

서울의 2008-2009년 가을, 겨울철에 유행한 소아의 하기도 호흡기 바이러스 병원체의 규명

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원 소아청소년과, 강남세브란스 소아청소년과*
이화여자대학교 의과대학 소아과학교실[†], 질병관리본부 인플루엔자팀[‡], 호흡기바이러스팀[§]

김기환 · 김지홍* · 김경효[†] · 강 춘[‡] · 김기순[§] · 정향민[§] · 김동수

Identification of Viral Pathogens for Lower Respiratory Tract Infection in Children at Seoul During Autumn and Winter Seasons of the Year of 2008-2009

Ki Hwan Kim, M.D., Ji Hong Kim, M.D.*, Kyung Hyo Kim, M.D., Ph.D.[†], Chun Kang, Ph.D.[‡]
Ki Soon Kim, Ph.D.[§], Hyang Min Chung, Ph.D.[§] and Dong Soo Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital; Kangnam Severance Hospital*
Ewha Womans University, College of Medicine[†]
Division of Influenza[‡] and Respiratory Viruses[§], Korea Centers for Disease Control and Prevention

Purpose : The Purposes of this study are to identify the circulating etiologic viruses of acute lower respiratory tract infection in children and to understand the relation with clinical diagnosis.

Methods : We obtained a total of 418 nasopharyngeal aspirates from children admitted for their acute lower respiratory tract infections at three tertiary hospitals in Seoul from September 2008 to March 2009. We performed multiplex RT-PCR to identify 14 etiologic viruses and analyzed their emerging patterns and clinical features.

Results : Average age of patients was 16.4 months old and the ratio of male to female was 1.36. Viruses were detected in 56.2% of a total of 418 samples. Respiratory syncytial virus (35%) was the most frequently detected and followed by human rhinovirus (22%), human bocavirus, adenovirus, human metapneumovirus, parainfluenza virus, influenza virus and human coronavirus. Co-infection reached 21.9 % of positive patients.

Conclusion : When we manage the patients with acute lower respiratory infectious diseases, we should remind the role of various viral pathogens, which might be circulating by seasons and by local areas. (Korean J Pediatr Infect Dis 2010;17: 49-55)

Key Words : Respiratory tract infections, Child, Viruses

서 론

급성 호흡기감염은 소아에서 가장 흔히 발생하는 질환의 하나로, 모세기관지염이나 폐렴과 같은 중증의 하기도

도감염증은 해당 연령군에서 종종 치명적인 합병증을 일으키며 주요한 사망원인이 될 수 있다. 소아에서 중증의 하기도감염증의 원인 병원체로는 폐구균을 비롯한 세균성 원인이 있을 수 있으며, 바이러스 중에서는 respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus (PIV), 그리고 influenza virus (IFV) 등이 잘 알려져 있다^{1, 2)}. 또한, human metapneumovirus (hMPV)와 human bocavirus (hBoV)와 같이 2000년대 이후 새롭게 밝혀진 바이러스가 호흡기 질환의 주요 병원체로 인식되고 있고³⁻⁵⁾, human rhinovirus (hRV)의 경우 상기

*이 연구는 2007년 하반기 질병관리본부 인플루엔자과, 호흡기바이러스과에서 발주한 용역과제를 통해 연구비를 지원받아서 수행하였음.
접수: 2010년 3월 26일, 1차 수정: 2010년 5월 9일
2차 수정: 2010년 5월 10일, 승인: 2010년 5월 10일
책임저자: 김동수, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2228-2050, Fax : 02)393-9118
E-mail : dskim6634@yuhs.ac

도 감염뿐만 아니라 하기도 감염 및 천식의 악화 인자로 역할이 재조명되고 있다⁶⁻⁸⁾. RSV는 대부분의 국가에서 소아에서 가장 흔하게 호흡기 감염을 일으키는 병원체이고, 지역별로 유행기간과 해에 따라 발생 시기의 차이를 보이고 있다⁹⁾. 이외에도 여러 바이러스는 매년 유행의 정도와 발생시기의 변화를 보이고 있기에¹⁰⁾, 연중 유행하는 소아의 호흡기 바이러스의 감염 현황을 파악하는 것은 지역별로 중요한 연구 주제가 되고 있다.

