

소아 보카바이러스 호흡기 감염증의 역학적 특징

서울대학교 의과대학 소아과학교실

최재홍 · 백지연 · 최은화 · 이환중

Epidemiologic Characteristics of Human Bocavirus-Associated Respiratory Infection in Children

Jae Hong Choi, M.D., Ji Yeun Paik, M.D., Eun Hwa Choi, M.D., and Hoan Jong Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Purpose: This study was performed to investigate the epidemiologic characteristics of human bocavirus (HBoV)-associated lower respiratory tract infections (LRTIs) in children.

Methods: Nasopharyngeal aspirate samples were obtained from 658 children who had been hospitalized for LRTIs in Seoul National University (SNU) Children's Hospital and SNU Bundang Hospital from March 2000 to September 2005. Multiplex RT-PCR was performed to detect 11 respiratory viruses including respiratory syncytial virus, adenovirus, rhinovirus, parainfluenza viruses 1 and 3, influenza viruses A and B, human metapneumovirus, HBoV, human coronavirus (HCoV) OC43/229E, and HCoV-NL63. Clinical data were reviewed retrospectively.

Results: Overall, respiratory viruses were detected in 325 (49.4%) among 658 patients. HBoV was detected in 62 cases (9.4%) and was responsible for 19.1% of virus-positive cases. HBoV was prevalent among infants and young children aged from 3 months to 5 years with the mean age of 25.3 months. Co-detection of HBoV and other respiratory viruses was observed in 37.1% which is significantly higher than average co-detection rate (12.3%) among overall virus-positive cases ($P=0.000$). HBoV was identified mainly in late spring and early summer from May to July.

Conclusion: This study describes epidemiologic features of HBoV in Korean children compared with those associated with other respiratory viruses. HBoV was prevalent among LRTIs in childhood, especially in late spring and early summer season in Korea. (Korean J Pediatr Infect Dis 2011;18:61-67)

Key Words: Human bocavirus, Epidemiology, Pneumonia, Bronchiolitis

서 론

보카바이러스(human bocavirus)는 2005년 9월에 스웨덴에서 호흡기 감염증을 가진 소아의 비인두 흡인물로부터 바이러스 유전자를 검출하여 처음으로 발견된 호흡기 바이러스로 Family *Parvoviridae*에 속하는 Genus

*Bocavirus*에 포함된다. 아직까지 보카바이러스의 배양법이 알려져 있지 않아서 분자생물학적 방법으로만 진단이 가능한 바이러스이다¹⁾.

보카바이러스 감염증의 첫 보고 이후 많은 국가에서 보카바이러스의 감염증을 보고한 바, 미국, 캐나다, 유럽, 아프리카, 아시아, 호주 등 전세계적으로 발견되고 있고²⁻⁷⁾, 주로 소아에서의 호흡기 감염증을 일으키며, 소아의 하기도 감염의 원인이 되는 바이러스로 생각되고 있다. 보카바이러스의 유병률은 대상 환자, 대상 질환 및 연구 시기 등에 차이가 있어 1.5%에서 18.3%까지 다양하게 보고되고 있다⁸⁾. 배양검사나 동물 실험이 불가능한 상황에서 명확한 바이러스의 임상적인 특징을 알기 어려

*이 연구는 2007년 분당서울대학교병원 일반연구비의 지원으로 이루어졌음(Grant no. 02-2007-017).

접수: 2011년 6월 1일, 수정: 2011년 6월 3일, 승인: 2010년 6월 13일
책임저자: 최은화, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02)2072-3624, Fax: 02)766-7283

E-mail: eunchoi@snu.ac.kr

우며, 호흡기 증상을 일으키는 기전에 대해서도 아직까지 밝혀진 바가 없다.

