

## Epidemiological Characterization of Adenovirus and Human Bocavirus Detected Acute Respiratory Patients in Busan

Su-Jeong Hwang\*, Nam-Ho Kim, Dong-Ju Park, Pyung-Tae Ku, Mi-Ok Lee and Sung-Hyun Jin

Busan Metropolitan City Institute of Health & Environment, Busan 46616, Korea

Received October 6, 2016 / Revised October 26, 2016 / Accepted November 11, 2016

Adenovirus (ADV) and human bocavirus (hBoV) cause acute respiratory tract infections, and are often associated with increased rates of hospitalization and death, particularly in infants and young children. The aim of this study was to analyze the clinical features and molecular phylogeny of ADV and hBoV isolated in Busan, from January 2011 to November 2013. In total, 3,230 specimens (throat swabs) were collected from patients with influenza-like illnesses and acute respiratory tract infections. Multiplex real-time RT-PCR was performed to detect eight respiratory virus [rhinovirus, adenovirus, respiratory syncytial virus, human coronavirus, human metapneumovirus, human bocavirus, parainfluenza virus and influenza virus] and detected 1,485(46.0%) cases. Among 1,485 positive specimens, 257(8.0%) cases were ADV and 68(2.1%) cases of hBoV. A significant clinical feature of ADV is fever and headache whereas hBoV is wheezing. Serotypic distributions of isolated ADV and hBoV were analyzed by sequencing of hexon and VP1/VP2 gene, respectively. ADV was identified seven different serotypes(1~6, 8), revealing a high similarity among the isolates (>97%). The predominant types of ADV were type 1 in 2011, type 3 and 4 in 2012, type 3 in 2013, respectively. ADV type 3 was major causative type during outbreaks in 2013. All of the hBoV was identified as hBoV type 1.

**Key words** : Acute respiratory infection, adenovirus, human bocavirus, phylogenetic analysis

### 서 론

급성 호흡기감염증(acute respiratory infectious disease: ARI)은 전 세계적으로 모든 연령층에서 가장 흔한 질환으로 소아의 경우 외래에 내원한 환자의 30-50%, 입원한 환자의 20-40%를 차지하며[21], 세계적으로 매년 200-400만명의 어린이들이 급성 호흡기 감염으로 사망한다고 알려져 있다[6]. 급성 호흡기감염증의 원인은 바이러스, 세균 및 기타 미생물 등으로 다양하나 이 중 바이러스가 가장 흔한 원인이며 급성 호흡기 감염증을 유발하는 호흡기바이러스로는 200여개가 알려져 있다[19]. 이 중에서도 인플루엔자바이러스(influenza virus, IFV), 아데노바이러스(adenovirus, ADV), 라이노바이러스(rhinovirus, RV), 파라인플루엔자(parainfluenza virus, PIV), 호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus, RSV), 코로나바이러스(human coronavirus, hCoV), 보카바이러스(human bocavirus, hBoV), 휴먼메타뉴모바이러스(human metapneumovirus, hMPV) 등 8 종이 대표적인 호흡기감염증의 원인바이러스로 알려져 있다.

#### \*Corresponding author

Tel : +82-51-309-2815, Fax : +82-51-309-2819

E-mail : kies98@korea.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이 중 아데노바이러스와 보카바이러스를 살펴보면, 아데노바이러스는 1953년 소아의 편도와 아데노이드 조직을 이용해 폴리오바이러스를 연구하던 중 분리된 것으로 아데노바이러스과(Adenoviridae)에 속한다. 대략 3.5 kb 길이의 double strand DNA바이러스이며 피막은 252 개의 캡소머(capsomere)로 구성되어 있다. 캡소머는 240 개의 헥손(hexon)과 12 개의 펜톤(penton)으로 구성되어 캡시드(capsid)를 형성하고 펜톤은 정 20면체의 각 꼭지점으로 바이러스 입자 내부에 펜톤 기저와 외부에 돌출된 화이버(fiber)를 가지고 있다[20]. 현재 57 개의 혈청형(serotype)이 알려져 있으며 적혈구응집반응 저해시험(hemagglutination inhibition)과 생화학적 기준에 따라 A~G의 7가지 종(species)로 분류된다[15]. 혈청형에 따라 감수성 있는 기관이 달라 급성 호흡기 질환뿐만 아니라 위장관염 유행성결막염, 뇌막염 출혈성 방광염 등 다양한 질환을 일으키는데 주로 B, C, E 이 중 type 1~3, 5, 7이 주요 호흡기질환 유발 혈청형으로 알려져 있다[13].

보카바이러스는 2005년 9월 스웨덴에서 호흡기감염증을 가진 소아의 비인두 흡인물에서 확인된 것으로 파보바이러스과(Parvoviridae)에 속한다. 정 20면체 구조를 가진 선형의 single strand DNA바이러스로 대략 5.2 kb 길이의 2 개의 비구조 단백질인 NS1과 NP1 그리고 두개의 capsid 단백질인 VP1과 VP2를 인코딩하는 open-reading frame 3 개로 이루어져 있다. 현재 보카바이러스 1, 2, 3, 4형의 유전자형이 보고되어 있고 보카바이러스 2형의 경우 nonstructure gene의 nucleotide의 차이에 의해 A와 B로 다시 나누어진다[10]. 인후도찰물뿐만

아니라 변, 뇨, 혈청, 편도선 및 타액 그리고 강, 하수에서조차도 검출되며 최근 기도상피세포(airway epithelia cell)에서 배양할 수 있는 방법이 발견되었다고는 하나[5] 보카바이러스의 일반적인 배양은 어려워 분자생물학적 진단만 가능한 바이러스이다[2].