국내에서는 2000년에서 2005년까지 소아 호흡기 감염 환자에서 바이러스의 시기별 유행형태를 보고하였으며, 특히 hBoV, hMPV가 각각 10%, 5% 전후로 발견된 보고가 있었고¹¹⁾, 질병관리본부는 2007년부터 서울에서부터 5세 미만의 소아에서 하기도 호흡기 감염 환자에서 바이러스성 병원체에 대한 감시망 사업을 용역과제를 통해서 구축해왔다¹²⁾. 저자들은 이 감시망을 통해 2008년 9월 후반부터 2009년 3월까지 가을, 겨울철에 서울 지역 3개 병원에 입원이 필요한 호흡기 감염증을 보인 5세 미만의 환자에서 바이러스를 검출하여 분포를 확인하고 및 임상적 진단에 따른 바이러스 특징을 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2008년 9월 후반부터 2009년 3월까지 5세 미만의 소아 중 폐렴, 모세기관지염(천식성 기관지염 포함), 크룹, 급성 호흡곤란 증후군의 질환으로 입원한 환자를 대상으로 하였고, 세브란스병원, 강남세브란스병원, 이화여대 의과대학 부속병원(이대목동병원)의 소아청소년과에서 비인두 흡입을 통해 객담 검체를 확보하였다.

2. 대상 바이러스의 핵산 추출과 multiplex PCR/RT-PCR

채취된 검체는 바이러스 배지(viral transport media; VTM)를 이용하여 각 병원에서 세브란스병원으로 전달되었고, 검사 전까지 4°C에 보관하였다. 검체는 AllPrep

DNA/RNA Mini kitOR (Qiagen, USA)를 이용하여 핵산을 추출 하였다.

대상 병원체는 adenovirus (ADV), PIV 1형, 2형, 3형, RSV, IFV A/H1N1형, A/H3N2형, B형, human coronavirus (hCoV) 229E형, OC43형, hRV, human enterovirus (ENT), hBoV, hMPV로 Cosmo GENETECH 과 질병관리본부에서 개발한 One-step Multiplex PCR/RT-PCROR (Cosmo GENETECH, Seoul, South Korea)을 이용하였다¹²⁾.

결 과

1. 인구학적 특징

세브란스병원, 강남세브란스병원, 이대목동병원, 3개 병원에서 2008년 9월 후반부터 2009년 3월까지 하기도 감염으로 입원한 환자들 중에서 총 418명을 검체를 확보하여 분석하였다. 세브란스 병원에서 283명, 강남세브란스에서 64명, 이대목동병원에서 71명의 검체가 수집되었고, 이 환자들의 연령 평균값은 16.4개월이었고, 남녀의 비는 1.36대 1을 보였다. 병원별로는 세브란스 병원에서는 평균연령 19.7개월, 남녀비는 1.26대 1이었고, 강남세브란스병원에서는 10.2개월, 2.0대 1이었다. 이대목동병원은 평균 9.1개월로 연령이었으며, 남녀비는 1.3대 1이었다.

2. 바이러스 검출 결과

총 418 검체 중 232명(56.2%)의 환자에서 바이러스가 검출되었다. 전체 검체 중에서 RSV가 145건(35%) 검출되어 가장 많이 검출되었으며, 다음은 hRV로 93건(22%), 그 뒤로 HBoV 14건(3%), ADV 9건(2%), hMPV 9건(2%), PIV1 6건(1%), IFV A/H1N1 5건(1%), hCoV OC43 4건(1%), IFV A/H3N2 2건(1%), PIV2, PIV3가 1건씩이었다(Table 1). 한 환자에서 두 가지 이상의 바이러스가 검출된 경우는 54례로 양성 검체의 21.9%이었다.

