

소아 급성 바이러스 하기도염

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

박 준 수

= Abstract =

Acute viral lower respiratory tract infections in children

Joon Soo Park, M.D.

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University School of Medicine, Cheonan, Korea

Viruses are the most common cause of lower respiratory tract infections (LRTIs) in infants and young children and are a major public health problem in this age group. Viruses were identified in 54.9-70.4% of hospitalized infants and children with LRTIs in Korea. The viral pathogens identified included respiratory syncytial virus (RSV) A and RSV B, influenza (Inf) A, Inf B, para-influenza (PIV)1, PIV2, human bocavirus (hBoV), human rhinovirus (hRV), adenovirus (ADV), human metapneumovirus (hMPV), human coronavirus (hCoV)-OC 43, hCoV-229E, hCoV-NL63, hCoV+HKU1, and human enterovirus (hEV). Coinfections with ≥ 2 viruses were observed in 11.5-22.8% of children. The occurrence of LRTIs was the highest in the first year of life. The specific viruses are frequently associated with specific clinical syndromes of LRTIs. LRTIs caused by RSV were predominant among younger infants. hRV accounted for a larger proportion of LRTIs in young infants than ADV and hBoV. hMPV was frequently detected in children >24 months old. The number of hMPV infections peaked between February and May, whereas hRV was detected throughout the year. Thus far, hCoV is a less common respiratory pathogen in cases of ALRI and URI in Korean children. (Korean J Pediatr 2009;52:269-276)

Key Words : Viruses, Children, Respiratory tract, Infection

서 론

급성 호흡기 감염은 전 세계적으로 모든 연령에서 가장 흔한 질환이다¹⁾. 이 중 급성 하기도염은 국내 대학병원 소아과 입원환자의 18.6%에서 25%를 차지하는 중요한 질환이다^{2,3)}. 급성 하기도염의 원인 중 바이러스가 차지하는 비율은 소아에서는 60% 이상⁴⁾, 어린 소아에서는 90%까지 높게 나타난다. 호흡기 바이러스들은 서로 유사한 증상과 징후를 보일 수 있어서 임상적인 관찰만으로는 서로 구분이 어렵기에 검사실 진단이 필요하다⁶⁾. 이렇게 호흡기 감염의 원인 바이러스를 검출하면 위급한 환자에서 적절히 항바이러스제 치료를 할 수 있고 불필요한 항균제 사용과 입원기간을 줄일 수 있으며, 감염 환자를 적절하게 격리시켜 병원 내 전파를 막을 수 있다⁷⁾.

국내에서는 1995년 이후 respiratory syncytial virus A형

(RSV A), B형(RSV A, RSV B), 인플루엔자 바이러스 A형, B형(InfA, InfB), 파라인플루엔자 바이러스 1, 2, 3형(PIV1, PIV2, PIV3), 아데노바이러스(ADV) 등이 보고되기 시작하였고⁸⁻¹¹⁾, 최근 바이러스 검출 기법의 발달에 따라 호흡기 검체에서 라이노바이러스(hRV), 메타뉴모바이러스(hMPV), Human coronavirus 229E (HCoV-229E), Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43), Human coronavirus-NL63 (hCoV-NL63), Human coronavirus HKU1 (hCoV-HKU1), Bocavirus (hBV), Enterovirus (hEV) 등의 검출도 가능하게 되었다¹²⁻¹⁷⁾.

본고에서는 소아 바이러스 호흡기감염의 검사실 진단 방법과 우리나라 바이러스 호흡기 감염의 역학 그리고 호흡기 바이러스들의 각각의 특성을 살펴 보고자 한다.

급성 하기도염의 정의 및 분류는 Denny와 Clyde¹⁸⁾에 따랐다.

본 론

1. 호흡기 바이러스의 검사실 검사

1) 검체 채취, 이송

호흡기 분비물을 채취할 때 인후면봉법(throat swab), 인후흡인법(throat aspirate)¹⁹⁾, 비강면봉법(nasal swab), 비인두흡인법

Received : 7 February 2009, Accepted : 13 February 2009

Address for correspondence : Joon Soo Park, M.D.

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Soonchunhyang University School of Medicine, 23-20, Bongmyungdong, Cheonan-si, Chungnam 330-721, Korea

Tel : +82.41-570-2163, Fax : +82.41-572-4996

E-mail : allergist@korea.com

(nasopharyngeal aspirate)²⁰⁻²²⁾, 비강 세척법(nasal wash) 등²³⁾ 여러 방법 중에 검사 목적과 환자의 불편을 고려하며 한 가지를 선택하여 시행한다. 예로 환자에게 고통을 주지 않으면서도 효과적으로 검체를 얻기 위하여 외래에서는 비강면봉법이나 인후면봉법을 할 수도 있겠으나 환자의 증세가 심하여 입원하면 비 인두 흡인법을 사용한다²²⁾. 바이러스 흘림(shedding)이 가장 최고조에 달하는 감염의 초기에 채취하여 즉시 검사실에서 검사하거나 세균 성장을 억제하는 항생제가 담긴 이송배지에 넣고 얼음에 채워 검사실로 이송한다²⁴⁾.

2) 항원검사, 배양검사, 혈청검사

직접항원검사는 검체 후 2-3시간 이내에 신속하게 결과를 제공 하는 장점이 있지만 노력이 많이 들고, 숙련된 인원이 필요하고 특이 단클론 항체가 필요하고 많은 검체 량이 요구된다²⁵⁾. 따라서 민감도도 낮을 수 있다.