이와 같이 아데노바이러스와 보카바이러스는 변이가 상대적으로 적은 DNA 바이러스라는 것과 급성하기도 감염의 원인체로서 소아사망의 중요한 원인이라는 공통점이 있다[6, 17, 21].

이에 본 연구에서는 부산지역 2011년 1월에서 2013년 11월 까지 급성호흡기감염증으로 내원한 환자에서 호흡기바이러스 검사를 시행하여 아데노바이러스 및 보카바이러스의 특징적인 임상증상과 연도별 계절적 유행양상을 알아보고 바이러스별 계통과 유전적 변이를 분석하여 호흡기 감염증의 진단, 치료 및 예방에 필요한 정보를 제공하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 연구대상

2011년 1월부터 2013년 11월까지 부산시내 1, 2차 병의원을 내원한 3,230명의 급성호흡기감염증환자를 대상으로 8종의 호흡기바이러스를 확인진단 하였으며 이 중 아데노바이러스, 보카바이러스에 대한 연구를 진행하였다.

### 호흡기바이러스의 핵산 추출 및 유전자 진단

인플루엔자유사환자(Influenza like illness)를 포함한 급성 호흡기감염증환자의 인후도찰물을 바이러스 수송배지에 담아 4°C 상태에서 실험실로 운반하였다. 운반된 검체 140 µl을 QIAamp viral RNA Mini kit (QIAGEN, Germany)를 이용하여 핵산을 추출하였다. 추출된 핵산은 다중 실시간 PCR/RT-PCR 시약(multiplex real-time PCR/RT-PCR kit)으로 구성된 kit를 이용하여 8종 16아형 호흡기바이러스 ADV, hBoV, PIV (type 1, 2, 3), hCoV (229E, OC43, NL63), RSV (type A, B), hMPV, hRV, IFV (A/H1N1pdm09, A/H3N2, A/H5N1, B)를 검사하였다.

추출된 핵산을 진단키트에 각각 첨가한 후, 실시간 유전자 증폭기 ABI 7500 Fast System (Applied Biosystems, USA)을 사용하여 유전자 진단을 하였다. 반응은 ADV와 hBoV의 경우, 50°C 2분 1회, 95°C 10분 1회, 95°C 15초, 60°C 1분 40회 조건으로 실시하였고 나머지 바이러스는 역전사반응을 위해 50°C 30분을 초기에 포함시켜 실시하였다.

### 통계 분석

채취된 검체에 대해서는 성별, 연령별, 임상증상, 과거력 등의 임상정보들을 동시에 확보하였다. 확보된 자료의 분석은 급성호흡기환자 3,230명 중 3,150명에 대하여 실시하였고, 통계 처리는 SPSS version 21.0 (SPSS Inc Chicago, IL, USA)

프로그램을 이용하였다.

### 아데노바이러스의 혈청형 확인

#### 검체전처리 및 아데노바이러스 세포배양

아데노바이러스로 확인된 검체 257건을 염기서열 분석을 위해 바이러스 배양을 실시하였다. 검체 1 ml에 penicillin (5 units/ml) / streptomycin (5 µg/ml) 및 nystatin (1,000 units/ml)을 첨가하여 4°C에서 1시간 방치한 후, 3,000 rpm 으로 20 분간 원심 분리하여 상층액을 바이러스 접종용 검체로 사용하였다. 바이러스 분리를 위해 질병관리본부 호흡기바이러스과로부터 분양 받은 human laryngeal carcinoma (HEp-2)를 사용하였고 세포는 5% fetal bovine serum (FBS, Gibco, USA)이 첨가된 Dulbecco's minimum essential medium (DMEM, Gibco, USA) 배지를 사용하여 5% CO<sub>2</sub>, 37°C에서 배양하였다. 24-well 배양용기에 단층 배양한 후, 세포의 밀도가 약 70% 정도 되었을 때 세포배양액을 제거하고 phosphate buffered saline buffer (PBS)를 이용하여 2회 세척하였다. 그 후, 전처리된 바이러스 접종용 검체를 200 µl씩 접종하고 2% FBS가 포함된 DMEM 배지를 첨가하여 5% CO<sub>2</sub>, 35°C 조건에서 7일간 배양하며, 세포병변효과(cytopathic effect: CPE)를 관찰하였다. 접종 후 7일 동안 CPE가 관찰되지 않을 경우 1차로 배양한 세포배양액 200 µl를 새로 배양한 세포에 한 번 더 접종하여 7일 더 배양하였다. CPE가 확인된 well의 세포배양액에서 핵산을 추출하여 염기서열 분석에 사용하였다.

#### 핵손(Hexon) 유전자 염기서열분석

추출한 핵산은 Maxim PCR PreMix Kit (iNtRON Biotechnology, Korea)를 사용하여 95°C 15분 1회로 초기변성 시킨 후, 95°C 20초, 54°C 40초, 72°C 1분 35회, 72°C 5분의 조건으로 PCR을 수행하였다. PCR 생성물은 1% agarose gel (Invitrogen, USA)에 2 µl씩 loading하여 100 V에 30분간 전기영동하였다. Primer는 혈청형별 유전적 변이가 가장 많은 핵손 유전자 부위에 특이적인 ADV-5L, ADV-3R (Table 1)를 사용하였다[16].