국내에서도 보카바이러스에 관한 몇몇 연구들이 보고되고 있으며 하기도 감염의 소아에서 각각 8%, 11.6%의 유병률이 확인되었다^{9, 10)}. 하지만 역학적 특징을 구체적으로 발표한 연구는 없기에, 급성 하기도 감염으로 입원한 소아에서 보카바이러스 감염의 유병률, 호발 연령, 계절적 유행 양상 등의 역학적 특징을 밝히고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 3월부터 2005년 9월까지 5년 7개월 동안 서울대학교어린이병원과 분당서울대학교병원에 하기도 감염증으로 입원한 환자 중 면역저하가 없는 건강한 영아 및 소아 658명을 대상으로 하였다.

2. 바이러스 검출

입원 초기에 대상 환자로부터 멸균된 흡인용 튜브를 이용하여 비인두 흡인물을 채취하여 바이러스 검출까지 -70°C에 냉동보관하였다. 비인두 흡인물에서 총 11가지 바이러스(아데노바이러스, 호흡기세포융합바이러스, 인플루엔자 바이러스 A형 및 B형, 파라인플루엔자 바이러스 1형 및 3형, 라이노바이러스, 메타뉴모바이러스, 보카바이러스, 코로나바이러스 OC43/229E 및 코로나바이러스 NL63)를 이전에 발표된 다중역전자 중합효소 연쇄 반응^{9, 11)}을 약간 변형하여 검출하였다.

보카바이러스의 검출은 NP1 유전자 염기서열을 기반으로 제작한 시발체(F: GAC CTC TGT AAG TAC TAT TAC, R: CTC TGT GTT GAC TGA ATA CAG)로 중합효소 연쇄 반응을 통하여 이루어졌으며, 2% agarose gel에서 전기영동하여 355 bp의 증폭 생산물의 크기가 확인될 경우 보카바이러스 양성으로 판정하였다.

3. 바이러스 양성군의 임상적 및 역학적 특징의 분석

비인두 흡인물에서 보카바이러스를 포함하여 바이러스가 양성으로 확인된 환자들의 의무기록을 통하여 임상 진단명, 진단시 연령 및 다른 호흡기 바이러스와의 중복 검출률을 분석하였다. 또한, 보카바이러스가 양성인 경우에는 발병 시기를 연도와 월별로 분석하였다.

4. 통계 분석

자료 분석을 위해 통계 처리는 SPSS Windows version 17.0을 사용하였고, P 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 특성

본 연구에서는 급성 하기도 감염증을 주증상으로 입원한 정상 면역 상태의 영아 및 소아 총 658명이 포함되었다. 연령분포는 출생 직후부터 13세 이하였고, 연령의 중간값은 17개월이었다. 남녀 비는 남아 398명(60.5%), 여아 260명(39.5%)으로 1.53:1 이었다. 임상 진단으로는 폐렴이 477명(72.5%)으로 가장 많았고, 모세기관지염 129명(19.6%), 후두염 30명(4.6%), 기관지염 19명(2.9%), 천식 악화가 3명(0.5%)이었다. 보카바이러스가 양성이었던 총 62건 중 38건(61.3%)은 폐렴이었으며, 17건(27.4%)이 모세기관지염, 6건(9.7%)이 후두염, 그리고 1건(1.6%)이 기관지염이었다. 이는 연구대상이었던 전체 호흡기 감염의 임상 양상과 차이가 없었다.

2. 호흡기 바이러스 검출 결과

전체 658명의 급성 하기도 감염에 이환된 환자 중 325명(49.4%)에서 호흡기 바이러스가 검출되었다. 전체적으로 호흡기세포융합바이러스가 124건(33.6%)으로 가장 많았으며, 보카바이러스 62건(16.8%), 아데노바이러스 35건(9.5%), 파라인플루엔자 바이러스 3형 32건

(8.7%), 라이노바이러스 31건(8.4%), 인플루엔자 A형 바이러스 27건(7.3%), 메타뉴모바이러스 24건(6.5%), 파라인플루엔자 바이러스 1형 13건(3.5%) 등의 순서로 검출되었다(Table 1). 바이러스가 확인된 환자 중에서 남자는 198명(60.1%), 여자는 127명(39%)으로 1.45:1이었다.

