

경기도내에서 분리한 호흡기아데노바이러스의 혈청형 분포특성

이현경^{1*} · 이명진¹ · 문수경¹ · 김운호¹ · 조한길¹ · 윤미혜¹ · 이정복¹ · 정향민²

¹경기도보건환경연구원 바이러스팀

²질병관리본부 호흡기바이러스과

Serotype Distribution of Human Respiratory Adenovirus Isolated in Gyeonggi Province

Hyun-Kyung Lee^{1*}, Myung-Jin Lee¹, Su-Kyoung Mun¹, Woon-Ho Kim¹, Han-Gil Cho¹,
Mi-Hye Yoon¹, Jong-Bok Lee¹, and Hyang-Min Cheong²

¹Virus Team, Gyeonggi-do Institute of Health and Environment, Suwon 440-290, Republic of Korea

²Division of Respiratory Viruses, National Institute of Health, Korea Centers for Disease Control and Prevention, Cheongwon-gun 363-951, Republic of Korea

(Received May 15, 2012 / Accepted July 20, 2012)

Adenoviruses are an important cause of respiratory tract infections, particularly in infants, young children, and immuno-compromised patients. In this study, we investigated the characteristics of adenoviruses isolated from outpatients with acute respiratory illness in Gyeonggi province of South Korea during 2009–2011. Adenoviruses were detected in 102 of 1,622 (6.3%) specimens by using PCR or real-time PCR with viral specific primers. 76 isolates were obtained from 102 specimens using the A549 cells. Serotypic distributions of isolated adenovirus were analyzed by sequencing of hexon gene. Six different serotypes were identified, which included adenovirus serotypes 1–6. Adenovirus 3 (n=40, 52.6%) was the predominant serotype. The predominant types of adenovirus every year were serotypes 1 and 3 in 2009, serotype 3 in 2010, and serotype 5 in 2011, respectively. Adenoviruses 1, 2, 4, 5, and 6 were isolated sporadically throughout the study period. Adenovirus 3 was present both during outbreaks and in sporadic cases. These results indicate that adenovirus 3 played major causative agent of adenovirus outbreaks in Gyeonggi province of South Korea during 2009–2011. Continuous surveillance for specific serotypes of adenovirus that can cause outbreaks is important.

Keywords: acute respiratory infection, adenoviruses, hexon, serotyping

아데노바이러스(Adenovirus)는 Adenoviridae 과에 속하는 DNA 바이러스로서 DNA의 상동성에 따라 A–G까지 7종으로 분류되며(De Jong *et al.*, 1999; Jones *et al.*, 2007), 생화학적 생물학적 기준에 의해 현재 55개 이상의 혈청형이 알려져 있다(Walsh *et al.*, 2009, 2010). 아데노바이러스는 혈청형에 따라 급성호흡기질환, 위장관염, 유행성결막염, 뇌막염, 출혈성 방광염 등 다양한 질환을 일으키는 것으로 알려져 있다(Flomenberg, 2009). 아데노바이러스에 의해 야기되는 급성호흡기 질환에는 발열성 급성인두염, 급성호흡기질환 및 폐렴 등이 있으며, subgenus B에 속하는 혈청형 3, 7, 14, 16, 21, 34, 35형과 C에 속하는 혈청형 1, 2, 5, 6형, 그리고 E에 속하는 혈청형 4형 등이 소아나 영유아 혹은 군대 신병들의 급성호흡기감염증과 관계가 높은 것으로 알려져 있다. Subgenus D에 속하는 혈청형 8, 19, 37

형은 유행성결막염을 야기하며, F에 속하는 혈청형 40, 41형은 위장관염과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.

아데노바이러스 감염에 의한 사망은 드물지만, 특정한 혈청형에 의한 감염이나 면역기능이 저하된 환자에서는 사망까지 초래할 수도 있는 것으로 알려져 있다(Wadell, 1984; Ross, 1989). 혈청형에 따른 환자의 증상이나 전염력 그리고 환자 개인의 예후에 차이가 있어 혈청형 분석이 중요한 부분으로 알려져 있다. 혈청형을 분석하기 위해 바이러스 분리에 의한 중화항체시험이나 염기서열 분석을 통한 혈청형 분석이 일반적으로 이용되고 있는데, 염기서열 분석은 바이러스의 특성인 변이를 파악할 수 있다는 점에서 최근 많이 사용되고 있는 방법이다(Kang *et al.*, 2005).