증폭된 DNA는 ExoSAP-IT kit (Affymetrix, USA)를 이용하여 정제하였다. 이를 주형으로 하여 Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, USA)와 ABI 3730XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA)를 이용해 염기서열 분석을 하였다. 염기서열분석을 위한 primer는 PCR에 사용한 것과 같으며, 확인된 염기서열은 ClustalX를 이용하여 align하였다. 계통분석은 MEGA 4를 사용하여 Kimura 2-parameter의 근린결합분석(neighbor-joining: NJ)방법으로 시행하였고 계통수 분지에 대한 지도도를 측정하기 위해서 NJ의 부스트랩(bootstrap)값을 1,000회 반복하였다.

#### 보카바이러스의 VP1/2 유전자 염기서열분석

보카바이러스로 확인된 검체 중 68건을 염기서열 분석을

Table 1. Primer used in this study

| Virus       | Method           | Primer | Sequence                        | Target gene | Product size |
|-------------|------------------|--------|---------------------------------|-------------|--------------|
| Adeno virus | Conventional PCR | ADV-5L | CGGTGGTGITTTAAIGGITTACITTGTCCAT | Hexon       | 458          |
|             |                  | ADV-3R | ATGTGGAACAGGCIGTIGACAG          |             |              |
| Boca virus  | Nested PCR       | VP-F1  | CGCCGTGGCTCCTGCTCT              | VP1/2       | 576          |
|             |                  | VP-R2  | TGTTCCGCATCAAAAGATGTG           |             |              |
|             |                  | VP-F2  | GGCTCCTGCTCTAGGAAATAAAGAG       |             |              |
|             |                  | VP-R2  | CCTGCTGTTAGGTCGTTGTTGTATGT      |             |              |

위해 Nested PCR를 시행하였다. Primer는 보카바이러스 1~4 형에 특이적인 VP1/2 유전자의 염기서열을 분석하기 위한 것으로, 1차 PCR primer로 VP-F1, VP-R2를, nested PCR primer로 VP-F2, VP-R2를 이용하여 다음과 같은 조건으로 실시하였다. 1차 PCR에서는 95℃ 35초, 58℃ 1분(각 cycle마다 0.5℃ 감소시킴), 72℃ 1분 10회, 95℃ 30초, 54℃ 45초, 72℃ 45초 30회, 72℃ 10분간 반응시켰으며, nested PCR에서는 1차 PCR 산물을 주형으로 하여 95℃ 35초, 60℃ 1분(각 cycle마다 0.5℃ 감소시킴), 72℃ 1분 10회, 95℃ 30초, 54℃ 45초, 72℃ 45초 30회, 72℃ 10분간 반응시켰다[5, 11]. 이 후 과정은 아데노바이러스 염기서열 분석과 동일하다.

**결과 및 고찰**

**호흡기바이러스 확인 및 검출 현황(8종)**

3년간 3,230명의 급성호흡기감염증환자에서 호흡기 검체를 채취하였고, 총 1,485건(46.0%)의 호흡기바이러스가 검출되었다. 라이노바이러스와 인플루엔자바이러스가 각각 482건(14.9%), 304건(9.4%)으로 가장 많이 검출되었으며, 아데노바이러스가 257건(8.0%), 파라인플루엔자바이러스가 152건(4.7%), 호흡기세포융합바이러스가 129건(4.0%), 코로나바이러스가 77건(2.4%), 보카바이러스가 68건(2.1%) 그리고 휴먼메타뉴모바이러스가 16건(0.5%)검출되었다(Table 2). 급성호흡기감염을 일으키는 주요인자로 라이노바이러스, 인플루엔자바이러스, 아데노바이러스라 볼 수 있으며 이는 기존 보고와도 일치한다 [9, 14].

**성별 검출 양상**

성별 검체접수 현황을 보면 남자 1,589명, 여자 1,641건으로 여자 검체가 52건 많았다(Fig. 1). 이 중 아데노바이러스가 검출된 환자는 남자 138명(8.6%), 여자 116명(7.1%)이었고, 보카

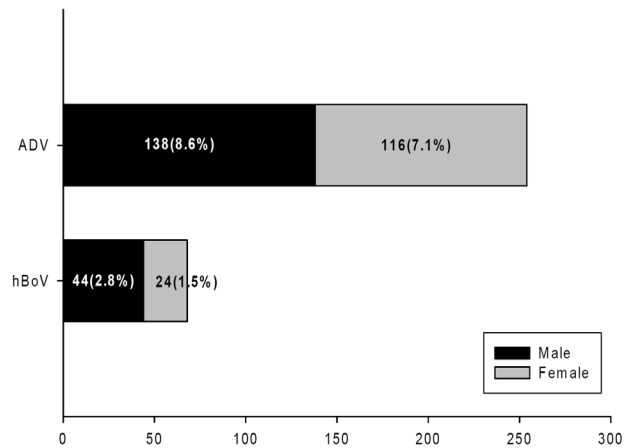


Fig. 1. The sexual difference of adenovirus and human bocavirus.

