15.4)	5 (17.9)	1 (20.0)	1 (4.2)
Increased ALT	1 (2.6)	8 (13.3)	1 (2.6)	1 (3.6)	0	1 (4.2)

Abbreviations : hMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus; PIV, parainfluenza virus; IFV A, influenza virus A; IFV B, influenza virus B; ADV, adenovirus; CRP, C-reactive protein (mg/dL); AST, aspartate aminotransferase (IU/L); ALT, alanine aminotransferase (IU/L)

3) 혈액 검사 소견

통계학적으로 유의한 바이러스별 검사 소견의 차이는 없으므로 나타났다($P>0.05$). hMPV 양성 환아들의 말초혈액검사에서 백혈구수는 대부분 정상이었으나(28명, 73.7%), 백혈구감소증을 보인 경우가 6명(15.8%), 백혈구증가증을 보인 경우가 4명(10.5%)으로 나타났다. 백혈구수, 혈색소농도와 혈소판수에서 바이러스간의 차이는 없었다. 빈혈은 hMPV 양성 환아들 중 6명(15.8%)에서 나타났다. CRP의 경우 4.0 mg/dL 미만으로 나타난 경우는 33명(86.8%)으로 4.0 mg/dL 이상으로 증가한 경우는 5명(13.2%)만이 나타났다. AST와 ALT의 증가는 각각 6명(15.8%), 1명(2.6%)에서 나타났다(Table 3).

4) 방사선학적 소견

hMPV 감염 환아들의 흉부 촬영 소견은 양측 폐문 주위로 폐침윤이 의심되는 경우가 27명(71.1%)으로 가장 많았고, 뚜렷한 기관지폐렴을 보이는 경우가 11명(28.9%)으로 나타났다. 과팽창을 보이거나 대엽성 폐렴소견 또는 무기폐 소견을 나타내는 경우는 없었다.

RSV 양성 환아들의 흉부 촬영 소견은 정상으로 보였던 경우가 3명(5.0%) 있었고, 양측 폐문 주위로 폐침윤이 의심되는 경우는 20명(33.3%), 기관지폐렴은 18명(30.0%), 과팽창 소견은 16명

(26.7%), 대엽성 폐렴소견 3명(5.0%)이 있었으며, 1명(1.7%)은 흉부촬영을 시행하지 못하였다. IFV A 양성 환아들의 경우 정상 소견이 4명(14.3%), 양측 폐문주위의 폐침윤 의심 소견 16명(57.1%), 기관지폐렴 6명(21.4%), 과팽창 1명(3.6%), 전반적인 폐침윤 1명(3.6%)이었다. IFV B 양성 환아들의 경우는 양측 폐문주위의 폐침윤이 의심되는 경우가 2명(40.0%), 기관지폐렴이 3명(60.0%)으로 나타났다. PIV 양성 환아들의 경우는 정상 소견이 5명(12.8%), 양측 폐문 주위의 폐침윤이 의심되는 경우가 14명(35.9%), 기관지폐렴이 19명(48.7%)으로 나타났고 1명에서 무기폐(2.6%) 소견을 보였다. ADV 양성 환아들의 경우 정상 소견 5명(20.8%), 양측 폐문주위의 폐침윤이 의심되는 경우가 7명(29.2%), 기관지폐렴이 9명(37.5%)으로 나타났고, 과팽창(4.2%), 대엽성 폐렴(4.2%), 전반적인 폐침윤(4.2%)을 보이는 경우가 각각 1명씩 있었다.

고 찰

소아에서 급성 하기도 감염을 일으키는 주요 원인 바이러스로는 RSV, PIV, IFV, ADV 등이 있으나, 2001년 Van den Hoogan이 hMPV를 발견한 이후로 hMPV 또한 급성 하기도 감

염의 원인이 될 수 있는 것으로 알려졌다³⁾. 우리나라에서도 급성 호흡기 감염 환자의 비인두 흡입물 역전사 연쇄중합반응검사를 시행하여, 2006년 hMPV의 감염이 처음 보고되었고¹⁹⁾, 같은 해 15명의 hMPV 감염 환자의 임상 양상에 대해 발표하였다²⁰⁾. 하지만 이전의 연구에서는 우리나라 소아 환자들에서 hMPV 분리 여부와 이들 바이러스 감염에 의한 임상 양상 분석에 주로 초점을 맞추었다^{19, 20)}. 본 연구에서는 소아 환자에서 hMPV 감염이 급성하기도 감염의 주요 원인이 될 수 있는데 착안하여 hMPV의 연중 분포를 확인하고 임상적 특징을 다른 호흡기 바이러스와 비교 분석하고자 하였다. 또한 국내의 이전 연구와 비교하여 대상 환자가 가장 많으며, 외국의 다른 보고들과는 달리 보관해 두었던 검체로 이후에 분석한 것이 아니라 바이러스성 호흡기 감염으로 입원한 환아에게서 입원 첫 날 검사하여 진단적 정확성을 높이고자 하였다.