국내에서는 1995년부터 1998년까지 아데노바이러스 3형과 7형에 의한 심한 소아기 폐렴이 대유행한 이후로 아데노바이러스의 호흡기 감염에 관한 연구에 관심을 갖게 되었다(Kim *et al.*,

*For correspondence. E-mail: hk1155@gg.go.kr; Tel.: +82-31-250-2553; Fax: +82-31-250-2559

1996; Hong et al., 2001). 그 후 아데노바이러스성 호흡기질환에 대한 연구가 매년 지속적으로 있었으며(Hong and Lee, 2000; Shin et al., 2002; Park et al., 2005), Lee 등(2010)은 1991년 1월부터 2007년 12월까지 17년 동안 서울과 경기지역에서 급성 하기도 감염(acute lower respiratory tract infection) 증세를 나타낸 어린이 환자로부터 분리한 아데노바이러스의 혈청형 분석을 수행한 결과 13개의 혈청형을 동정하였고, 이 중 3형과 7형이 가장 빈번하게 발견되었다고 보고하였다. 이러한 보고는 국내에서 아데노바이러스에 의한 호흡기감염이 지속적으로 나타남을 암시한다. 그럼에도 불구하고 경기도내 호흡기아데노바이러스의 유행양상 및 혈청형 분석에 대한 연구가 거의 보고된 바가 없고, 아데노바이러스에 의한 급성 상기도 감염(acute upper respiratory tract infection)에 대한 연구는 미흡한 실정이다.

본 연구에서는 2009년 1월부터 2011년 10월까지 경기도내 급성호흡기감염증 의심환자에서 분리한 호흡기아데노바이러스의 유행양상 및 혈청형 분포양상을 조사하여 지역사회에서의 아데노바이러스의 감염 및 예방대책 수립을 위한 기초 역학 자료로 제공하고자 하였다.

재료 및 방법

검체수집

2009년 1월부터 2011년 10월까지 경기지역 소아청소년과 및 내과에 내원한 환자 중 인플루엔자의심환자를 포함한 급성상기도 감염증이 의심되는 환자들로부터 채취한 총 1,622건의 인후도찰물을 대상으로 연구를 실시하였다. 환자들로부터 채취된 인후도찰물은 바이러스 수송용매지(Becton, Dickinson and Company, USA)에 넣고 냉장 상태를 유지하면서 실험실로 운반하여 바이러스 분리를 위한 검체로 사용하였다.

핵산 추출 및 유전자 진단

검체에서 QIAamp DNA Mini kit (QIAGEN, Germany)를 사용하여 제조사의 방법에 따라 핵산을 추출하였다. 아데노바이러스 분리를 위해 아데노바이러스 검출 PCR 진단키트(Solgent, Korea) 또는 real-time PCR 진단키트(Kogenebiotech, Korea)를 사용하여 제조사의 방법에 따라 추출된 핵산을 첨가한 후, 유전자 증폭기(Verti 96 well Thermal Cycler, Applied Biosystems, USA) 또는 실시간 유전자 증폭기(7500 Fast Real-Time PCR System, Applied Biosystems)를 사용하여 분석하였다. PCR 반응조건은 95°C에서 15분간 변성시킨 후, 95°C에서 20초, 54°C에서 40초, 72°C에서 1분씩 35회 반복하고, 마지막에는 72°C에서 5분간 처리한 후 반응을 중단시켰다. PCR 산물은 1.5% agarose gel (0.5× TBE buffer)에서 전기영동하여 확인하였다. Real-time PCR 반응조건은 95°C에서 15분간 Taq. Inhibitor를 변성시킨 후, 95°C에서 15초, 60°C에서 1분씩 40회 반복하여 반응시켰다.