바이러스가 검출된 환자는 남자 44명(2.8%), 여자 24(1.5%)명으로 남자가 여자보다 아데노바이러스, 보카바이러스로 인한 호흡기감염증에 취약한 것으로 나타났으며, 통계적으로도 유의한 것으로 나타났다( $p < 0.05$ ).

**연령별 검출 양상**

연령별 분포 양상으로는 3,230건의 검체 중 1세 미만이 365건(11.3%), 1~5세가 1,381건(42.8%), 6~19세가 805건(24.9%), 20~49세가 468건(14.5%), 50~64세가 139건(4.3%), 65세 이상은 72건(2.2%)이었고, 바이러스 모두 1~5세 연령군에서 높은 검출률(62.7~74.4%)을 보였으며, 이는 6세 이하의 영유아에서 가장 발병률이 높다는 이전의 연구[15, 22]와도 일치하는 결과였다. 3년 동안의 추이를 살펴보면 아데노바이러스의 경우, 20~49세의 검출률이 줄어드는데 비해 상대적으로 1~5세의 검출률은 늘어나는 것을 확인할 수가 있었다. 보카바이러스의 경우에는 6~19세 이하 검출률이 줄어들었고 1세 미만의 검출률

Table 2. Detection status of respiratory viruses, 2011~2013

|                  | Total  | ADV   | hBoV  | PIV   | RSV   | IFV   | hCoV  | hRV    | hMPV  |
|------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| No. of detection | 1,485  | 257   | 68    | 152   | 129   | 304   | 77    | 482    | 16    |
| (%)              | (46.0) | (8.0) | (2.1) | (4.7) | (4.0) | (9.4) | (2.4) | (14.9) | (0.5) |

ADV: adenovirus, hBoV: human bocavirus, PIV: parainfluenza virus, RSV: respiratory syncial virus, IFV: influenza virus, hCoV: human coronavirus, hRV: human rhinovirus, hMPV: human metapneumovirus

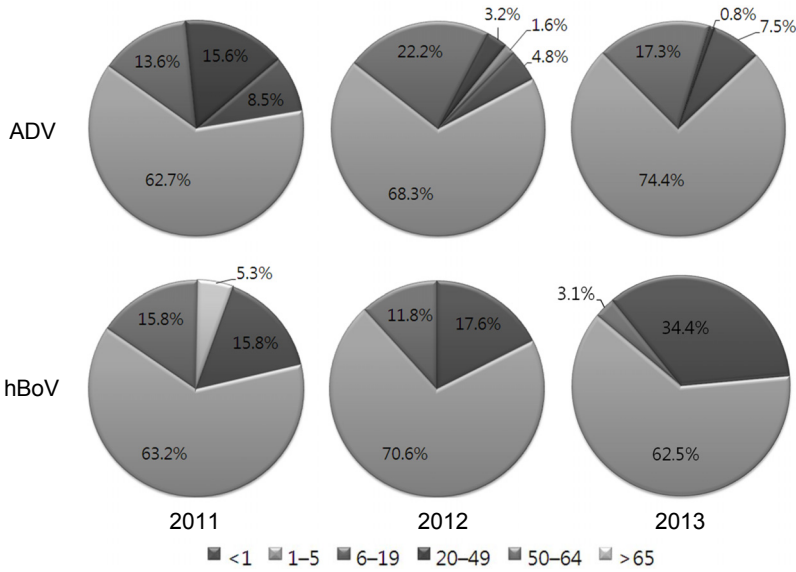


Fig. 2. Annual incidence of adenovirus and human bocavirus according to age.

이 늘어난 것으로 확인되었다(Fig. 2).

**월별 검출 양상**

아데노바이러스는 연중 검출되는 바이러스로 알려져 있는데 [13, 16] 본 연구에서도 모든 달에 걸쳐서 검출되었다(2011년 8월 제외). 2013년에는 2011, 2012년에 비해 검출률이 2배 정도 높았고 2011년에는 봄(3~6월), 2012년에는 가을(9~11월), 2013년에는 여름(6~8월)에 검출률이 높은 것으로 나타났으며, 여름철에 아데노바이러스 검출률이 높은 해는 아데노바이러스에 의한 급성호흡기감염증이 크게 유행함을 알 수 있었다 [14, 22](Fig. 3).

보카바이러스는 일반적으로 4월 초부터 발생이 증가하기 시작하여 여름철에 절정을 이루었다가 가을에 감소한 것으로 나타나 늦봄과 초여름에 중요한 호흡기바이러스 일 것이라고 사료된다. 국외의 연구결과를 보면, 연중 검출된다는 보고도 있고 [23], 10월부터 3월에 검출한다는 보고도 있어 나라별로 차이가 있다는 것을 알 수 있었다. 그리고 3년 동안 매년 검출률이 늘어났는데 1세 이하 연령층의 검출률의 변화와 관련이 있을 것이라 생각된다.