배양검사법은 표준 검사법으로 간주되었으나 배양이 안 되는 바이러스도 있고, 필요한 세포주가 각각 다르며, 검사 자(혹은 기관)의 세포배양 시설과 장비, 배양기술이 요구 되고 시간이 많이 걸린다²⁴⁾. 낮은 바이러스 역가, 충분치 못한 호흡기 상피세포, 검체 운송 과정 중 바이러스의 죽음²⁶⁾ 등으로 배양에서 동정에 사용하는 시약, 이용되는 세포 주 등에 따라 민감도에 차이가 있다²³⁾.

혈청학적 특이항체 검출방법은 여러 가지의 항원을 준비해야 하고, 항체 형성기간이 필요하므로 초기 현증 감염 진단에 큰 도움을 주지 못한다는 단점이 있다²⁴⁾.

3) 분자진단기법(PCR, RT-PCR, multiplex RT-PCR)

호흡기 바이러스의 RNA를 cDNA로 바꾸어 이를 증폭시켜 해당 DNA band를 식별하는 RT-PCR법은 바이러스를 더 신속하고 더 민감하게 검출할 수 있어서 항원검출법이나 배양법의 단점을 보완할 수 있다^{7, 25, 27)}.

RT-PCR은 직접항원검사나 배양검사보다는 검체에 대한 영향을 덜 받는 받아 민감도가 더 높다²⁸⁾. 새로운 바이러스를 검출할 때 사용되며²⁶⁾, 증상이 시작된 후 3일이 지난 소아에서 원인 바이러스 검출에 도움이 될 수 있다. 그러나 원인 바이러스가 검출되어도 증폭 산물의 교잡반응이나 염기서열 분석을 통한 교차 오염의 가능성을 배제해야 하며, 검사 소요시간이 항원 검사보다 길고, 시발체 부위에 염기서열 변이가 있을 때에는 위 음성일 수 있으며, 새로운 바이러스를 검출할 수는 없다는 단점 등이 있어서 직접항원검사나 배양검사를 완전히 대체할 수는 없다²⁶⁾.

한 번에 여러 바이러스를 동시에 검출하는 다중 역전사 중합효소연쇄반응(multiplex reverse transcriptase-PCR; Multiplex RT-PCR)법이 도입되었다^{7, 15)}. Multiplex RT-PCR은 직접 항원 검사나 배양검사보다 민감도가 우수¹³⁾하고 특이도도 매우 우수하다²³⁾. 국내에서는 dual priming oligonucleotide (DPO)를 이용하여²⁹⁾, RSVA, RSVB, InfA, Inf B, PIV1, PIV2, PIV3, adenovirus, hRV, hMPV, hCV-OC43, hCV-229E/NL43 등 13 가지의 호흡기 바이러스를 동시에 검사하는 키트가 사용된다. 그런데 이것은 전체 검사 소요시간과 수기 시간이 각각 8시간과 90

분 정도로 길고 전기영동 밴드를 주관적으로 해석할 수 있다는 단점이 있다⁷⁾.

Multiplex RT-PCR 법을 이용한 검사실 진단 기법은 발전을 거듭하여 외국에서는 20개의 바이러스를 한 번에 검출하는 방법이나²⁵⁾, 17개 바이러스와 3개의 비특이적 세균을 multiplex RT-PCR로 검사하는 방법²⁶⁾과 microarray 검사법²⁴⁾이 도입되고 있다.

4) 동시감염(Coinfection)

기존 검사법으로 동시감염¹³⁾은 1.8%에서 15.8%였으나, 최근 PCR법이 사용된 후로는 증가하여 11.5%에서 22.8%정도로 나타났다^{13, 15)}. 이러한 동시 감염은 4살 이하의 어린 소아와 입원한 경우에 많이 나타나며 보다 심하거나 오래 지속 되는 감염과 관련이 있다고도 하였으나 어린 소아는 면역학적으로 미숙하여 연간 4.4에서 5.5회의 호흡기 질환을 앓고, 어린 소아에서 바이러스 흘림이 오래되는 경우가 흔하여, 잔여 바이러스나 바이러스의 핵산이 지속되어 검출될 수 있을 것⁴⁾이라고 보기도 한다.

5) 질병관리본부 급성호흡기감염증감시사업

질병관리본부³⁰⁾에서는 2005년부터 전국의 1차 의료기관에 내원하는 상기도 환자들에서 채취된 비흡인물(nasal aspirate)에서 호흡기 세균과 8종의 호흡기 바이러스(ADV, PIV, RSV, Inf, hEV, hBoV, hCoV, hRV)를 PCR 및 PT-PCR법으로 검출하여 자료를 생산하여 환류 하고 있다. 2005년 12월 3주부터 2009년 1월 4일 현재까지 검사된 12,061명 중에서 5세 이하가 8,350명으로 전체 연령군의 70%를 차지하고 있다. 2008년부터 호흡기바이러스 8종의 바이러스에 대한 유전자 검출 결과를 매주 질병관리본부 홈페이지와 관련 학회를 통하여 의료계에 제공하고 있다(Fig. 1).

3. 호흡기 바이러스의 역학

1) 검출률

대상, 지역, 시기에 따라 다르지만, 최근 국내 소아 급성 하기도 감염 환아에서 바이러스 검출률은 54.9-70.4%이었고¹³⁻¹⁵⁾, Kim 등¹⁵⁾은 2005년 12월부터 2006년 11월까지 천안지역 대학병원에 하기도염으로 입원한 소아들에서의 863개의 비인두 흡인물들에서 RSVA는 113예(13.1%), RSVB는 79예(9.1%), PIV 1는 30예(3.5%), PIV 2는 28예(3.2%), PIV 3는 74예(8.6%), Inf A는 28예(3.2%), Inf B는 50예(6.0%), hRV는 69예(8.0%), ADV는 62예(7.2%), hMPV는 42예(4.9%), hCoV OC43는 23예(2.7%), hCoV 229E/NL63는 16예(1.9%)순으로 검출되었다. 바이러스가 검출된 474개의 검체물 중 2개 이상의 바이러스가 검출된 경우는 108예(22.8%)였는데, 2개가 나온 경우가 80예, 3개가 24예, 4개가 4예었다고 하였다(Table 2).