세포배양을 통한 아데노바이러스 분리

2009년 1월부터 2011년 10월까지 검사된 검체 중 PCR 또는

real-time PCR에서 아데노바이러스로 확인된 102건에 대하여 세포배양법으로 바이러스를 분리하였다. 검체의 전처리를 위하여 검체에 penicillin (1,000 units/ml)/streptomycin (1,000 µg/ml) (Gibco, USA) 및 nystatin (1,000 units/ml) (Sigma, USA)을 첨가한 후 4°C에서 15분 간격으로 흔들어주면서 1시간 동안 방치하였다. 이를 원심분리(1,000×g, 20분, 4°C)하여 얻어진 상층액을 바이러스 접종용 검체로 사용하였다. 아데노바이러스의 분리를 위해 질병관리본부 호흡기바이러스과로부터 분양 받은 A549 세포를 사용하였다. A549 세포는 10% FBS (Fetal bovine serum, Gibco)가 첨가된 DMEM (Dulbecco's modified eagle's medium, Welgen, Korea) 배지를 사용하여 배양하였으며, 세포를 24 well 배양용기에 단층 배양한 후, 세포의 밀도가 약 70% 정도 되었을 때 세포배양액을 제거하고, phosphate buffered saline buffer를 이용하여 2회 세척한 다음 전처리된 각 검체를 200 µl씩 접종하고, 2% FBS가 포함된 배양액을 첨가하여 37°C, 5% CO₂ 조건에서 7일간 배양하며 세포병변효과(cytopathic effect; CPE)를 관찰하였다. 70–80% 정도의 세포병변이 관찰되었을 때, 배양용기 내의 세포 및 배양액을 수거한 후 원심분리(10,620×g, 10분, 4°C)하여 상층액을 분리하였다.

아데노바이러스 혈청형 분석

세포배양액에서 QIAamp DNA Mini kit (QIAGEN)를 사용하여 제조사의 방법에 따라 핵산을 추출하였고, 혈청형별 특이 유전자인 핵소 유전자의 염기서열을 분석하기 위해, 핵소 부위에 특이적인 primer인 ADV-5L (5'-CGG TGG TGI TTI AAI GGI TTI ACI TTG TCC AT-3')과 ADV-3R(5'-ATG TGG AAI CAG GCI GTI GAC AG-3') primer쌍을 사용하여 PCR을 실시하였다(Seo, 2008). PCR 반응조건은 95°C에서 15분간 변성시킨 후, 95°C에서 20초, 54°C에서 40초, 72°C에서 1분씩 35회 반복하고, 마지막에는 72°C에서 5분간 처리한 후 반응을 중단시켰다. PCR 산물은 4% agarose gel (0.5× TBE buffer)에서 전기영동하여 확인하였고, QIAquick PCR purification kit 및 Gel extraction kit (QIAGEN)를 이용하여 제조사의 방법에 따라 정제하였다. 얻어진 PCR 산물을 이용하여 ABI Prism BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit와 ABI Prism 3100 Genetic Analyzer (Perkin-Elmer Cetus, USA)를 이용하여 염기서열 분석을 실시하였다. 분석된 경기도내 분리주의 핵소부위 염기서열은 BLAST (Basic Local Alignment Search Tool, <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)을 이용하여 GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) database에 등록되어 있는 기존의 표준주 염기서열과 비교분석을 통해 가장 높은 상동성을 나타낸 혈청형을 확인하였다.

결과 및 고찰

경기도내 아데노바이러스의 유행양상

2009년 1월부터 2011년 10월까지 2년 10개월간 경기도내 소아청소년과 및 내과에 내원한 환자 중 급성호흡기 감염증이 의심되는 환자로부터 총 1,622건의 인후도찰물을 채취하여 핵산

Table 1. The incidence of adenovirus infections in Gyeonggi province during 2009–2011

Period (year)	Total specimens	No. positive (%)
2009	411	6 (1.5)
2010	666	53 (8.0)
2011	545	43 (7.9)
Total	1,622	102 (6.3)

Table 2. Serotype distribution of adenovirus isolated in Gyeonggi province during 2009–2011