**바이러스별 임상특성**

아데노바이러스(n=257) 및 보카바이러스(n=68) 검출 환자

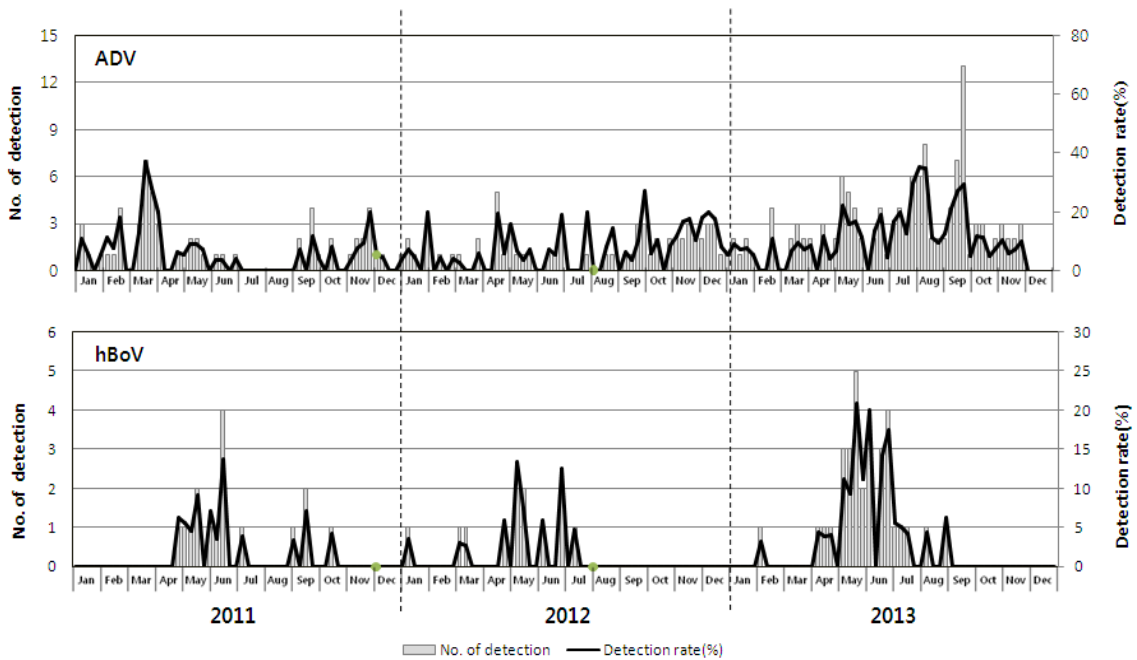


Fig. 3. Annual incidence of adenovirus and human bocavirus.

Table 3. The clinical feature of adenovirus and human bocavirus

|                                     | ADV (%)    | hBoV (%)  |
|-------------------------------------|------------|-----------|
| Fever ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) | 215(83.7)* | 56(43.4)  |
| Cough                               | 137(53.3)  | 50(38.8)  |
| Sore throat                         | 82(31.9)   | 16(12.4)  |
| Chill                               | 24( 9.3)   | 1( 0.8)   |
| Headache                            | 26(10.1)*  | 0( 0.0)   |
| Myalgia                             | 17( 6.6)   | 0( 0.0)   |
| Runny nose                          | 138(53.7)  | 46(35.7)  |
| Nasal obstruction                   | 49(19.1)   | 11( 8.5)  |
| Hoarseness                          | 8( 3.1)    | 2( 1.6)   |
| Wheezing                            | 5( 1.9)    | 16(12.4)* |
| Dyspnea                             | 1( 0.4)    | 1( 0.8)   |
| Sputum                              | 71(27.6)   | 31(24.0)  |
| Vomiting                            | 15( 5.8)   | 2( 1.6)   |
| Diarrhea                            | 2( 0.8)    | 1( 0.8)   |
| Anorexia                            | 12( 4.7)   | 4( 3.1)   |

\* $p < 0.001$

의 임상특성을 살펴본 결과(Table 3), 빈번하게 나타나는 임상 증상은 발열로 확인되었고 발열과 관련이 있다는 기존 보고와도 일치한다[9, 22]. 바이러스별 주요증상은 아데노바이러스의 경우 발열(83.7%), 콧물(53.7%), 기침(53.3%), 인후통(31.9%), 가래(27.6%)였고 기타증상으로는 눈곱, 결막충혈, 복통, 설사 등이 있었으며 통계적으로 유의한 증상으로는 발열, 두통으로 나타났다( $p < 0.001$ ). 보카바이러스는 발열(43.4%), 기침(38.8%), 콧물(35.7%), 가래(24.0%)였고 기타증상에 중이염이 있었으며 통계적으로 유의한 증상으로는 천명음으로 나타났다( $p < 0.001$ ).

**바이러스별 중복검출 양상**

급성호흡기감염증환자 3,230명 중 204명의 검체에서 아데노바이러스가 단독 검출되었고, 2개 이상의 바이러스가 확인된 중복검출은 53건(20.6%)이었다. 이 중 2개 바이러스가 검출된 것은 50건(19.5%), 3개 바이러스가 검출된 것은 3건(1.5%)이었다. 그리고 보카바이러스는 총 검출 건수 68건 중에 45건(66.2%)가 단독 검출이었고, 2개 바이러스가 확인된 중복검출