본 연구에서의 hMPV 검출율은 8.2%로 북미의 20%²⁶⁾ 및 일본의 20.1%¹⁰⁾, 인도의 12%¹⁸⁾, 국내의 12.1%¹⁹⁾에 비해 낮다. 하지만 다른 연구에서는 hMPV 외의 호흡기바이러스에 감염된 환아들을 대상 환자에 포함시키지 않아 검출율이 높게 보고되었으며, 본 연구에서도 다른 바이러스가 검출된 환아들을 대상에서 제외하면 검출율이 12.4%로 북미, 일본보다는 낮으나 인도나 국내의 다른 보고와 비슷한 결과를 나타냈다.

이번 연구에서는 hMPV가 검출된 38명 중에서 1세에서 5세 사이 환아가 29명으로 전체의 76.3%를 차지하였고, 1세 미만의 환아의 경우 5명으로 차지하는 비율이 전체의 13.2%에 불과했다. 네덜란드에서는 1세 미만이 차지하는 비율이 50%로 나타나 1세 미만이 가장 호발하는 연령으로 보고되었고³⁾, 북미에서도 hMPV 감염 환아들의 나이의 중앙값이 11.6개월로 나타나 본 연구와는 달리 낮은 것으로 보고되었다²⁶⁾. 하지만 이번 연구의 결과는 Yeom 등에 의한 국내의 다른 보고²⁰⁾ 및 홍콩⁹⁾, 일본의 보고¹¹⁾와는 유사하다. 네덜란드의 경우 20년간 보관되었던 검체를 대상으로 시행하였던 연구였고³⁾, 북미에서도 1976년부터 2001년까지의 환아들을 대상으로 연구를 시행하였으므로²⁶⁾, 최근의 유행 양상을 조사한 본 연구 및 일본, 홍콩 등의 연구와는 차이가 있다^{9, 11)}. 이는 지난 20년간 이전에는 면역력이 낮은 영유아가 주로 감염되었다가 시간이 지나면서 바이러스의 감염력이 높아졌을 가능성과 지역적인 차이로 아시아에서 높은 연령에서 호발할 가능성 두 가지 모두가 있을 수 있겠다. 현재 비슷한 기간 동안 국내 및 아시아에서 비인두 흡입물 검체를 보관하였다가 연구한 데이터가 없어 판단하기 어려우며, 향후 호발 연령에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

월별 검출율을 보면, 북미의 경우 주로 1, 2월²⁶⁾, 네덜란드의 연구에서는 12월³⁾, 캐나다는 4월⁵⁾, 홍콩에서는 봄과 초여름⁹⁾에 절정을 이루는 것으로 나타났다. 호주에서 시행한 연구에서는 연중 유행하며, 겨울에서 봄 사이에 절정을 이룬다고 보고되었다²⁷⁾. 본 연구에서의 결과는 일본의 연구¹⁰⁾ 및 홍콩의 연구⁹⁾와 흡사하게 3월과 5월 사이에 호발하는 것으로 나타나, 아시아에서는

hMPV가 봄철에 유행하는 바이러스라는 것을 확인할 수 있었고, 이는 유럽³⁾ 및 북미의 연구^{5, 26)}와는 차이를 보였다. 이는 지역에 따라 기후가 다르므로 인해 바이러스 유행 시기의 차이를 보이는 것으로 추정되며, 북미의 경우도 hMPV의 유행의 월별 분포는 다르지만 본 연구처럼 RSV의 유행과 PIV의 유행 사이로 나타나는 점은 공통된다²⁶⁾.