Table 1. The Viruses Identified by Multiplex-PCR

	Case	%
ADV	9	3
RSV	145	52
hRV	93	34
ENT	0	0
HBoV	14	5
hMPV	9	3
IFV A/H1N1	5	2
IFV A/H3N2	2	1
IFV B	0	0
PIV1	6	2
PIV2	1	0
PIV3	1	0
hCoV 229E	0	0
hCoV OC43	4	1

Abbreviations : ADV, adenovirus; RSV, respiratory syncytial virus; hRV, human rhinovirus; PIV1, parainfluenza virus type1; hBoV, human bocavirus; hCoV, human coronavirus; hMPV, human metapneumovirus; PIV2, parainfluenza virus type2; PIV3, parainfluenza virus type3; IFV, influenza virus

10월에서 12월에는 주로 RSV, hRV가 대부분을 이루었으며, RSV는 11월에 가장 유행하였고, 12월부터 그 발현이 떨어졌다. 반면 hRV는 12월, 1월 발현이 떨어지는 추세를 보이다가 2월부터 다시 발현이 증가하였다. RSV와 hRV이외의 바이러스들은 2월 이후부터 그 발현 종류가 다양해지며 빈도가 높아지는 것을 관찰하였다 (Fig. 1).

3. 임상적 특징에 따른 바이러스 분포

검출된 바이러스들을 질환별로 분석하면, 모세기관지염에서는 RSV가 69건(41%)으로 가장 흔한 원인을 보였고, hRV는 39건(23%)으로 모세기관지염환자의 두번째 주요 원인 바이러스로 나타났다. 이외에도 hMPV (4건), hBoV (4건), IFV A/H1N1 (3건), PIV2 (2건), PIV3 (1건), hCoV OC43 (2건), ADV (1건)도 모세기관지염 환자에서 검출되었다. 폐렴을 가진 환자에서는 77건(34%)으로 RSV가 가장 많이 검출되었고, hRV가

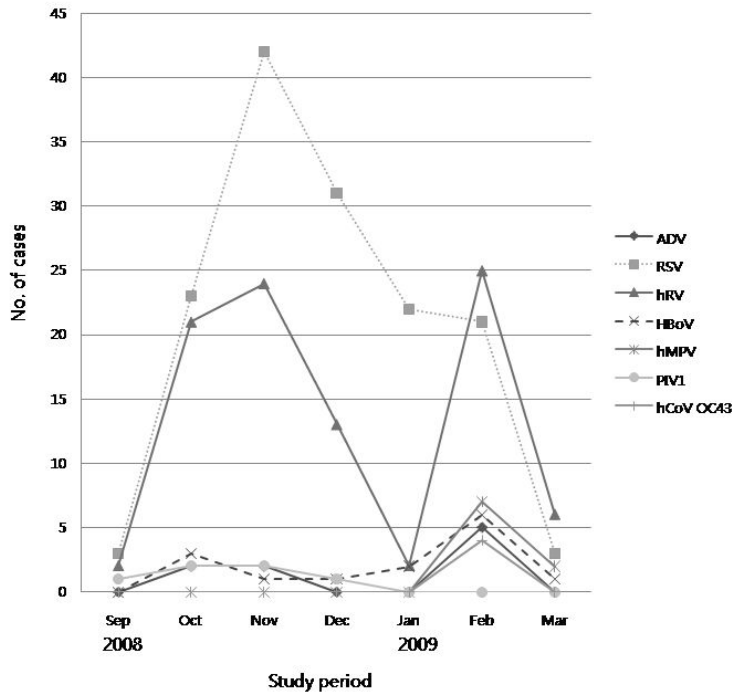


Fig. 1. The RSV had the peak at November of 2009 and the various viruses including hMPV and hBoV were circulating at February and March of 2009. Abbreviations : RSV, respiratory syncytial virus; hMPV, human metapneumovirus; hBoV, human bocavirus.