3. 보카바이러스의 유병률과 중복 검출

전체 658명의 환자 중 보카바이러스는 62명(9.4%)

Table 1. Distribution of Detected Respiratory Viruses

Virus	No. of positive (%)*
Respiratory syncytial virus	124 (33.6)
Human bocavirus	62 (16.8)
Adenovirus	35 (9.5)
Parainfluenza virus 3	32 (8.7)
Rhinovirus	31 (8.4)
Influenza virus A	27 (7.3)
Human metapneumovirus	24 (6.5)
Parainfluenza virus 1	13 (3.5)
Human coronavirus NL63	11 (3.0)
Influenza virus B	9 (2.4)
Human coronavirus OC43/229E	1 (0.3)
Total	369 [†]

*Percentage out of total sums of each detected virus

[†]A total of 369 viruses was detected from 325 patients and more than 2 viruses were detected in 40 patients

Table 2. Co-detection of Detected Respiratory Viruses

Viruses (No. of positive)	No. of patients with co-detection (% [†])	P value [†]
Respiratory syncytial virus (124)	13 (10.5)	NS
Human bocavirus (62)	23 (37.1)	0.000
Adenovirus (35)	15 (42.9)	0.000
Parainfluenza virus 3 (32)	3 (9.4)	NS
Rhinovirus (31)	5 (16.1)	NS
Influenza virus A (27)	3 (11.1)	NS
Human metapneumovirus (24)	8 (33.3)	0.009
Parainfluenza virus 1 (13)	4 (30.8)	NS
Human coronavirus NL63 (11)	6 (54.5)	0.001
Influenza virus B (9)	2 (22.2)	NS
Human coronavirus OC43/229E (1)	1 (100)	NS
Total virus-positive (325) [†]	40 (12.3)	-

*Co-detection percentage out of each virus-positive cases

[†]Comparison of each virus versus average co-detection rate among overall virus-positive cases, by Fisher's exact test
Abbreviation : NS, not significant

에게서 검출되어, 바이러스가 양성으로 확인된 325건 중 19%를 차지하였다. 전체 바이러스 양성 검체 325건 중 2개 이상의 바이러스가 확인된 중복 검출은 40건으로 12.3%이었다(Table 2). 보카바이러스의 중복 검출은 23건으로 37.1%에서 나타나 전체 바이러스 양성 검체의 평균 중복 검출률에 비하여 의미있게 높았다($P=0.000$). 보카바이러스와 더불어 아데노바이러스($P=0.000$), 코로나바이러스 NL63 ($P=0.001$) 및 메타뉴모바이러스($P=0.009$)의 중복 검출률이 전체 바이러스 양성 검체의 중복 검출률에 비하여 의미 있게 높은 것으로 나타났다.

보카바이러스와 중복 검출된 바이러스는 아데노바이러스 7건(30.4%), 호흡기세포융합바이러스 5건(21.7%), 메타뉴모바이러스 4건(17.4%), 파라인플루엔자 바이러스 3형 3건(13.0%), 코로나바이러스 NL63 2건(8.7%) 및 파라인플루엔자 바이러스 1형 2건(8.7%)이었다.