본 연구에서는 hMPV의 76.3%가 폐렴을 일으켰고 이는 통계학적으로 유의한 것으로 나타났다. 이는 Yeom 등²⁰⁾이 보고한 60.0%와는 유사하였으나 국내의 다른 보고인 Chung 등¹⁹⁾의 35.7%와는 차이를 보였다. 이는 저자들과 Yeom 등²⁰⁾의 경우 하기도 감염으로 입원한 환아들만을 대상으로 한 반면, Chung 등¹⁹⁾의 연구에서는 대상 환아들이 상기도 감염을 포함한 급성 호흡기 감염 환자 모두를 대상으로 하였기 때문으로 생각된다. 최근 일부에서 천명음이 있는 환아들에서 hMPV 검출율이 높다는 보고 등을 통해 hMPV가 천식의 악화에 영향을 끼치는 것으로 보고하였다²⁸⁾. 하지만 본 연구에서는 38명 중 1명(2.6%)에서만 천식의 악화가 진단되었으며, 이 결과는 다른 연구들에 비해 낮은 비율을 보였다. 국내의 다른 연구에서는 14.3%에서 천식의 악화가 보고되었고¹⁹⁾, Williams 등의 경우 14%²⁶⁾, 핀란드의 Tuomas의 연구에서는 최대 32%²⁸⁾까지 보고 되었다. 이번 연구에서 이 같은 큰 차이를 보이는 이유로, 천식에 대한 기준이 달랐던 것이 가장 큰 원인으로 판단된다. 본 연구에서는 5세 이상에서 천식을 진단 받은 환아들을 대상으로 하여 천식의 악화를 판단하였기 때문에 천명음을 주소로 내원한 모든 환아들을 포함하여 천식의 악화를 판단한 다른 연구²⁸⁾와 진단 기준이 달라 단순히 비교하기에는 무리가 있어 보인다. 게다가 본 연구에 포함된 환아들 462명 중에서 84%가 5세 미만이었으므로 천식의 악화로 진단된 환아가 적게 포함되었던 것으로 판단된다. 뿐만 아니라 최근에 발표된 환자 대조군 방법으로 시행된 다른 연구에서는 천식이 잘 조절된 대조군에서도 hMPV가 양성으로 나오는 환아들이 있어, 천식의 악화가 있었던 환아들의 hMPV 검출율과 통계학적으로 유의한 차이가 없다고 보고하였다²⁹⁾. 따라서 천식의 악화에 hMPV가 중요한 역할을 하는지에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있다.

임상 양상을 살펴보면 통계학적으로 다른 흔한 호흡기 바이러스 감염과 큰 차이가 없는 것으로 나타났으며, 기침, 발열, 가래 등이 주된 증상이고 혈액검사 소견에서는 대부분 정상 백혈구 수와 CRP 음성 소견을 보였다. 이는 Chung 등¹⁹⁾과 Yeom 등²⁰⁾이 보고한 기침, 발열, 가래 등이 주된 증상을 보인 결과와 유사하다. 구토와 설사 같은 위장관계 증상은 21.1%, 28.9%로 Chung 등의 7.2%, 7.2% 나타났던 것에 비해 약간 높게 나타났으나 의미있는 차이는 없었다. 방사선학적 소견에서 뚜렷한 폐문 주위 침윤 소견을 보인 환아들은 28.9%로 이는 Chung 등¹⁹⁾과 Yeom 등²⁰⁾이 35.7%, 33.3%로 보고한 것과 유사하였다. 과거력상 특별한 병력이 없으며, 면역력이 저하되지 않은 건강한 환아들을 대상으로 한 결과, 대부분 양호한 경과를 취하는 것으로 나타나 이

들에서 hMPV 감염증으로 확인될 경우에는 예후가 좋을 것으로 판단된다. 하지만 면역이 저하된 환자에서의 경우 흔한 바이러스 감염으로도 심한 호흡기 감염을 일으키는 경우가 많으며³⁰⁾, 항암 치료 중이던 소아에서 hMPV 감염으로 인한 급성호흡부전증후군으로 사망한 외국의 보고도 있으므로³¹⁾, 면역이 저하된 환자에서의 hMPV 감염은 주의를 요한다.