질병관리본부의 자료³⁰⁾는 40.3%의 검출률을 보였고 검출된 바이러스의 빈도순은 hRV가 압도적으로 많이 492 (27.3%)건에서 검출되었고, Inf (3.6%), RSV (2.8%), ADV (2.1%), hCoV (1.9%), hBoV (1.8%), hEV (0.5%), PIV (0.3%) 순이었다.

2) 전체 바이러스 하기도염 환아 들의 남녀비와 연령

남녀비는 1.4:1이었고, 검출률은 연령이 어릴수록 높다. 생후 3

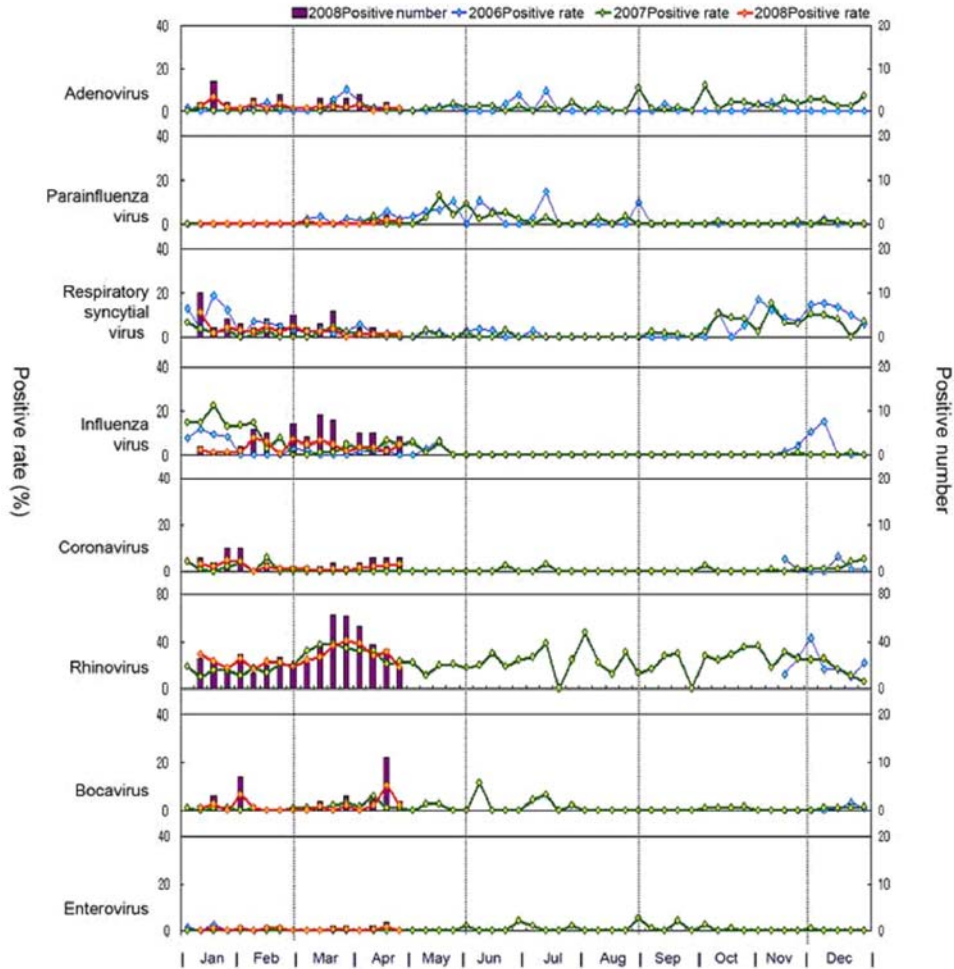


Fig. 1. Weekly occurrences of acute respiratory tract infections associated with 8 respiratory viruses in Korean patients from 2005-2008. Adapted with permission from data provided by Korea Center for Disease Control and Prevention (ref. 30).

Table 1. Abbreviations Used

RSV; human respiratory syncytial virus
RSV A; human respiratory syncytial virus type A
RSV B; human respiratory syncytial virus type B
Inf; Influenza virus
Inf A; Influenza type A
Inf B; Influenza type B
PIV1; Parainfluenza type 1
PIV2; Parainfluenza type 2
PIV3; Parainfluenza type 3
ADV; Adenovirus
hRV; Human rhinovirus
hMPV; Human Metapneumovirus
hCoV-229E; Human Coronavirus 229E
hCoV-OC43; Human Coronavirus OC43
hCoV-NL63; Human Coronavirus NL63
hCoV-HKU1; Human Coronavirus HKU1
hBoV; Human Bocavirus
hEV; Human enterovirus

일에서 15세 7개월까지의 환자 군중 바이러스가 검출된 환아들 474명중 1세 미만에서 188명으로 가장 많았고(39.6%; 6개월 미만 23.6%, 6-11개월 16%), 1세에서 12.3%, 2세에서 12.4%, 3-5세에서 15.8%로 6세미만 소아에서 대부분(65.6%) 발생한다¹⁵⁾.

3) 주기성과 계절성

국내 하기도염 환자에서도 RSV와 Inf는 매년 겨울부터 봄까지, hMPV는 겨울에 조금씩 시작되어 봄에 정점을 보였고, PIV3는 늦은 봄에 유행하지만, hRV와 ADV는 연중 나타난다³⁰⁾. Inf B는 2년에 한번 혹은 그보다 더 길게 간격을 두고 나타나기도 한다^{10, 13, 15, 30)}.