4. 보카바이러스 감염의 성별, 연령별 분포

보카바이러스는 남아 37명(59.7%), 여아 25명(40.3%)에게서 각각 검출되었으며 이는 전체 바이러스 감염과 비교하여 차이가 없었다. 보카바이러스가 검출된 소아의 평균 연령은 25.3개월이었으며, 연령별 분포는 3개월 미만 1명(6.1%), 3개월 이상 24개월 미만 37명

(59.7%), 24개월 이상 5세 미만이 22명(35.5%), 5세 이상이 2명(12.2%)으로 주로 3개월 이상부터 5세 미만의 연령에 흔하였지만 3개월 미만과 5세 이상의 연령에서는 드물게 검출되었다(Table 3). 흔히 검출되었던 7 종류의 바이러스(호흡기세포융합바이러스, 아데노바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 1형과 3형, 라이노바이러스, 인플루엔자바이러스 A형 및 메타뉴모바이러스)와 비교하였을 때 호흡기세포융합바이러스를 제외한 다른 바이러스와는 유사한 연령 분포를 보였으나, 3개월 미만에서 흔히 검출되었던 호흡기세포융합바이러스와는 의미 있는 차이가 있었다($P=0.000$, Table 3).

5. 보카바이러스 감염의 유행 양상

2000년부터 2005년까지 연도별 바이러스 검출률은

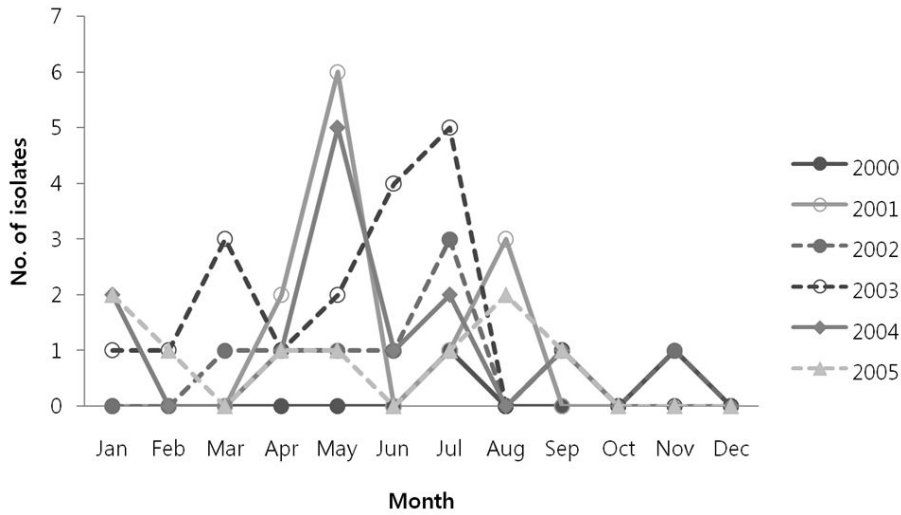


Fig. 1. Monthly distribution of human bocavirus which was detected from 2000 to 2005.

Table 4에 요약되어 있으며, 보카바이러스의 연도에 따른 유병률은 2.3%에서 13.8%로 의미 있는 차이를 보이지 않았다($P>0.05$). 보카바이러스의 월별 분포는 Fig. 1에 제시된 바와 같다. 전체적으로 2000년부터 2005년까지 해마다 5월부터 7월에 많이 검출되었는데, 1월부터 12월까지 모두 조사된 2001년부터 2004년까지의 각

Table 4. Yearly Detection Rate of Human Bocavirus (HBoV)

Year	No. of detected HBoV (%)	No. of detected virus	No. of total samples
2000	2 (2.3)	26	87
2001	12 (13.8)	62	87
2002	9 (9.1)	66	99
2003	18 (9.4)	74	192
2004	12 (11.1)	79	108
2005	9 (10.5)	62	86

*Detection percentage out of total respiratory virus samples

Table 3. Age Distribution of Seven Frequently Identified Respiratory Viruses

Age distribution	No. of patients (%)						
	RSV	HBoV	ADV	PIV-3	RV	FA	MPV
<3 mos	42 (33.9)	1 (6.1)	0	4 (12.5)	4 (12.9)	1 (3.7)	2 (8.3)
3-<24 mos	62 (50.0)	37 (59.7)	21 (60.0)	24 (75.0)	20 (64.5)	15 (55.6)	13 (54.2)
24 mos-<5 yrs	20 (16.1)	22 (39.5)	12 (34.3)	2 (6.3)	5 (16.1)	10 (37.0)	9 (37.5)
≥5 yrs	0	2 (12.2)	2 (5.7)	2 (6.3)	2 (6.5)	1 (3.7)	0