Table 4. Distribution of adenovirus and bocavirus Detected

| Type of infection | Virus      |      | No. of patients (%) | Virus       |      | No. of patients (%) |         |         |
|-------------------|------------|------|---------------------|-------------|------|---------------------|---------|---------|
| Single infection  | ADV (only) |      | 204(79.4)           | hBoV (only) |      | 45(66.2)            |         |         |
| Co-infection      | ADV        | hRV  | 33(12.8)            | hBoV        | hRV  | 8s(11.8)            |         |         |
|                   | ADV        | IFV  | 6( 2.3)             | hBoV        | PIV  | 5( 7.4)             |         |         |
|                   | ADV        | PIV  | 4( 1.5)             | hBoV        | ADV  | 2( 2.9)             |         |         |
|                   | ADV        | hBoV | 2( 0.8)             | hBoV        | hCoV | 2( 2.9)             |         |         |
|                   | ADV        | hMPV | 2( 0.8)             | hBoV        | RSV  | 1( 1.5)             |         |         |
|                   | ADV        | hCoV | 2( 0.8)             | hBoV        | hRV  | PIV                 | 2( 2.9) |         |
|                   | ADV        | RSV  | 1( 0.4)             | hBoV        | hRV  | ADV                 | 2( 2.9) |         |
|                   | ADV        | hRV  | RSV                 | 2( 0.8)     | hBoV | hRV                 | IFV     | 1( 1.5) |
|                   | ADV        | hRV  | hBoV                | 1( 0.4)     |      |                     |         |         |
|                   | Total      |      |                     | 257(100)    |      |                     | 68(100) |         |

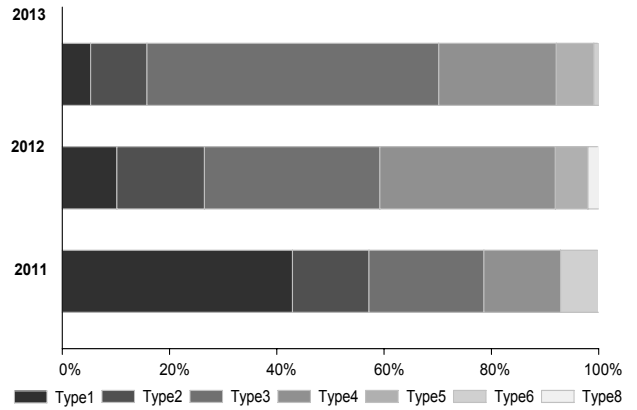


Fig. 4. The prevalence of adenovirus according to subtypes, 2011~2013.

은 18건(26.5%)이었으며, 3건(4.4%)은 3개 바이러스가 검출되었다(Table 4). 보카바이러스는 호흡기바이러스 중에 중복감염률이 호흡기검체에서는 최대 83%, 대변검체에서는 최대 100%로 높다고 보고되고 있는데[8] 본 연구결과에서는 중복감염이 33.8%로 나타났다.

**아데노바이러스 아형분석**

아데노바이러스 분리주 중 세포병변효과(cytopathic effect: CPE)를 보인 2011년 14건, 2012년 49건, 2013년 114건에 대하여 유전자분석을 통한 아형을 확인하였다. 확인된 아데노바이러스는 subgroup B에 속하는 3형, subgroup C에 속하는 1, 2, 5, 6형, subgroup D에 속하는 8형 그리고 subgroup E에 속하는 4형이었으며 이 중 2011년 14건 중 1형 6건, 3형 3건, 2형·4형이 각 2건, 6형 1건이었고 2012년 49건 중 3형·4형이 각 16건, 2형 8건, 1형 5건, 5형 3건, 8형 1건이었으며, 2013년 114건 중 3형 62건, 4형 25건, 2형 12건, 5형 8건, 1형 6건, 6형 1건이었다. 2011년은 아데노바이러스 1형이, 2012년은 3형과 4형이, 2013년에는 3형이 우점적으로 유행하였다(Fig. 4).

Subgroup B에 속하는 79주는 모두 아데노바이러스 3형으로 분석한 염기서열 부위가 기존에 보고된 분리주(accession

no. AF542129, KC747639)와 98~99%의 상동성을 보였고, subgroup C에 속하는 분리주 중 2형은 22주로 기존 분리주(accession no. AY224391)와 1형은 17주로 기존 분리주(accession no. AB43323, AB43327)와 5형은 11주로 기존 분리주(accession no. AF542121, KC747641)와 6형은 2주로 기존 분리주(accession no. KC747642)와 98~99%의 상동성을 보였다. subgroup E에 속하는 아데노바이러스 4형은 43주로 기존 분리주(accession no. KC747640)와 97~99%의 상동성을, subgroup D에 속하는 8형은 1주로 기존 분리주(accession no. KC747644)와 98%의 상동성을 보였다(Fig. 5).

2013년에는 아데노바이러스가 전국적으로 대유행을 하였는데 이는 3형의 유행으로 인해 유발된 것으로 보인다. 아형 분석결과와 Fig. 1과 비교해서 살펴보면, 2013년에 1~5세의 검출률은 상대적으로 늘어나고 20~49세의 검출률은 줄어든 것으로 보아 연령층에 따라 주 검출 아형이 있는 것으로 유추해볼 수 있었다. 그리고 연도별로 주요 유행 species가 subgroup C에서 subgroup B로 바뀌는 것을 볼 수 있었으며, 박등[22]이 보고한 연구결과에서 2008~2011년 분리한 아데노바이러스 유행 species도 같은 양상을 보인 것으로 나타나 최근 6년 동안은 3년 주기로 유행 species가 변화되었고 이로 인해 아데노바이러스 3형에 의해 대유행이 있었던 것으로 확인되었다.