호흡기 바이러스 검출의 계절성에 대한 이유는 분명치 않다. 다만 실내 거주시간이 많아지는 계절에 타인과 접촉이 많아져 사람에서 사람으로 급속히 전달되는 때문이라는 설⁴⁾과 RSV 유행의 계절이 늦가을과 이른 겨울에 시작되는 것은, 바이러스의 복제가 외인성 산화질소(NO)에 의해 유발되고, 이 NO는 다른 오염물질

Table 2. Viruses Identified in 863 Nasopharyngeal Aspirates Obtained from Previously Healthy Children Who are Hospitalized with Acute Lower Respiratory Tract Infections in Cheonan, Korea (December, 2005–November, 2006)

Virus identified	Number of positive specimen (%)
Human RSV type A	113 (13.1)
Human RSV type B	79 (9.1)
Parainfluenza virus 1	30 (3.5)
Parainfluenza virus 2	28 (3.2)
Parainfluenza viruse 3	74 (8.6)
Influenza virus A	28 (3.2)
Influenza virus B	50 (6.0)
Human Rhinovirus	69 (8.0)
Adenovirus	62 (7.2)
Human metapneumovirus	42 (4.9)
Coronavirus OC43	23 (2.7)
Coronavirus 229E/NL63	16 (1.9)
Total*	474 (54.8)†

*the total no. (%) of positive specimens of the total no. of speimen tested

†A total of 614 viruses was identified from 474 specimens by multiplex RT-PCR assay

More than 1 virus was detected in 108 specimen (22.8%) from 474 positive specimen

Reproduced from (ref. 15)

과는 달리 겨울에 정점을 이루기 때문이라는 설³¹⁾이 있다.

4) 연령

국내에서의 바이러스별 검출되는 환자의 평균연령은 5세 이하 어린이들을 대상으로 한 연구에서 RSV (9.0 months±10.4), hCV-NL63 (12.3±2.5), hRV (12.4±10.0), PIV3 (15.4±16.3), Inf A (22.0±16.3), hBoV (22.3±12.3), hMPV (22.3±15.0), ADV (28.9±17.2)의 순¹³⁾으로 나타난다. hMPV의 출현이 외국의 경우보다 늦고, 대신 hRV는 생후 6개월 이내 빈도순으로는 RSV다음으로 두 번째를 차지하는 등 더 어린 연령대의 hRV의 비중이 좀 더 강조 된다¹⁵⁾는 차이가 있다.

4. 각 바이러스의 특성

1) RSV

RSV는 영아와 어린 소아 바이러스 하기도염의 가장 흔한 병원체이다³²⁾. 국내 하기도염 환자에서의 검출률은 22.2-23.7%^{13, 15)}로 원인 바이러스들 중 가장 많았으나, 2008년도 질병관리본부 자료³⁰⁾에서는 hRV (23.1%), IFV (3.6%)다음으로 검출 (2.8%)되어 RSV의 상기도 염에서의 비중은 작은 것을 알 수 있다. 온대기후 지역에서는 매년 겨울에 발생하는데³³⁾, 국내에서도 대략 10월부터 3월까지 겨울철에 유행 한다^{10, 13, 15)}.

모든 소아들은 3세까지는 RSV에 대한 항체를 갖는다³²⁾. RSV 하기도염은 크룹을 제외하고는 생후 2개월에서 7개월에 가장 발병률이 높다³¹⁾. 국내연구에서도 RSV는 3개월 미만의 바이러스 하기도염의 가장 중요한 원인(3명 중 1명 이상에서)으로, 검출 평균 연령(9개월)도 가장 낮으며¹³⁾, 대부분 2세 미만에서 검출되는 것¹⁵⁾

으로 나와 RSV는 2세미만 소아하기도염의 중요한 원인이다.

증상을 보이지 않는 감염은 드물고, 회복 후 수 주일 정도 경과한 다음에 재 감염될 수 있는데, 이때 질병의 중증도는 대개 경미하다³⁴⁾.

RSV는 입원한 세기관지염의 40-75%, 폐렴의 15-40%, 크룹의 6-15%에서 원인으로 역할한다³⁴⁾. 국내 연구에서도 세기관지염의 55.9%와 폐렴의 30.0%에서 RSV와 관련되었다¹⁵⁾.

2) 파라인플루엔자 바이러스(PIV)

PIV 3형은 주로 6개월 미만의 영아에서 질병을 일으킬 수 있다. 1형은 주로 후두염, 3형은 광범위하게 하기도 질환을 유발한다. 1형과 2형은 여름과 가을에 3형은 일년내내 유행할 수 있고 늦은 봄에 정점을 이루는 것으로 나타난다. 4형은 조직 배양이 어려운 것으로 알려져 있다³⁵⁾.

국내 하기도염 환자 연구에서는 PIV3 (9.6%)가 PIV1 (3.5%)나 PIV2 (3.2%) 보다 많이 검출되었고¹⁵⁾, PIV1, 2, 3의 세가지 형이 일년내내 검출되는데 PIV3은 5월경에 정점을 보이며 겨울에 작은 정점을 보이기도 하지만 주로 늦봄에 검출되었다^{13, 15)}. 질병관리본부 자료³⁰⁾도 PIV는 3월부터 8월까지 주로 검출되는데, 5월, 6월에 정점을 보였다. 따라서 상하기도염에서 주로 늦봄에 나타나는 것으로 생각할 수 있다. 국내 연구에서 PIV1는 주로 크룹과 연관되어 크룹 관련 바이러스 중 RSVA 다음 두 번째로 많이 나온 적이 있고, PIV3는 폐렴, 세기관지염, 기관 기관지염, 크룹에서 고루 연관되었다¹⁵⁾.