Abbreviations : RSV, respiratory syncytial virus; HBoV, human bocavirus; ADV, adenovirus; RV, human rhinovirus; FA, influenza virus type A; MPV, human metapneumovirus

연도별 5월부터 7월의 분리율은 2001년 58.3%, 2002년 55.6%, 2003년 61.1% 및 2004년 66.7%로 이 기간 동안에 바이러스 검출률이 높은 것을 알 수 있었다.

고 찰

본 연구는 호흡기 바이러스 감염 질환 중 보카바이러스의 역학적 특징을 분석하기 위해 시도되었으며, 2000년부터 2005년까지 보카바이러스의 검출률, 성별, 연령별 차이 및 유행 양상에 대하여 알아보고자 하였다. 연구 결과, 보카바이러스는 급성 하기도 감염증으로 입원한 소아 중 바이러스가 양성되었던 환자 중 호흡기세포융합 바이러스에 이어 두 번째로 흔하게 검출되었다. 전세계적으로 하기도 감염증 소아에서 보카바이러스의 검출률은 앞에서 언급했듯이 1.5-18% 정도로 보고되었다⁸⁾. 대부분 과거 검체를 이용했다는 점과 후향적 연구라는 제한점이 있지만, 전통적으로 알려진 호흡기 바이러스와 비교하여 보카바이러스는 호흡기세포융합 바이러스와 라이노바이러스 보다는 드물고, 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 3형, 메타뉴모바이러스, 그리고 아데노바이러스와 유사한 정도로 발견되고, 코로나바이러스나 파라인플루엔자 바이러스 1, 2, 4형 보다는 더 흔한 것으로 추측되었다. 본 연구에서도 보카바이러스는 전체 바이러스 중 호흡기세포융합 바이러스에 이어 두 번째로 흔한 19.1% (62/325)를 차지하였다.

보카바이러스 양성인 환자들의 연령은 주로 3개월에서 5세 미만에 분포하였고, 3개월 미만의 영아와 5세 이상의 소아에서는 보카바이러스가 드물게 검출되는 것을 알 수 있었다. 지금까지 보고된 연구들에서 사용된 연령의 구분 범주가 각기 달라 명확히 비교할 수는 없지만, 다른 연구와 비슷하게 본 연구에서도 3-24개월 연령대에서 보카바이러스가 많이 검출되었다¹²⁻¹⁴⁾.

대부분의 호흡기 바이러스는 계절적으로 유행하는 시기와 유행 양상이 있다. 우리나라에서 호흡기세포융합 바이러스는 9월부터 유행이 시작되어 약 5-6개월간 지속되는 경향이 있고, 인플루엔자 바이러스는 겨울철에 유행하며 유행 기간은 호흡기세포융합 바이러스에 비하여 짧으며 3개월 정도 지속된다. 또한 3형 파라인플루엔자 바이러스는 오히려 5-6월에 유행하는 양상이다⁹⁾. 각 국가에서의 호흡기 질환의 유행이 매우 다르게 발병하므로, 보카바이러스의 유행 양상을 일괄적으로 예측하기는 어렵다. 보카바이러스는 연중 유행한다는 보고도 있고¹²⁻¹⁵⁾, 10월에서 3월 사이에 주로 유행한다는 보고도 있으나, 온대지역에서의 유행은 대개 겨울이나 봄에 있었던 것으로 보고되었다^{1, 7, 16, 17)}. 하지만 본 연구에서는 2000년부터 2005년까지 매년 5월부터 7월 사이에 주로 보카바이러스가 검출되어 우리나라에서는 늦봄부터 초여름까지 유행하는 경향을 보였다(Fig. 1). 즉, 약 5년 동안의 연구결과에 의하면 우리나라의 유행 양상이 외국의 보고에 비하여 계절적으로 약간의 차이가 있는 것으로 나타나 이에 대한 추이를 향후 관찰할 필요가 있을 것으로 생각된다.