아데노바이러스는 혈청형에 따라 감수성 있는 기관이 달라 유발되는 증상들이 여러 가지가 있는데 1, 2, 5형에 의한 감염은 흔히 풍토병으로 발생하며, 특히 4, 7형에 의한 감염은 신병

후련소에서 급성호흡기질환으로 발생되기도 한다[18]. 8, 18, 37형은 유행각막결막염을 40, 41형은 위장관염을 일으키는 것으로 알려져 있다. 보통 1~3, 5, 7형은 호흡기 질환을 일으키는 데[13] 이 중 3형과 7형은 1995년부터 1998년까지 국내에서 소아기 폐렴을 대유행시킨 원인 혈청형으로 인후염, 발열성 급성인두염 등의 심한 호흡기 증세를 일으키기도 한다[1, 3].

**보카바이러스 아형분석**

보카바이러스 분리주 중 보카바이러스로 확인된 2011년 19건, 2012년 17건, 2013년 32건 대하여 유전자분석을 통한 아형을 확인하였다. 모두 보카바이러스 1형으로 나타났다(Fig. 6). 2008년 서울지역에서 채취한 급성호흡기감염증 환자의 호흡기검체에서는 보카바이러스 1형은 전혀 검출되지 않고 2형만 검출되었다는 보고가 있기는 하나[7], 대부분의 연구에서는 호흡기 검체에서 확인되는 보카바이러스의 아형은 모두 보카바이러스 1형으로 보고하고 있었다[8, 17, 23]. 계통 분석상 염기서열의 변이는 11-322, 11-389, 11-704, 11-757를 제외하고 모두 기존 분리주(미국, 스페인, 중국, 일본 등에서 분리)와 91~100%의 상동성을 보였는데, 보카바이러스의 전형적인 비교주(2005년 스웨덴에서 분리)인 accession no. DQ000495와 DQ000496과도 비슷한 결과였다. 11-322, 11-389, 11-704, 11-757의 경우, 모두 2011년도 분리된 것으로 11-322는 미국의 분리주(accession no. JQ513506)와 88%의 상동성을 보였고 11-389, 11-704, 11-757은 일본의 분리주(accession no. JX434060, JX434077, JX944710)와 81~87%의 상동성을 보여 염기서열의

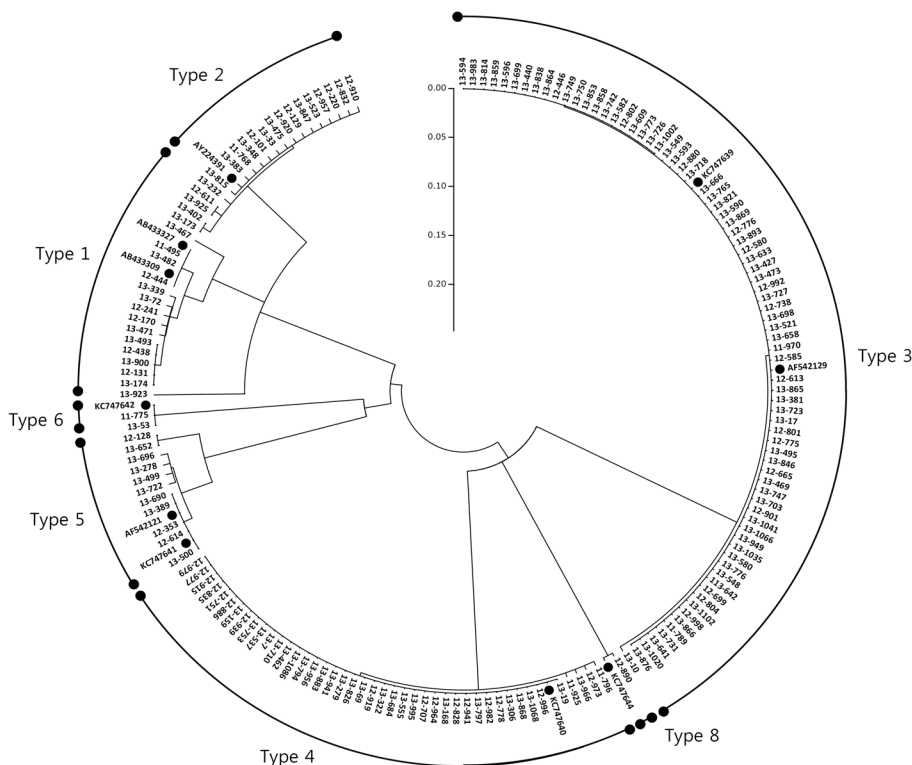


Fig. 5. Phylogenetic analysis of the hexon gene sequence in adenovirus.