3) 인플루엔자 바이러스(Inf)

외국의 경우 매년 약 20%의 소아가 InfA 또는 InfB를 경험하고 있으며 무증상에서부터 고열, 오한, 두통과 기침 등의 호흡기 증상과 이차적으로 세균성 폐렴까지 광범위한 감염을 일으킨다³⁶⁾.

InfA는 국내의 하기도염 환자 연구에서 3.2-4.7%의 검출률^{13, 15)}을 보이며 50-73.6%에서 폐렴의 양상을 보였고^{37, 38)}, A는 11월부터 5월까지 검출되었다^{9, 38)}.

InfB의 경우 국내 하기도염 환자들의 1.7-6.0%에서 검출된다. 주로 초봄에 유행하며 10월부터 6월까지 검출되는 양상을 보이는데^{10, 38)} Inf A와 달리 2년 간격으로 나타나기도 한다³⁹⁾. 질병관리본부 자료³⁰⁾에서는 Inf가 11월부터 5월까지 많이 검출되었다.

4) 라이노 바이러스(hRV)

라이노 바이러스는 소아와 성인 모두에서 감기의 가장 흔한 원인이다. PCR을 통해 호흡기 질환에서 hRV의 빈도와 중요성이 이전까지 평가되던 것 보다 훨씬 더 크다는 것을 알게 되었다. 최소한 100가지 이상의 혈청형 들이 있고, 코 분비물에서 행한 PCR에서 가장 잘 검출된다⁴⁰⁾. 배양은 PCR의 1/2-1/3정도의 민감도를 보이고^{40, 41)}, 혈청학적 검사는 너무 많은 혈청형 때문에, 임상에서 사용이 어렵다⁴⁰⁾. 한편 hRV이 배양된 소아의 75%에서만 비염이나 인두염 등의 질병과 관련된다.

국내 하기도염 환자에서 hRV의 검출률은 5.8%에서 8.0%으로, RSV, PIV, Inf에 이어 네 번째 혹은 RSV, 보카바이러스, PIV, Inf, ADV에 이어 여섯 번째 빈도를 보인다^{13, 15)}.

그러나 질병관리본부의 자료³⁰⁾에서는 2008년도에 hRV가 의뢰된 1,803건 중 492에서 양성(27.3%)을 보여 다른 바이러스들이 양성률이 4%대 미만인 것을 감안하면 월등하게 높았다. 우리나라 소아에서 hRV의 상기도염의 가장 흔한 원인이지만 하기도염에서의 비중은 매우 낮음을 알 수 있다.

hRV 검출율은 북반구 온대 기후에서는 9월에 정점을 이루고 작은 정점을 4월, 5월에 이루지만 일년 내내 검출되어 많은 나라에서 개학이 되는 가을에 천식발작의 급격한 증가가 있다고 하였으나⁴⁰⁾, 국내 하기도염 환자들에서 연중 내내 검출되었고 오히려 9월경에는 많이 검출되지 않았다^{13, 15)}, 또한 질병관리본부의 자료³⁰⁾에서도 2006년 11월부터 2008년 4월까지 결과 중 9월이나 가을에서 정점을 나타내지는 않아 외국의 경우와 차이가 있다.

외국에서 최근 2세 미만 세기관지염이나 폐렴 환자 등에서 PCR을 사용하여 시행한 연구에서 인도에서는 2번째나 3번째를 차지하였다⁴⁰⁾. 국내 연구에서도 세기관지염의 원인으로 hRV는 RSV (RSV B, RSV A 순) 다음으로 두 번째이다¹⁵⁾. 외국문헌에 따르면 hRV가 지역사회 획득폐렴(community-acquired pneumonia)의 25-45% 원인균이었는데, 국내에서 hRV는 폐렴 환자들 중 10.6%로 RSV (RSV A, RSV B)를 이어 ADV, Inf B와 함께 두 번째이었다¹⁵⁾.

5) 아데노 바이러스(ADV)

외국에서 ADV는 영아에서 급성 호흡기 질환의 5-11% 원인균이다⁴²⁾. 국내 하기도염 입원 환자의 7.1%에서 검출되며¹⁵⁾, 질병관리본부의 자료³⁰⁾에서 2008년도에는 hRV에 비교하면 매우 적고, RSV, Inf, RSV 다음으로 4번째로 많은 양성률(2.1%)을 보였다.

ADV는 일년내내 발생하고 온대기후에서는 봄이나 초여름 그리고 한 겨울에 많이 검출된다⁴²⁾. 국내 하기도염 환자들에서도 2003년 6, 7, 8월 2005년 6, 7월 2006년 9, 10, 11, 12월에 정점을 보였고 나머지는 연중 고루 분포하였고, 질병관리본부결과도 2006년에는 3월, 6월, 2007년에는 8월과 10월, 2008년 1월에 양성률이 높아지지만 연중 내내 양성률이 기록되어 ADV는 상기도염 환자에서 연중 계속 검출^{10, 15, 38)}되면서도 검출 년도에 따라 봄, 이른 여름, 초가을, 한겨울로 많이 검출되는 기간이 변화된다고 보인다.

ADV는 호흡기 증상외에도 각종 다른 증후군들을 유발한다. 3형과 7형 아데노바이러스는 중국북부, 대만, 한국에서 심한 폐렴의 유행을 유발하여 사망률이 5-15%에 달한 경우도 있다⁴²⁾.

호흡기 감염은 1, 2, 3, 5, 6형에 의해 흔히 발생된다. 처음 감염되면 영아들에서 흔히 열나고 호흡기 증상들과 연관성을 보이며 절반이상에서 중이염이 합병되고, 심각한 설사의 발생과 연관된다.