보카바이러스가 2005년 9월에 스웨덴에서 호흡기 감염증을 가진 소아의 비인두 흡인물에서 클로닝의 방법을 통하여 바이러스 유전자를 검출하여 처음 발견된 이후 가장 큰 이슈는 보카바이러스가 하기도 호흡기 감염증의 실제 원인일 것인가에 대한 점이었다. 감염 질환에서는 일반적으로 증상을 보이는 감염 부위나 조직에서 원인 병원체를 분리하고 특히 면역력이 유발되는 점을 증명하여 Koch 가설이 만족되어야 병원체와 질환의 인과관계를 인정하는 것이 일반적이다¹⁸⁾. 하지만, 보카바이러스는 아직까지 배양기법이 확립되지 않았기 때문에 전통적인 방법으로 병원체와 질환간의 인과관계를 확인할 수 없다. 그러므로 간접적인 방법만으로 인과관계를 추정할 수 밖에 없다. 이번 연구에서 나타난 바와 같이, 특정한 시기(5-7월)에 유행하는 양상이 있고, 특정 연령(3-24개월)에서의 검출률이 높은 것은 보카바이러스가 호흡기 감염증의 원인 중 하나일 것을 뒷받침하는 역학적 소견으로 볼 수 있다. 그러나, 이번 연구가 입원한 하기도 감염증 환자를 대상으로 후향적으로 이루어졌으며 소아 연령만을 연구하였기 때문에 성인에서의 검출률에 대해서는 알지 못하므로, 보카바이러스 감염에 의한 질환의 바

이러스 특이 임상 양상과 증상이 없는 정상인에서의 유병률 등에 대한 자연 병력에 대해서는 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

많은 연구에서 보카바이러스가 진단된 경우의 약 17.5-55.6%에서 다른 바이러스와 중복감염이 있었다고 보고하였다^{1, 6, 12)}. 이것은 어느 정도 정설로 받아들여지고 있으며 본 연구에서도 37.1% (23/62)에서 중복감염이 확인되었다(Table 2). 이와 같은 현상에는 여러 가지 가설이 제기되는데, 다른 바이러스에 의한 기도염증이 보카바이러스의 검출을 높인다는 의견도 있고, 보카바이러스가 다른 호흡기 바이러스의 helper 바이러스라는 의견도 있지만 아직까지 명확히 밝혀진 바는 없다. 그런데, 최근 일본에서 이루어진 보카바이러스에 대한 혈청 항체보유율에 대한 연구¹⁹⁾에 의하면, 생후부터 41세까지 항체보유율이 71.1%이었고, 연령별로는 6-8개월에서는 5.6%로 매우 낮았으며, 6세를 초과하면 94.1-100%가 항체를 보유한 것으로 나타났다. 또한, 성인으로부터 얻은 검체를 대상으로 중합효소 연쇄반응으로 보카바이러스를 진단하였을 때 바이러스 양성률이 매우 낮았던 기존의 연구^{1, 13, 14)}를 토대로 아마도 보카바이러스는 다른 호흡기 바이러스와 유사하게 소아기에 감염을 일으킨다고 볼 수 있으며, 본 연구의 결과도 이와 같은 주장을 뒷받침하는 것으로 생각된다.