Serotype	No. of isolated adenovirus (%)			
	2009	2010	2011	Total
adenovirus 1	2 (33.3)	1 (2.0)	3 (15.8)	6 (7.9)
adenovirus 2	1 (16.7)	9 (17.6)	5 (26.3)	15 (19.7)
adenovirus 3	2 (33.3)	36 (70.6)	2 (10.5)	40 (52.6)
adenovirus 4	1 (16.7)	2 (3.9)	0 (0.0)	3 (3.9)
adenovirus 5	0 (0.0)	2 (3.9)	8 (42.1)	10 (13.2)
adenovirus 6	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (5.3)	2 (2.6)

Table 3. Serotype distribution of adenovirus isolated in Gyeonggi province by season, January 2009 through October 2011

Serotype	No. of isolated adenovirus (%)			
	Spring (Mar–May)	Summer (Jun–Aug)	Autumn (Sep–Nov)	Winter (Dec–Feb)
adenovirus 1	1 (11.1)	2 (12.5)	1 (2.7)	2 (14.3)
adenovirus 2	5 (55.6)	3 (18.8)	2 (5.4)	5 (35.7)
adenovirus 3	0 (0.0)	8 (50.0)	28 (75.7)	4 (28.6)
adenovirus 4	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (5.4)	0 (0.0)
adenovirus 5	2 (22.2)	2 (12.5)	4 (10.8)	2 (14.3)
adenovirus 6	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)

을 추출한 후, 아데노바이러스에 대하여 PCR 검사를 수행한 결과 102건(6.3%)에서 아데노바이러스를 검출하였다(Table 1).

연도별로는 2009년에는 총 411건을 검사하여 6건(1.5%)이 검출되었으며, 2010년에는 총 666건을 검사하여 53건(8.0%), 2011년에는 총 545건을 검사하여 43건(7.9%)이 아데노바이러스 양성으로 나타났다. 2009년에 비해 2010년에 아데노바이러스의 검출율이 5배 이상 증가한 것을 확인 할 수 있었으며, 2010년과 2011년의 검출율은 차이가 거의 없었다. 하지만, 2011년에 검출율이 높게 나타난 것은 2011년 7월부터 아데노바이러스의 검출방법이 기존 방법(PCR)에 비해 더욱 민감한 real-time PCR 검사법으로 변경되었기 때문으로 2010년에 아데노바이러스가 다른 년도에 비해 크게 유행하였다는 것을 본 연구를 통해 확인 할 수 있었다. 아데노바이러스의 월별 분포현황을 살펴보면, 연중 산발적으로 발생되나, 주로 7월 이후에 검출율이 증가하였으며, 특히, 2010년 8월과 9월은 검출율이 33.3%로 2010년 연 검출율(8.0%)보다 4배 이상 높게 나타나서, 2010년 여름과 가을에 아데노바이러스에 의한 급성호흡기감염증이 크게 유행하였음을 알 수 있었다(Fig. 1).

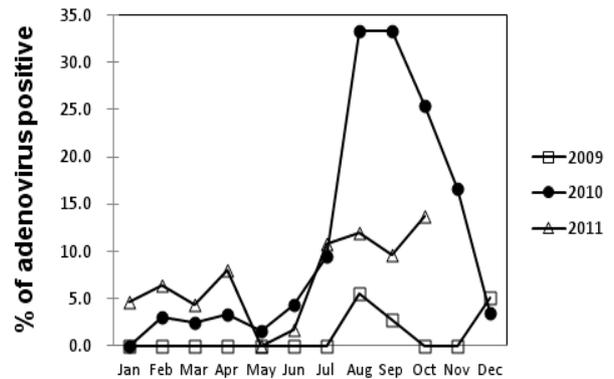


Fig. 1. Temporal distribution of adenovirus infection in Gyeonggi province during 2009–2011.

연령별 아데노바이러스의 검출현황은 검출된 아데노바이러스의 87.3% (89건)가 6세 이하의 영유아에서 분리되었으며, 아데노바이러스 감염이 주로 6개월에서 5세 미만의 유아에서 가장 발병률이 높다는 기존의 보고와도 일치하는 결과였다(Park *et al.*, 2005)(결과 미제시). 성별 아데노바이러스 검출현황을 살펴 보면, 아데노바이러스에 양성을 보인 환자는 남자 55명(7.1%), 여자 46명(5.7%), 성별을 알 수 없었던 검체 1건으로 남자가 여자보다 아데노바이러스에 의한 호흡기질환에 더 취약한 것으로 나타났다. 광주지역에서도 역시 남녀비가 4.2:1로 대부분이 남아에서 발생한다는 보고가 있었다(Seo, 2008)(결과 미제시).