Table 2. The Distribution of Co-infection of Viruses by Clinical Diagnosis

	total	ARDS	Bronchiolitis	Pneumonia	Croup	Asthma
ADV+RSV	1				1	
ADV+RSV+hRV	2		1	1		
ADV+hRV	2			2		
ADV+hRV+PIV1	1				1	
ADV+hRV+hBoV	1				1	
RSV+hRV	35	2	19	25	6	1
RSV+hRV+hBoC	1		1			1
RSV+hBoV	5	0	1	3	0	1
RSV+hCoV OC43	1		1	1		
hRV+hBoV	1			1		
hRV+hMPV	1			1		
hRV+IFV A/H3N2	1				1	
hRV+PIV1	1		1			
hRV+PIV2	1		1	1		

Abbreviations : ARDS, acute respiratory distress syndrome; ADV, adenovirus; RSV, respiratory syncytial virus; hRV, human rhinovirus; PIV1, parainfluenza virus type1; hBoV, human bocavirus; hCoV, human coronavirus; hMPV, human metapneumovirus; PIV2, parainfluenza virus type2; PIV3, parainfluenza virus type3

48건(21%)으로 두번째 흔한 원인으로 분석되었다. 또한 ADV가 5건, HBoV가 9건으로 검출되었고, hMPV (6건), PIV1 (4건), IFV A/H1N1 (2건), IFV A/H1N3 (1건), hCoV OC43 (2건)이 검출되고 있었다. 크룹환자에서는 hRV가 7건(32%)으로 가장 많이 검출되었고, RSV (5건), ADV (3건), PIV1 (2건), hMPV (1건), HBoV (1건), hCoV OC43 (1건)으로 검출되었다. 천식환자에서도 hRV가 8건(50%), RSV 3건(19%)으로 많이 검출되고 있었다. 급성호흡곤란 증후군을 보였던 환자들 9명 중 바이러스가 검출된 4명에서 모두 RSV가 검출되었고, 2건에서는 hRV가 RSV와 함께 검출되었다.

동시감염의 경우는 총 54명이었고, 동시 감염된 경우 중 5명의 환자는 3가지 바이러스가 동시에 검출되었다 (Table 2). 이 중 급성호흡곤란 증후군을 보인 환자는 2명이었고 RSV와 hRV가 동시에 감염된 경우가 있었다.

4. 병원에 따른 바이러스 분포

가장 많은 검체가 모였던 세브란스병원에서 hRV, RSV 외에도 HBoV, hMPV, IFV 등의 바이러스가 검출되었고, 이대목동병원과 강남세브란스병원은 주로 RSV와 hRV가 대부분을 차지 하였다. 세 병원에서 병원별, 진단

별 바이러스의 분포는 그룹간에서 의미있는 차이는 없었으나, 세브란스병원에 비하여 RSV의 분포가 좀 더 많았던 이대목동병원에서 모세기관지염의 발생이 더 많이 관찰되었다(Fig. 2).

고 찰

소아의 호흡기 감염은 세균, 바이러스, 진균 등에 의해 발생되나, 세균과 바이러스가 대부분을 차지한다. 호흡기 감염을 일으키는 바이러스는 주로 RSV, PIV, IFV 등이며 hRV는 하기도보다는 상기도 감염을 일으키는 것으로 잘 알려져 있다. 최근에는 호흡기 감염의 원인으로 hBoV나 hMPV와 같은 바이러스가 호흡기 감염의 원인으로 밝혀지고 있다. 이 연구에서는 2007년 가을부터 2008년 봄사이에 서울 지역에서 소아에 감염을 일으킨 바이러스들을 확인할 수 있었다.

이 연구의 대상이 5세 미만이었다고 하더라도 환자의 연령이 평균 16.4개월로서 대개는 2세 미만의 환자이었으며, 이들은 폐렴과 모세기관지염을 가장 많이 보이고 있었다. 폐렴과 모세기관지염의 원인 바이러스로 RSV와 hRV가 가장 많이 검출되었다. 폐렴을 가진 환자들에서