8. Jartti, T., Hedman, K., Jartti, L., Ruuskanen, O., Allander, T. and Soderlund-Venrmo, M. 2012. Human bocavirus-the first 5 years. *Rev. Med. Virol.* **22**, 46-64.
9. Jung, H. M. 2013. The prevalence of the respiratory in the patients with acute respiratory infection, 2012. *PHWR.* **30**, 589-594.
10. Kapoor, A., Simmonds, P., Slikas, E., Linlin, Li., Bodhidatta, L., Sethabutr, O., Triki, H., Oderinde, B., Baba, M., Bukbuk, D., Besser, J., Barkus, J. and Delwart, E. 2010. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J. Infect. Dis.* **201**, 1633-1643.
11. Khamrin, P., Thongprachum, A., Shimizu, H., Okitsu, S., Mizuguchi, M., Hayakawa, S., Maneekarn, N. and Ushijima, H. 2012. Detection of Human Bocavirus 1 and 2 from children with acute gastroenteritis in Japan. *J. Med. Virol.* **84**, 901-905.
12. Kim, J. S., Lim, C. S., Kim, Y. K., Lee, K. N. and Lee, C. J. 2011. Human Bocavirus in patients with respiratory tract infection. *J. Clin. Microbiol.* **31**, 179-184.
13. Kim, Y. J., Hong, J. Y., Lee, H. J., Shin, S. H., Kim, Y. K., Inada, T., Hashido, M. and Piedra, P. A. 2003. Genome type analysis of adenovirus type 3 and 7 isolated during successive outbreaks of lower respiratory tract infections in children. *J. Clin. Microbiol.* **41**, 4594-4599.
14. Lee, H. K., Lee, M. J., Mun, S. K., Kim, W. H, Cho, H. G., Yoon, M. H., Lee, J. B. and Cheong, H. M. 2012. Serotype distribution of human respiratory adenovirus isolated in Gyeonggi Province. *J. Microbiol.* **3**, 175-179.
15. Lee, W. J. 2013. Genetic characterization of newly identified recombinant human adenovirus 11+34 by complete genome sequence. *PHWR.* **49**, 999-1005.
16. Lee, W. J., Kang, C., Chung, Y. S. and Kim, K. S. 2010. Molecular classification of human adenovirus type 7 isolated from acute respiratory disease outbreak (ARD) in Korea, 2005-2006. *Osong Pub. Hlth. Rsrch. Perspectives* **1**, 10-16.
17. Lim, J. D., Woo, S. I., Kwon, H. I., Baek, Y. H., Choi, Y. K. and Hahn, Y. S. 2010. Clinical characteristics of acute lower respiratory tract infections due to 13 respiratory viruses detected by multiplex PCR in children. *Kor. J. Pediatr.* **3**, 373-379.
18. Ludwig, S. L., Brundage, J. F., Kelley, P. W., Nang, R., Towle, C., Schnurr, D. P., Crawford-Miksza, L. and Gaydos, J. C. 1998. Prevalence of antibodies to adenovirus serotypes 4 and 7 among unimmunized US Army trainees: results of a retrospective nationwide seroprevalence survey. *J. Infect. Dis.* **178**, 1776-1778.
19. Mizuta, K., Abiko, C., Aoki, Y., Suto, A., Hoshina, H., Itagaki, T., Katsushima, N., Matsuzaki, Y., Hongo, S., Noda, M., Kimura, H. and Ootani, K. 2008. Analysis of Monthly Isolation of Respiratory Viruses from Children by Cell Culture Using a Microplate Method : a Two-Year Study from 2004 to 2005 in Yamagata, Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* **3**, 196-201.
20. National Institute of Health Korea. 2005. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Statutory Communicable Diseases. 3th. 913-920.
21. Organization Panamericana de la Salud. 1995. Nuevo programa de enfermedades no transmisibles de la OPS; el predominio mundial y regional de las enfermedades no transmisibles/New non-communicable diseases program at PAHO; the global and regional predominance of non-communicable diseases. *Bol. Epidemiol.* **16**, 6-8.
22. Park, Y. K., Kim, N. H., Park, S. H., Park, E. H., Hwang, S. J. and Jin, S. H. 2011. Isolated respiratory virus and clinical features analysis of acute respiratory illness in Busan. *The Annual Report of Busan Metropolitan City Institute of Health Environment* **1**, 16-26.
23. Weisbrich, B., Neske, F., Schubert, J., Tollmann, F., Blath, K., Blessing, K. and Kreth, H. W. 2006. Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infection. *BWC Infect. Dis.* **109**.

**초록 : 부산지역 호흡기감염증 환자로부터 분리한 아데노바이러스와 보카바이러스의 유행양상 분석**

황수정\* · 김남호 · 박동주 · 구평태 · 이미옥 · 진성현  
(부산광역시 보건환경연구원)

부산지역 급성호흡기감염증으로 내원한 환자에서 호흡기바이러스 검사를 시행하여 아데노바이러스 및 보카바이러스의 특징적인 임상증상 및 유행양상을 알아보고자 하였다. 3,230명의 환자에서 총 1,485건(46.0%)의 호흡기바이러스가 검출되었고 이 중 아데노바이러스 257건(8.0%), 보카바이러스 68건(2.1%)을 확인하였다. 성별 발생양상은 남자가 여자보다 아데노바이러스, 보카바이러스로 인한 호흡기감염증에 취약하였으며, 모두 1~5세 연령군에서 높은 검출률을 보여 영·유아의 주요 감염요인을 확인할 수 있었다. 주요 임상증상으로 아데노바이러스는 발열, 두통이 보카바이러스는 천명음이 통계적으로 유의하였다. 아형분석결과, 아데노바이러스는 1~6, 8형의 혈청형을 확인하였고 기존 분리주와 97% 이상의 상동성을 보였다. 연도별 유행 혈청형은 2011년 아데노바이러스 1형, 2012년 3형과 4형, 2013년에는 3형이 우점적으로 유행하였다. 아데노바이러스 3형의 경우, 대유행을 유발하는 아형으로 보인다. 보카바이러스는 모두 1형으로 나타났다.