아데노바이러스의 혈청형 분포양상

2009년 1월부터 2011년 10월까지 검사된 검체 중 PCR에서 아데노바이러스로 확인된 102건에 대하여 세포배양법으로 바이러스를 분리하고, 혈청형별 유전적 변이가 가장 많은 핵손 유전자 부위를 분석하여 혈청형을 확인하였다. 세포배양법으로 아데노바이러스를 분리한 결과, 102건의 아데노바이러스 양성 검체 중 76건만이 전형적인 아데노바이러스의 세포병변을 나타내었고, 핵손 유전자 부위의 유전자 증폭이 가능했다.

76주의 경기도내 아데노바이러스 분리주로부터 핵산을 추출하고 핵손 유전자를 증폭, 염기서열 분석 및 BLAST 프로그램으로 가장 높은 상동성을 나타낸 혈청형을 확인하였다(Table 2). 그 결과, 아데노바이러스 1형, 2형, 3형, 4형, 5형, 6형이 확인되었으며, 그 중 3형이 40주(52.6%)로 가장 많이 확인되었고, 2형이 15주(19.7%), 5형이 10주(13.2%), 1형이 6주(7.9%), 4형이 3주(3.9%), 6형이 2주(2.6%) 순으로 분리되었다. 외국의 경우 4형과 7형이 아데노바이러스에 의한 호흡기 감염의 주류를 구성하는 것으로 보고되고 있으나, 국내의 경우 2형, 3형, 및 5형이 주류를 이룬다는 기존의 보고와도 일치하는 결과였다(Chung *et al.*, 2002).

연도별 혈청형 확인결과를 보면, 2009년에는 아데노바이러스 1형, 2형, 3형, 4형이 연중 산발적으로 확인되었으며, 2010년에는 1형부터 6형까지 다양하게 검출되었지만, 이중 3형이 36주(70.6%), 2형이 9주(17.6%)로 가장 많이 검출되었다. 2011년에는 4형을 제외한 1형부터 6형까지 확인되었고, 이중 5형이 8주

(42.1%), 2형이 5주(26.3%)로 우점하였다. Cho 등(2002)은 부산지역에서 호흡기 감염증 환아로부터 분리한 아데노바이러스의 혈청형을 분석한 결과, 해마다 다른 혈청형의 유행 가능성을 제시하였고, 본 연구결과도 역시 해마다 다른 혈청형의 유행 가능성을 제시하여 앞으로도 지속적인 아데노바이러스의 유행양상 및 혈청형 분포양상을 살펴볼 필요가 있겠다.

계절별 혈청형 확인결과를 보면, 봄(3월-5월)에는 아데노바이러스 1형, 2형, 5형, 6형이 확인되었고, 2형이 5주(55.6%)로 많이 분리되었다(Table 3). 여름(6월-8월)에는 아데노바이러스 1형부터 5형까지 다양하게 나타났고, 3형이 8주(50%)로 가장 많이 분리되었다. 가을(9월-11월)에도 역시 1형부터 5형까지 다양하게 나타났지만, 3형이 28주(75.7%)로 매우 높게 검출되었다. 겨울(12월-2월)에는 4형을 제외한 1형부터 6형까지 유행하였고, 2형이 5주(35.7%), 3형이 4주(28.6%)로 조금 높게 검출되었다.

경기도내 분리주의 혈청형 확인 결과, 1형부터 6형까지 다양하게 분리할 수 있었고, 2010년 8월과 9월에 크게 유행한 혈청형은 아데노바이러스 3형에 의한 것임을 확인할 수 있었다. 국내외 연구들에서도 역시 아데노바이러스 3형에 의한 outbreak가 다수 보고된 바 있다(Jiang et al., 2005; Liu et al., 2007; Landry et al., 2009; Lebeck et al., 2009; Lee et al., 2010).