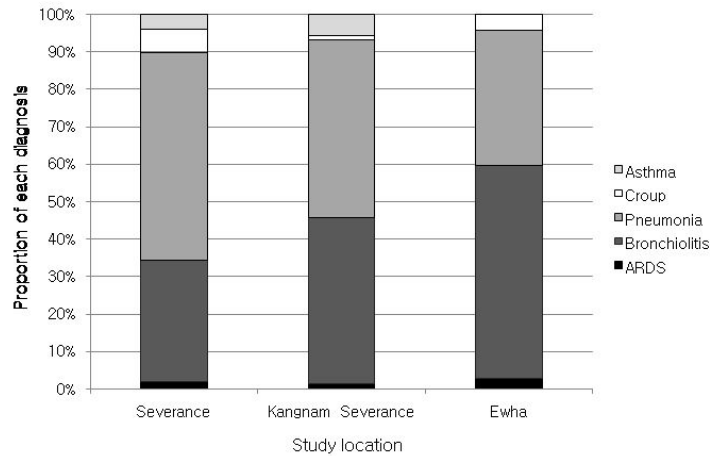


Fig. 2. The Ewha Mokdong hospital showed the highest portion of the patients with bronchiolitis. This might mean that the clinical features relate with the distribution of population of specific age and with circulation of some kinds of virus like respiratory syncytial virus.

77례(34%)가 RSV가 원인이었다. 또한 모세기관지염에서도 69건(41%)로 가장 흔한 원인바이러스로 나타났다. RSV는 소아에서 특히 영아의 입원 원인 중 중요한 원인으로 알려져 있고, 최근 문헌에서는 응급실을 방문하는 환자의 3배 이상이 일반 의원을 찾아 진료를 받고 있으며, 이런 외래환자들 중에서 RSV로 진단받게 되는 경우는 전체 실제 RSV 환자의 3%에 불과할 것으로 분석하였다¹³⁾. RSV 감염에 대한 치료도 특별한 것이 아직은 없는 실정이므로, RSV의 유행시기를 예측하고, 중증 감염의 위험성이 높은 인구의 예방과 조기대처는 RSV 감염증의 진료에 가장 중요한 부분이 된다. 이 연구에서 RSV의 발현은 가을부터 시작하여 11월에 정점을 이루면서 3월까지 감염 발생이 감소하였다. RSV는 흔히 가을에서 봄사이에 유행한다고 하며, 11월 전후해서 유행이 시작되는 것이 일반적이다. Choi 등¹¹⁾의 보고에서도 RSV가 매년 큰 변화는 없지만 9월에서 4월 사이에서 다양한 변화를 보이고 있었다. 현재 RSV 감염의 고위험군에게 예방요법으로 사용되는 palivizumab은 유행시기 직전부터 월 1회씩 5회 투여하는 것이 추천되고 있는데, RSV가 가지는 계절적 특징은 년도별로 지역별로 다르게 보고되고 있어서, palivizumab을 통해 예방을 고려하는 고위험군들에서는 매해 유행시기를 잘 파악하여 적절한

예방을 시작하는 것이 중요할 것이다^{9, 14)}.

hRV는 단가닥 RNA 바이러스로 상기도 감염증의 주된 원인 바이러스로 알려져 있었다. 대개 배양조건이 30도 전후에서 가장 잘 배양되어, 이전까지는 하기도에서는 잘 번식을 하지 못할 것으로 생각되었다. 그러나, 최근에는 hRV가 하기도 감염증의 원인으로도 주목받고 있고 특히 천식의 악화요인 중 하나로 많은 연구결과들이 보고되고 있다¹⁵⁻¹⁷⁾.

어린 영아에서 RSV, hRV는 모세기관지염의 67%를 차지하고 있었고, hRV는 초기 모세기관지염을 일으키면서, RSV와 같이 감염이 될 경우 그 임상 경과에 대해 연구된 바도 있다¹⁸⁾. 이번 연구에서 hRV는 폐렴의 21%의 원인으로, 모세기관지염의 23%의 원인으로 나타났다. 그리고, 천식 환자 중 50%에서 hRV가 검출이 되었다. 단순한 감기만을 일으키는 것으로 보이던 hRV가 중증하기도 감염의 흔한 원인이 된다는 최근 국내외 보고들과 일치하는 결과일 뿐더러 천식의 악화인자로서의 역할이 가질 가능성도 있을 것으로 보인다. 그러나, 검체 수집과정에서 hRV가 상기도에서 오염이 되었을 가능성도 배제할 수 없으며, 동시감염의 가장 많은 형태로 보고되고 있기 때문에, 환자의 증상에 직접 관여한 병원체로서의 역할이 어느 정도인지는 분명히 말하기는 어려운 점이