이 연구는 입원 환아만을 대상으로 하였으므로, hMPV를 비롯하여 다른 바이러스의 모든 임상 양상을 반영한다고 판단하기에는 한계가 있다. 또한 어린 환아들이 연구에 많이 포함되어 결과에 영향을 주었을 가능성이 있다. 본 연구의 경우 대상 환아 중 5세 이상의 환아는 75명으로, 1세 미만의 환아들이 99명이었던 것에 비해 상대적으로 적은 환아들이 포함되었다. 향후 호흡기 감염에서 hMPV가 차지하는 중요성을 더 정확히 알기 위해서는 hMPV에 의한 상기도 감염을 포함한 다기관 연구가 필요하리라 생각되며, 본 연구에서 나타나 계절적인 유행이 동일하게 나타나는지 몇 년에 한 번씩 유행 주기가 있는지 여부에 대한 지속적인 연구가 필요할 것이다.

결론적으로, hMPV 감염은 급성 하기도 감염으로 입원한 환자의 8.2%를 차지했고, 다른 호흡기바이러스로 진단된 환아들을 제외할 경우 12.4%에서 hMPV가 원인으로 나타났다. 대부분 3월에서 5월 사이에 집중되고, 나이의 중앙값은 27개월이었다. 다른 바이러스에 비해 통계학적으로 유의하게 폐렴을 많이 유발하였고($P=0.018$), 다음으로는 세기관지염, 기관지염 순으로 나타났다. 면역력이 양호한 환아가 hMPV에 의한 급성 호흡기 감염으로 확진된 경우 일반적으로 양호한 경과를 예측할 수 있었다.

요 약

목적 : 급성 하기도 감염은 소아 환아들에 있어 가장 흔한 질환 중에 하나로, RSV, PIV, IFV A/B, ADV 등이 흔한 원인으로 알려져 있으며, 2001년 이후로 hMPV 또한 주요 원인 바이러스 중의 하나로 밝혀졌다. 하지만 hMPV의 검출율, 유행 양상이 다른 호흡기 바이러스와 어떤 차이가 있는지에 대해서는 국내 연구가 충분하지 않아 본 연구를 시행하였다.

방법 : 2006년 11월부터 2007년 10월까지 중앙대학교병원 소아청소년과에 급성 호흡기 감염증으로 입원한 환아들을 대상으로 입원 첫 날에 비인두 흡입물을 채취하여 다중 역전사 연쇄중합반응을 시행하여 흔한 호흡기 바이러스 6종(hMPV, RSV, PIV, IFV A/B, ADV)을 분리하였고, 각 바이러스의 검출율과 임상증세를 분석하여 hMPV 양성 환아가 다른 바이러스 감염과 어떠한 차이를 보이는지 연구하였다.

결과 : 462명 중 193명(41.8%)에서 바이러스가 검출되었으며, 그 중 38명(19.7%)이 hMPV로 나타났다. hMPV가 검출된 환아들의 연령은 1-5세가 대부분이었고(76.3%), 나이의 중앙값은 27개월, 남녀비는 1.2:1이었다. 월별로는 3월부터 5월까지 집중되었고, 4월에 21명(55.3%)으로 절정을 이루었다. 진단명은 폐렴이

가장 흔하였고 이는 29명(76.3%)을 차지하였고($P=0.018$), 다음으로는 세기관지염 5명(13.2%), 기관지염 2명(2.6%), 크룹 1명(2.6%), 천식의 급성 악화 1명(2.6%) 순으로 나타났다. 평균 재원 일수는 5.8일 정도였고, 흉부 방사선 소견은 폐문 주위의 기관지침윤 양상(100%)을 보였으며, 대부분에서 백혈구수는 정상(73.7%), C-반응 단백질은 음성(86.8%)으로 나타났으며($P>0.05$), hMPV 관련 급성 하기도 감염증으로 확인된 모든 환아들의 예후는 양호했다.

결론 : 우리 나라에서 면역력이 양호한 1-5세 환아가 3월에서 5월 사이에 급성 하기도 감염으로 내원하는 경우, hMPV에 의한 감염의 가능성을 염두에 두어야 한다. hMPV 관련 급성 하기도 감염증으로 진단시 일반적으로 양호한 경과를 예측할 수 있겠다.