외국에서 ADV는 급성 폐렴을 가진 소아 입원 환자의 7-9%에서 검출되었다⁴²⁾. 국내에서도 원인 바이러스가 밝혀진 폐렴 환자의 원인 중 RSV A, RSV B, 다음으로 세 번째인 10.6%를 차지하여 이와 유사하였다¹⁵⁾. 국내연구에서 ADV는 소아의 여러 연령군에서 고루 검출되면서도^{10, 15)}, 2세 이후에 상대적으로 많이 검출되는 등 나이가 증가해 가며 많은 비중을 차지하였다^{13, 15)}.

ADV 폐렴 환자들은 세균질환의 특징적인 방사선학적 소견(엽침윤, 고열, 늑막액), 흔히 설사, 복통, 심지어는 응고장애를 보인다. 심한 폐렴은 거의 3, 7, 21형에 의해 유발되는 것 같다. 이때 사망률은 10%로 높고, 생존자들은 기도확장, 폐쇄성 세기관지염 혹은 드물게 폐 섬유증 등의 잔여 호흡기 손상을 갖는다. 또 신생아 아데노바이러스 폐렴은 드물게 일어나지만, 심하거나 생명의 위협을 초래할 수 있다⁴²⁾. 이렇게 ADV는 특히 혈청형에 따라 경과가 다를 수 있다는 것에 주목해야 한다.

6) 메타뉴모 바이러스(hMPV)

전 세계적으로 소아 중증 하기도염의 가장 흔한 원인중 하나로 부각되고 있다⁴³⁾. 하기도염 입원환아의 5-7%에서 hMPV가 검출 된다¹⁾. 온대기후지역에서 hMPV 유행은 매년 늦겨울과 이른 봄에 일어나서 RSV 유행시기와 겹치고 산발 감염은 연중 내내 일어난다⁴³⁾. 국내 하기도염 환자에서 검출률은 4.9%에서 15.7%까지이고, 겨울부터 검출되기 시작하여 3, 4, 5월에 주로 검출된다^{12, 15, 44, 45)}.

hMPV는 감기, 세기관지염, 폐렴, 크룹, 그리고 반응성 기도 질환 같은 하기도 질환과 연관된다. hMPV에서 보이는 임상양상들은 RSV에서 보이는 것과 매우 유사하다. 한편 하기도 질환의 경우들 중 절반 정도가 처음 6개월에서 나타나서 어린 연령이 심한 질병의 가장 큰 위험 인자라는 것을 시사한다고 하였지만⁴³⁾, 국내에서는 하기도염 환자에서의 연령은 다소 높게 나타나서 평균 연령이 22.3개월¹³⁾에서 2세 8개월¹²⁾이었으며, 6개월 미만인 경우는 15명 중 2명으로 검출연령대가 다소 높은 것으로 나타나 이것과는 차이를 보였다.

RSV와 hMPV 동시 감염(co-infection)들은 보다 심각한 결과를 초래하여⁴⁶⁾ 소아 집중치료실에 입원시키기도 하지만⁴³⁾, Caracciolo 등⁴⁷⁾은 hMPV/RSV 동시감염에 의한 폐렴이 hMPV 단독 감염과 질병 중증도에는 차이가 없다고 하였고, 질병 이후에 호흡기 분비물에서 최소한 수주간 RT-PCR에 의해 바이러스 유전체가 검출되어질 수 있기 때문에 실제 동시감염을 정의하는 것은 어렵다고도 한다⁴³⁾.

많은 전문가들은 영아에서 중증 hMPV 감염들과 천식의 발생이나 반복적인 천명의 위험과의 연관성이 있다고 믿는다⁴³⁾.

7) 코로나 바이러스(hCoV)

외국에서 감기의 10-15%는 hCoV와 관련된다. hCoV는 호흡기, 위장관, 신경학적 증상을 보이지만 그러나 호흡기 코로나 감염의 약 50%는 무증상이다. 전부터 알려진 hCoV-229E, hCoV-OC43은 주로 경한 상기도 감염과 관련되고 최근 알려진 hCoV-NL63, HKU1은 상기도염이나 하기도염을 가진 소아에서 발견되었다. 이 중 hCoV-NL63은 3세 미만 소아들의 크룹의 원인으로 그리고 hCoV는 천식 소아들의 천명의 에피소드들에 관련된다. SARS도 새로운 코로나바이러스들에 의해 야기되었다고 하였다. hCoV 감염이 일년내내 일어나는 반면 겨울과 이른 봄에 정점을 보인다. 미국에서는 돌발(outbreak)이 매 2-3년마다 일어난다^{48, 49)}.

질병관리본부의 자료³⁰⁾에는 2008년도 1,803의뢰건 중 35건

(1.9%)에서만 낮게 양성으로 나왔으며, 국내 하기도염 입원 환자 863명 중 hCoV-OC43은 23예(2.7%), hCoV-229E/NL63은 16예(1.9%)¹⁵⁾에서 또 다른 국내연구에서 515건의 하기도염 환자의 검체에서 hCoV-NL63은 8예(1.6%), hCoV-OC43은 1예만 검출되었다¹³⁾. 따라서 hCoV는 우리나라 소아 급성 호흡기 감염에서는 드문 병원체라고 볼 수 있다. 그런데 hCoV-NL63은 4월과 5월에 전체의 44%가 검출되었고 6예 중 3예가 크룹과 관련되어서 우리나라 봄에 발생하는 크룹의 중요한 원인 병원체¹³⁾라고 하였는데 매우 흥미로운 지적이고 앞으로 관심을 갖고 지속적으로 연구해 봐야 할 과제로 보인다.