있다. 이런 부분은 앞으로 좀 더 연구되어야 할 부분이고, 환자가 가진 급성 질환의 원인 병원체로 확인하기 위한 진단적 방법으로 PCR의 적용이 옳은지에 대한 고찰과 검증이 뒤따라야 할 것이다.

hMPV는 2001년에 처음 동정되어 하기도 감염의 주요 원인으로 알려지게 되었고³⁾, RSV와 동시 감염되어 좀 더 심한 감염증을 일으키는 것으로 알려져 있었다¹⁹⁾. 주로 동절기에 유행하는 것으로 알려져 있고, 보통 자연 감염 발생은 2세 이전에는 55%, 5세에서 10세 사이에 100% 감염 되는 것으로 알려져 있다²⁰⁾. 중환자실 환자에서 발견 되는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 이 연구에서 hMPV가 모세기관지염, 폐렴, 크룹 등의 다양한 질환을 일으키는 것을 확인할 수 있었다.

hBoV역시 하기도 감염의 원인바이러스로 2005년에 처음으로 클론되었다⁴⁾. 주로 다른 바이러스와 동시감염 되는 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 이번 연구에서는 총 16경우가 발견되었고 그 중 8경우가 동시감염으로 보고되었다. HCoV의 경우는 2월 이후 5건이 보고되었다. 모세기관지염에서 2건, 폐렴에서 2건, 크룹에서 1건으로 여러 질환에 관련하고 있었다. HCoV의 경우는 SARS (severe acute respiratory syndrome)의 원인 바이러스로 밝혀질 만큼 중증 감염으로 이환될 위험이 큰 바이러스이다.

급성호흡기부전증후군으로 진행되었던 9례를 보면, 5례에서는 원인 바이러스가 확인되지 않았고, 4례에서 확인되었는데 모두 RSV가 나타나고 있었다. 그 중 2명의 경우에는 hRV가 동시에 검출되었다. 급성 하기도 감염의 원인 중에서 RSV가 치명적인 감염의 형태로 나타나는 경우는 많이 보고된 바가 있으며, Kaplan 등²¹⁾의 연구에서도 RSV는 소아 하기도 감염에서 가장 많은 원인으로 보고하였다.

이 연구는 수도권 지역 내 3병원으로부터 검체를 모을 수 있어서, 지역별 바이러스 분포를 비교할 수 있었다. 지역적으로 바이러스의 검출은 지역별 인구 분포와 연관성을 가졌다. 이대목동병원에서는 9.1개월, 강남세브란스병원은 10.2개월의 평균 연령을 보이듯이 모세기관지

염의 분포가 많았고, RSV의 검출이 신촌지역의 병원보다도 더 많은 비율로 보였다. 그러나, 이는 각 병원별로 수집된 검체수가 달라서 바이러스의 검출을 차이를 보이는 것으로 생각된다. 지역별로 호흡기 질환의 양상은 지역별 바이러스의 분포로 설명할 수도 있기 때문에, 향후 더 많은 호흡기 환자에 대한 검사를 통해서 전반적인 분포를 더 잘 설명할 수 있으리라 생각한다.

열과 기침 및 호흡곤란을 동반하는 하기도 감염의 치료는 그 병원체가 세균인지 바이러스냐에 따라 궁극적 치료가 달라질 수 있다. 1, 2차 병원을 비롯한 3차 병원에서 열성 호흡기 감염증을 보이는 소아의 치료를 위해 항생제를 사용하는 것은 일차적인 치료 수단이 될 수 있지만, 비세균성 감염증에서 경험적 항생제의 치료는 항생제 오남용의 흔한 원인이 된다. 항생제의 오남용을 막을 수 있을 뿐만 아니라, 바이러스들의 유행 시기에 대한 적절한 대처는 바이러스 감염의 고위험군 뿐만 아니라 위험인자가 없는 소아의 질병 예방과 적절한 치료의 기본이 될 수 있다. 향후 급성 호흡기 질환을 일으키는 바이러스에 대한 지역별, 시기별 발현의 변화에 대한 지속적인 감시가 필요할 것이다.