References

- Berman S. Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev Infect Dis* 1991;13:454-62.
- Han YC, Kim HK, Lee BC, Lee KS, Cho SH, Lee DB. Statistical observation for pediatric inpatients. *J Korean Pediatr Soc* 1987;28:1-15.
- Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human metapneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
- Peret TC, Boivin G, Li Y, Couillard M, Humphrey C, Osterhaus ADME, et al. Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *J Infect Dis* 2002;185:1660-3.
- Boivin G, Abed Y, Pelletier G, Ruel L, Moisan D, Cote S, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus : a new paramyxovirus responsible for acute respiratory tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002;186:1330-4.
- Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, Walsh EE. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J Infect Dis* 2003;187:785-90.
- Mackay IM, Jacob KC, Woolhouse D, Waller K, Sirmis MW, Whitley DM, et al. Molecular assays for detection of human metapneumovirus. *J Clin Microbiol* 2003;41:100-5.
- Nissen MD, Siebert DJ, Mackay IM, Sloots TP, Withers SJ. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. *Med J* 2002;176-88.
- Peiris JS, Tang WH, Chan NH, Khong PL, Guan Y, Lau YL, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003;9:628-33.
- Kaida A, Iritani N, Kubo H, Shiomi M, Kohdera U, Murakami T. Seasonal distribution and phylogenetic analysis of human metapneumovirus among children in Osaka city, Japan. *J Clin Virol* 2006;35:394-9.
- Takashi E, Rika E, Hideaki K, Nobuhisa I, Hiroaki I, Michimaru H, et al. Human metapneumovirus Infection in Japanese children. *J Clin Microbiol* 2004;42:126-32.

- 12) Ebihara T, Endo R, Kikuta H, Ishiguro N, Yoshioka M, Ma X, et al. Seroprevalence of human metapneumovirus in Japan. *J Med Virol* 2003;70:281-3.
- 13) Takao S, Shimozone H, Kashiwa H, Shimazu Y, Fukuda S, Kuwayama M, et al. Clinical study of pediatric cases of acute respiratory disease associated human metapneumovirus in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2003;56:127-9.
- 14) Antonella S, Elena P, Francesca R, Giulia C, Emilia G, Maria T, et al. Detection and pathogenicity of human metapneumovirus respiratory infection in pediatric Italian patients during a winterspring season. *J Clin Virol* 2006;35:59-68.
- 15) Freymouth F, Vabret A, Legrand L, Eterradossi N, Lafay-Delaire F, Brouard J, et al. Presence of the new human metapneumovirus in French children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:92-4.
- 16) Maggi F, Pifferi M, Vatteroni M, Fornai C, Tempestini E, Anzilotti S, et al. Human metapneumovirus tract infections in a 3-year study of nasal swabs from infants in Italy. *J Clin Microbiol* 2003;41:2987-91.
- 17) Samransamruajkit R, Thanasugarn W, Prapphal N, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Human metapneumovirus in infants and young children in Thailand with lower respiratory tract infections: molecular characteristics and clinical presentations. *J Inf* 2006;52:254-63.
- 18) Banerjee S, Bharaj P, Sullender W, Kabra SK, Broor S. Human metapneumovirus infections among children with acute respiratory infections seen in a large referral hospital in India. *J Clin Virol* 2007;38:70-2.
- 19) Chung JY, Han TH, Kim BE, KIM CK, Kim SW, Hwang ES. Human metapneumovirus infection in hospitalized children with acute respiratory disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2006;21:838-42.
- 20) 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.
- 21) Respiratory disease. In: Ahn HS, editor. *Textbook of Pediatrics*. 9th ed. Seoul: Daehan Printing & Publishing Co., 2007:20-53.
- 22) Lee HJ, Yun BY, Kim MR, Yun CK. Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infections in children. *Korean J Pediatr Infect Dis* 1995;27:319-32.
- 23) Park JY, Jeong YM, Jeong SJ, Seo SS. The efficacy of nebulized 3 percent hypertonic saline solution and fenoterol in infants with bronchiolitis. *Korean J Pediatr* 2005;48:518-22.
- 24) The global initiative for asthma. *Global strategy for asthma management and prevention*. Revised 2006. Available from: URL://<http://www.ginasthma.com> 2006.
- 25) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
- 26) 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;29:443-50.
- 27) Robinson JL, Lee BE, Bastien N, Li Y. Seasonality and clinical features of human metapneumovirus infection in children in Northern Alberta. *J Med Virol* 2005;76:98-105.
- 28) Tuomas J, Bernadette van den Hoogen, Roberto P Garofalo, Albert D M E Osterhaus, Olli Ruuskanen. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002;360:1393-4.
- 29) Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:314-21.
- 30) Treanor J. Respiratory infections. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical virology*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 1997:533.
- 31) Pelletier G, Déry P, Abed Y, Boivin G. Respiratory tract reinfections by the new human metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Inf Dis* 2002;8:976-8.