본 연구 결과, 경기도내 호흡기 아데노바이러스는 연중 산발적으로 검출되나, 주로 7월 이후에 검출율이 증가하고, 아데노바이러스 3형의 유행은 outbreak를 가져온다는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 여름과 가을철에 아데노바이러스에 의한 호흡기 질환을 주의할 필요가 있으며, 특히 아데노바이러스 3형과 같은 특정 혈청형에 의한 outbreak를 대비하기 위하여 지속적인 감시가 필요하겠다.

본 연구는 경기지역에서 유행하는 호흡기 아데노바이러스의 유행양상 및 혈청형 분포 특성을 파악함으로써, 아데노바이러스의 유행을 조기에 탐지하고, 예방 및 관리방안을 모색하기 위한 기초 역학 자료로 활용될 것으로 기대된다.

적요

아데노바이러스는 다양한 급성호흡기감염증을 유발하며, 대부분 영유아나 어린이, 면역기능이 저하된 환자에게서 주로 나타나는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 2009년부터 2011년까지 경기지역 소아청소년과 및 내과에 내원한 급성호흡기 감염증 의심환자를 대상으로 호흡기아데노바이러스의 유행양상 및 혈청형 분포양상을 분석하였다. 총 1,622명의 급성상기도 감염증이 의심되는 환자의 검체를 분석한 결과 102건(6.3%)에서 아데노바이러스를 검출하였다. 102건의 아데노바이러스 양성 검체에서 세포배양법으로 76주의 아데노바이러스를 분리하였고, 혈청형별 특이유전자인 핵소 유전자의 염기서열 분석을 통하여 혈청형을 확인하였다. 최근 3년간 경기도내에서 아데노바이러스 1형부터 6형까지 6개의 다른 혈청형이 분리되었고, 이 중 3형(n=40, 52.6%)이 가장 주류를 이루었다. 2009년에는 1형과 3형, 2010년에는 3형, 2011년에는 5형이 각각 우점하였다. 1, 2, 4, 5, 6형은 연중 산발적으로 확인되었으나, 3형은 산발적으로 발생하

면서 2010년에는 큰 유행을 일으킨 것을 확인할 수 있었다. 본 연구결과를 통해 최근 3년동안 경기도내 아데노바이러스에 의한 outbreak의 주 원인 혈청형은 아데노바이러스 3형임을 알 수 있었고, 앞으로도 outbreak의 원인이 되는 특정 혈청형에 대한 지속적인 감시가 이루어져야 할 것이다.

감사의 말

본 연구는 질병관리본부에서 주관하는 『인플루엔자 및 호흡기 바이러스 실험실 감시사업(KINRESS)』의 지원으로 수행되었습니다(사업번호 : 4851-300).