8) 보카 바이러스(hBoV)

hBoV는 2005년에 호흡기 감염 환자의 비인두흡인물에서 새롭게 발견된 바이러스이다⁵⁰⁾. 그런데 동시감염률이 40%로 다른 호흡기 바이러스들과 함께 검출되는 일이 많다^{51, 52)}. 그래서 실제로 병을 일으킨 원인으로 보아야 하는지 의견이 분분하다. hBoV은 그러나 대조군보다 호흡기 질환을 앓는 군에서 검출률이 높았고 RSV 감염보다는 중하지 않다⁵²⁾고 한다.

또한 hBoV는 특이하게 혈액과 대변에서도 검출된다. 이렇게 호흡기 분비물, 혈청과 대변에서 검출되는 것이니 전신질환을 유발할 수도 있겠다는 의견⁵¹⁾도 있다.

국내 하기도염 환자에서는 8.0%⁵³⁾에서 11.3%¹³⁾의 검출률을 보인다. 그리고 높은 동시감염율(37.9%)¹³⁾을 보인다. 이렇게 동시감염을 보였지만, 같은 연구에서 연구기간인 5년간 매년 나타났고, 검출된 경우의 57%가 5월부터 7월이었기에, hBoV가 늦봄과 초여름에 중요한 호흡기 병원체일 수 있다고 하며 사료된다. 한편 질병관리본부의 자료³⁰⁾는 1,803건 중 33건(1.8%)만 양성으로 하기도염의 경우보다 매우 낮게 나와 감기의 원인 중 10%를 넘는다는 외국의 경우와 차이가 나므로, 좀 더 연구가 필요하다. 싱가포르의 입원한 급성 호흡기 감염으로 입원한 환자들로부터 500개의 비인두 면봉한 검체들 중 0.8%에서 검출되었고 이들 대부분이 하기도염을 앓았다⁵⁴⁾고 하였는데 이렇게 지역적으로 hBoV 검출률이 큰 차이를 보였다.

9) 엔테로 바이러스(hEV)

hEV는 소아에서 하기도염을 일으킬 수 있다. 프랑스의 북부지역에서 7년간 응급실을 방문한 11,509명의 환자 중 비인두 흡인법으로 검체하여 252명에서 hEV 관련 감염을 확인하고 이중 79명인 31%에서 호흡기 증상을 보였다. 그 79명 중 43예(54%)에서 하기도염을 보였다. 이 환아들 중엔 12개월 이하 영아들이 많았고 봄에서 가을까지의 계절성이 있었다. 이중 ECHO 바이러스 11,6,13형이 많았다⁵⁵⁾.

질병관리본부 결과에서도 2008년도 1월부터 4월 29일까지 검체 1,803건 중 9건에서만 hEV가 양성(0.5%)으로 드물게 나타났다. 아직은 hEV에 의한 호흡기 질환은 매우 드물다고 봐야 할 것이나 좀 더 연구가 필요하다.

요 약

급성 호흡기 바이러스 감염은 소아에서 병원 입원의 주된 원인 중 하나이다. 항원검사, 배양검사와 함께 최근 진단검사법의 개발로 multiplex RT-PCR법이 진단에 사용되고 있으며 분자진단기법에 계속 발전하여 이제 20여 가지의 바이러스 혹은 세균을 함께 검사하는 multiplex RT-PCR법이나 microarray법이 개발되고 있으므로 향후에는 좀 더 쉽고 정확하게 원인바이러스를 알 수 있을 것이다.

외국의 경우와 비교하여 우리나라 환아들에서 호흡기 질병과 관련된 것으로 알려진 기존의 바이러스들과 새롭게 밝혀진 라이노바이러스, 메타뉴모바이러스, 새로운 코로나바이러스, 보카바이러스, 엔테로바이러스들 각각의 검출률, 연령, 계절성, 임상진단 그리고 관련 특이사항을 살펴보고자 하였다.

우리나라에 유행하는 호흡기 바이러스와 관련된 임상양상을 이해하고, 여건이 허락되면 직접 바이러스검사를 하거나 자신의 의료기관이 속한 지역에서의 하기도염 환자 관련 바이러스 감염의 양상을 꾸준히 관찰하거나 전국의 상기도염 환자 등을 대상으로 주간단위로 실시하는 질병관리본부의 바이러스 검사 결과를 참고하면 진료에 도움이 될 것이다.

감사의 글

질병관리본부 급성호흡기감염증감시사업자료 사용을 허락하여 주신 질병관리본부 강춘과장님께 감사드립니다.

References

- 1) van den Hoogen BG, Osterhaus DM, Fouchier RA. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S255-325.
- 2) Han YC, Kim HC, Lee BC, Lee KS, Cho SH, Lee DB. Statistical observations for pediatric inpatients. *J Korean Pediatr Soc* 1987;30:385-91.
- 3) 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.
- 4) Pettimore 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) 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.
- 6) Li H, McCormac MA, Estes RW, Sefers SE, Dare RK, Chappell JD, et al. Simultaneous detection and high-throughput identification of a panel of RNA viruses causing respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2007;45:2105-9.