본 연구가 입원 환자와 하기도 감염증을 가진 소아만을 대상으로 하여 후향적으로 이루어졌기 때문에, 보카바이러스 감염증의 전체적인 임상 양상을 파악할 수 없었다는 제한점이 있지만, 그럼에도 불구하고 보카바이러스의 월별 유행 양상, 중복 감염률, 그리고 연령 분포 등의 역학적 특징들을 밝혀 전통적으로 알려진 호흡기 바이러스와의 차이점을 밝힐 수 있었다는 점에서 의의가 있으며, 이 연구의 결과가 향후 보카바이러스 감염증의 임상 양상과 역학적 특징을 더 자세히 밝히는 연구에 유용하게 사용될 것으로 생각된다.

요 약

목적: 본 연구는 소아에서 보카바이러스와 연관된 하기도 감염증의 역학적인 특성에 대해 알아보려고 하였다.

방법: 2000년 3월부터 2005년 9월까지 서울대학교병원과 분당 서울대학교병원에 하기도 감염증으로 입원한 658명의 소아에게서 비인두 흡입 검체를 채취하였다. 다중 역전자 중합효소 연쇄 반응을 이용하여 11종의 바이러스를 조사하였고, 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 전체 호흡기바이러스는 658명의 환자 중 325명(49.4%)에서 검출되었다. 보카바이러스는 62명(9.4%)에서 검출되었으며, 3개월 이상 5세 미만에서 많았다. 보카바이러스가 중복감염이 확인된 것은 37.1%로, 전체 바이러스 양성 환자들의 중복감염률(12.3%)보다 의미 있게 높은 것으로 확인되었다($P=0.000$). 또한 늦은 봄부터 이른 여름인 5월부터 7월에 많이 검출되었다.

결론: 보카바이러스는 국내에서 소아의 하기도 감염증에서 유병률이 높았고, 특히 늦은 봄부터 초여름에 유행하였다.

References

- 1) Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:12891-6.
- 2) Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 2006;43:283-8.
- 3) Bastien N, Chui N, Robinson JL, Lee BE, Dust K, Hart L, et al. Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year study. *J Clin Microbiol* 2007;45:610-3.
- 4) Foulongne V, Rodière M, Segondy M. Human Bocavirus in children. *Emerg Infect Dis* 2006;12:862-3.
- 5) Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T, et al. Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2006;44:1132-4.
- 6) Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arden KE, Nissen

- MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol* 2006;35:99-102.
- 7) Smuts H, Hardie D. Human bocavirus in hospitalized children, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1457-8.
 - 8) McIntosh K. Human bocavirus: developing evidence for pathogenicity. *J Infect Dis* 2006;194:1197-9.
 - 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.
 - 10) Chung JY, Han TH, Kim CK, Kim SW. Bocavirus infection in hospitalized children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1254-6.
 - 11) Lee JA, Kim NH, Kim SJ, Choi EH, Lee HJ. Rapid identification of human adenovirus types 3 and 7 from respiratory specimens via multiplex type-specific PCR. *J Clin Microbiol* 2005;43:5509-14.
 - 12) Weissbrich B, Neske F, Schubert J, Tollmann F, Blath K, Blessing K, et al. Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections. *BMC Infect Dis* 2006;6:109.
 - 13) Manning A, Russell V, Eastick K, Leadbetter GH, Hallam N, Templeton K, et al. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *J Infect Dis* 2006;194:1283-90.
 - 14) Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell SF, et al. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis* 2007;195:1038-45.
 - 15) Bastien N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y. Human Bocavirus infection, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006;12:848-50.
 - 16) Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, Shapiro ED, Ferguson D, Landry ML, et al. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J Infect Dis* 2006;194:1276-82.
 - 17) Naghipour M, Cuevas LE, Bakhshinejad T, Dove W, Hart CA. Human bocavirus in Iranian children with acute respiratory infections. *J Med Virol* 2007;79:539-43.
 - 18) Fredericks DN, Relman DA. Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:18-33.
 - 19) Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, Teramoto S, Shirkoohi R, Ma X, et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan *J Clin Microbiol* 2007;45:3218-23.