참고문헌

- Cho, K.S., Na, B.K., Lee, J.Y., Kang, C., Lim, C.W., Bin, J.H., Lee, S.H., and Kim, W.J. 2002. Characterization of adenoviruses isolated from children with respiratory illness in Busan, 1999-2000. *Rep. Busan Inst. Health & Environ.* 12, 5-16.
- Chung, Y.S., Na, B.K., Lee, J.Y., Shin, G.C., Kim, Y.Y., Kim, M.K., Hwang, J.H., Park, M.S., and Kang, C. 2002. Establishment of the molecular and serological diagnosis of the respiratory adenoviruses. *The Report of National Institute of Health.* 39, 70-92.
- De Jong, J.C., Wermolen, A.G., Verweij-Uijterwaal, M.W., Slaters, K.W., Wertheim-Van Dillen, P., Van Doornum, G.J., Khoo, S.H., and Hierholzer, J.C. 1999. Adenoviruses from human immunodeficiency virus-infected individuals, including two strains that represent new candidate serotypes Ad50 and Ad51 of species B1 and D, respectively. *J. Clin. Microbiol.* 37, 3940-3945.
- Flomenberg, P. 2009. Adenovirus infections. *Medicine* 37, 676-678.
- Hong, J.Y. and Lee, H.J. 2000. Adenoviral lower respiratory tract infection of children in Korea from 1990 through 1998. *Korean J. Pediatr. Infect. Dis.* 7, 94-106.
- Hong, J.Y., Lee, H.J., Piedra, P.A., Choi, E.H., Park, K.H., and Koh, Y.Y. 2001. Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: epidemiology, clinical features, and prognosis. *Clin. Infect. Dis.* 32, 1423-1429.
- Jiang, R., Chen, Y., Jiang, Q., Shen, J., Wang, H., Ni, D., Shi, Z., Bao, C., Cai, J., Ju, L., and Xu, H. 2005. Epidemiological study on the outbreak of respiratory infection due to adenovirus. *Zhongguo Gong Gong Wei Sheng* 21, 925-927.
- Jones, M.S.II, Harach, B., Ganac, R.D., Gozum, M.M., Dela Cruz, W.P., Riedel, B., Pan, C., Delwart, E.L., and Schnurr, D.P. 2007. New adenovirus species found in patient presenting with gastroenteritis. *J. Virol.* 81, 5978-5984.
- Kang, S.J., Kang, Y.H., Kwon, D.H., Kim, K.C., Kim, K.S., Kim, D.S., Kim, B.S., Kim, S.H., Kim, S.S., Kim, S.H., and et al. 2005. Laboratory diagnosis of infectious diseases, pp. 913-920. National institute of health, Korea Centers for Disease Control and Prevention, 3rd ed.
- Kim, C.K., Chung, C.Y., and Kim, J.S. 1996. A Study of adenovirus pneumonia: Early summer outbreak in 1996. *Korean J. Pediatr. Infect. Dis.* 3, 145-153.
- Landry, M.L., Lebeck, M.G., Capuano, A.W., McCarthy, T., and Gray, G.C. 2009. Adenovirus type 3 outbreak in connecticut associated with a novel variant. *J. Med. Virol.* 81, 1380-1384.
- Lebeck, M.G., McCarthy, T.A., Capuano, A.W., Schnurr, D.P., Landry, M.L., Setterquist, S.F., Heil, G.L., Kilic, S., and Gray, G.C. 2009.

- Emergent US adenovirus 3 strains associated with an epidemic and serious disease. *J. Clin. Virol.* **46**, 331–336.
- Lee, J., Choi, E.H., and Lee, H.J.** 2010. Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991–2007). *J. Med Virol.* **82**, 624–631.
- Liu, X., Zhang, Y., Bo, F., Li, Z., Wang, D., Song, Y., Wang, H., Zhou, B., Yun, Z., Ren, X., and et al.** 2007. An outbreak of pharyngoconjunctival fever caused by adenovirus. *Ji Bing Jian Ce* **22**, 381–383.
- Park, K.W., Choi, E.H., Choun, J.T., Lee, H.J., and Park, K.H.** 2005. Genome type analysis of adenovirus serotypes 1, 2, and 5 isolated from children with lower respiratory tract infections in Korea. *Korean J. Pediatr. Infect. Dis.* **12**, 166–177.
- Ross, R.T.** 1989. Adenovirus, In Handbook of clinical neurology, pp. 281–293. Elsevier Biomedical press, Amsterdam.
- Seo, J.J.** 2008. Ph. D. thesis. Chosun University, Gwangju, Korea.
- Shin, S.H., Lee, H.J., and Yoon, H.S.** 2002. Adenoviral lower respiratory tract infections in children; serotypes and clinical characteristics. *Korean J. Pediatr. Infect. Dis.* **9**, 182–192.
- Wadell, G.** 1984. Molecular epidemiology of human adenoviruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **110**, 191–220.
- Walsh, M.P., Chintakuntlawar, A., Robinson, C.M., Madish, I., Harrach, B., Hudson, N.R., Schnurr, D., Heim, A., Chodosh, J., Seto, D., and et al.** 2009. Evidence of molecular evolution driven by recombination events influencing tropism in a novel human adenovirus that causes epidemic keratoconjunctivitis. *PLoS ONE* **4**, 1–14.
- Walsh, M.P., Seto, J., Jones, M.S., Chodosh, J., Xu, W., and Seto, D.** 2010. Computational analysis identifies human adenovirus type 55 as a re-emergent acute respiratory disease pathogen. *J. Clin. Microbiol.* **48**, 991–993.