- 7) Sung HS, Park SJ, Woo YD, Choi BH, Kim MN. Evaluation of Seeplex™ RV Detection for detecting Rhinovirus, Human Metapneumovirus, and Coronavirus. *Korean J Lab Med* 2008;28:109-17.
- 8) 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; 14:105-49.
- 9) 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. *Korea Pediatr Allergy Respir Dis* 2003;13:216-26.
- 10) Park JS. Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infection in hospitalized children (Choong-chung province in May 2001 through April 2004). *Korea Pediatr Allergy Respir Dis* 2004;14:366-76.
- 11) Yun BY, Park JY, Lee HJ, Yun CK. Epidemiology and clinical characteristics of subgroup A and B of respiratory syncytial virus. *Korea J Infect Dis* 1996;28:481-91.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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 respiratory tract infection: Focus on human metapneumovirus, human rhinovirus, and human coronavirus. *Korean J Pediatr* 2008;51:834-41.
- 16) Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 2005;79:884-95.
- 17) 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.
- 18) Denny FW, Clyde WA. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986;108:635-46.
- 19) Reznikov M, Blackmore TK, Finlay-Jones JJ, Gordon DL. Comparison of nasopharyngeal aspirates and throat swab specimens in a polymerase chain reaction-based test for *Mycoplasma pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:58-61.
- 20) Heikkinen T, Marttila J, Salmi AA, Ruuskanen O. Nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2002;40:4337-9.
- 21) Macfarlane P, Denham J, Assous J, Hughes C. RSV testing in bronchiolitis: which nasal sampling method is best? *Arch Dis Child* 2005;90:634-5.
- 22) Lambert SB, Whiley DM, O'Neill NT, Andrews EC, Canavan FM, Bletchly C. Comparing nose-throat swabs and nasopharyngeal aspirates collected from children with symptoms for respiratory virus identification using real-time polymerase chain reaction. *Pediatrics* 2008;122:e615-20.
- 23) Lee WM, Grindle K, Pappas T, Marshall DJ, Moser MJ, Beaty EL, et al. High-throughput, sensitive, and accurate multiplex PCR-microsphere flow cytometry system for large-scale comprehensive detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2007;45:2626-34.
- 24) Zaidi AKM, Goldman DA. Diagnostic microbiology. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007:1053-7.
- 25) Mahony J, Chong S, Merante F, Yaghoubian S, Sinha T, Lisle C, et al. Development of a respiratory virus panel test for detection of twenty human respiratory viruses by use of multiplex PCR and a fluid microbead-based assay. *J Clin Microbiol* 2007;45:2965-70.
- 26) Sung RY, Chan PK, Tsen T, Li AM, Lam WY, Yeung AC, et al. Identification of viral and atypical bacterial pathogens in children hospitalized with acute respiratory infections in Hong Kong by multiplex PCR assays. *J Med Virol* 2009;81: 153-9.
- 27) Freymuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, Simon S, Dina J, Legrand L, et al. Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *J Med Virol* 2006;78:1498-504.
- 28) Leland DS and Ginocchio CC. Role of cell culture for virus detection in the age of technology. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:49-78.
- 29) Chun JY, Kim KJ, Hwang IT, Kim YJ, Lee DH, Lee IK, et al. Dual priming oligonucleotide system for the multiplex detection of respiratory viruses and SNP genotyping of CYP2C19 gene. *Nucleic Acids Res* 2007;35:e40.
- 30) Korean Centers for Disease Control and Prevention. Weakly occurrence of acute respiratory tract infection with 8 respiratory viruses in Korea patients from 2005-2008. <http://www.cdc.go.kr/kcdchome>.
- 31) Everard ML. Respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease. In: Taussig LM, Landau LI, editors. *Pediatric respiratory medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby elsevier Co, 2008:491-9.
- 32) Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-52.
- 33) Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respir Med* 2002;96 suppl B:1S-7S.
- 34) McIntosh K. Respiratory Syncytial Virus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007: 1388-90.
- 35) Wright P. Parainfluenza Viruses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007:1387-8.
- 36) Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362:1733-45.
- 37) Lee HJ, Yun BY, Kim MR, Yun CK. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in children. *Korea J Infect Dis* 2008;20:109-17.

- tion Dis 1995;27:319-32.
- 38) Cheong HY, Lee JH, Kim YB, Nam HS, Choi YJ, Park JS, et al. Clinical Manifestations of Acute Viral Lower Respiratory Tract detected by Multiplex RT-PCR. *Korea Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2007;17:344-53.
 - 39) Ahn KM, Chung SH, Chung EH, Koh YJ, Nam SY, Kim JH, et al. Clinical characteristics of acute viral lower respiratory tract infections in hospitalized children in Seoul, 1996-1998. *J Korean Med Sci* 1999;14:405-11.
 - 40) McIntosh K, Rhinoviruses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007:1395-6.
 - 41) Johnston SL, Sanderson G, Pattemore PK, Smith S, Bardin PG, Bruce CB, et al. Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms. *J Clin Microbiol* 1993;31:1111-7.
 - 42) McIntosh K. Adenoviruses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007:1393-5.
 - 43) Crowe JE. Human metapneumovirus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007: 1391-3.
 - 44) 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.
 - 45) 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.
 - 46) Foulongne V, Guyon G, Rodire M, Segondy M. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:354-9.
 - 47) Caracciolo S, Minini C, Colombrita D, Rossi D, Miglietti N, Vettore E, et al. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with acute respiratory tract disease: virologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 406-12.
 - 48) 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.
 - 49) Bitnum A, Read S. Coronaviruses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editor. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007:1396-9.
 - 50) Allander T. Human bocavirus. *J Clin Virol* 2008;41:29-33.
 - 51) Kahn J. Human bocavirus: clinical significance and implications. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:62-6.
 - 52) Brieu N, Guyon G, Rodire M, Segondy M, Foulongne V. Human bocavirus infection in children with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:969-73.
 - 53) Chung JY, Han TH, Kim CK, Kim SW. Bocavirus infection in hospitalized children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1254-6.
 - 54) Tan BH, Lim EA, Seah SG, Loo LH, Tee NW, Lin RT. The incidence of human bocavirus infection among children admitted to hospital in Singapore. *J Med Virol* 2009;81:82-9.
 - 55) Jacques J, Moret H, Minette D, Lvque N, Jovenin N, Desle G, et al. Epidemiological, molecular, and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005. *J Clin Microbiol* 2008;46:206-13.