요 약

목적: 서울 지역의 급성 호흡기 감염의 원인이 되는 바이러스를 분석하고 임상적 특징과 비교, 분석하였다.

방법: 2008년 9월부터 2009년 3월까지 3개 대학병원에 입원한 5세 미만의 소아의 급성하기도감염환자에서 418개의 비인두흡입검체를 채취하여, 14종 바이러스를 multiplex PCR을 통한 진단하였다. 바이러스 양성 환자의 임상정보를 병원별, 시기별로 분석하였다.

결과: 418명이 분석되었고, 연령은 평균 16.4개월, 성별비는 1.36대 1이었다. 환자들 중 56.2%에서 바이러스 양성을 보였고, RSV (35%)가 가장 많이 검출된 바이러스였으며, 다음은 hRV (22%)였으며, HBoV, ADV, hMPV, PIV1, IFV, hCoV, PIV2, PIV3가 검출되었다. 양성검체 중 21.9%에서 동시감염이 있었다.

결론 : 바이러스의 지역별, 시기별 지속적인 감시가 필요하며, 급성호흡기질환을 보이는 소아의 진료에, 유행하는 바이러스의 특징을 고려해야 할 것이다.

References

- 1) Valero N, Larreal Y, Arocha F, Gotera J, Mavarez A, Bermudez J, et al. Viral etiology of acute respiratory infections. *Invest Clin* 2009;50:359-68.
- 2) Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701-7.
- 3) van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
- 4) 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 U S A* 2005;102:12891-6.
- 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) Gerna G, Piralla A, Rovida F, Rognoni V, Marchi A, Locatelli F, et al. Correlation of rhinovirus load in the respiratory tract and clinical symptoms in hospitalized immunocompetent and immunocompromised patients. *J Med Virol* 2009;81:1498-507.
- 7) Louie JK, Roy-Burman A, Guardia-Labar L, Boston EJ, Kiang D, Padilla T, et al. Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:337-9.
- 8) Renwick N, Schweiger B, Kapoor V, Liu Z, Villari J, Bullmann R, et al. A recently identified rhinovirus genotype is associated with severe respiratory-tract infection in children in Germany. *J Infect Dis* 2007;196:1754-60.
- 9) Wilfret DA, Baker BT, Palavecino E, Moran C, Benjamin DK, Jr. Epidemiology of respiratory syncytial virus in various regions within North Carolina during multiple seasons. *N C Med J* 2008;69:447-52.
- 10) Gerna G, Campanini G, Rovida F, Sarasini A, Lilleri D, Paolucci S, et al. Changing circulation rate of human metapneumovirus strains and types among hospitalized pediatric patients during three consecutive winter-spring seasons. *Brief report. Arch Virol* 2005;150:2365-75.
- 11) 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.
- 12) Chun JK, Lee JH, Kim HS, Cheong HM, Kim KS, Kang C, et al. Establishing a surveillance network for severe lower respiratory tract infections in Korean infants and young children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:841-4.
- 13) Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009;360:588-98.
- 14) Lee JT, Chang LY, Wang LC, Kao CL, Shao PL, Lu CY, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in northern Taiwan, 2001-2005 -- seasonality, clinical characteristics, and disease burden. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:293-301.
- 15) Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
- 16) Leigh R, Oyelusi W, Wiehler S, Koetzler R, Zaheer RS, Newton R, et al. Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1238-45.
- 17) Peltola V, Waris M, Osterback R, Susi P, Hyypia T, Ruuskanen O. Clinical effects of rhinovirus infections. *J Clin Virol* 2008;43:411-4.
- 18) Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A, Forget C, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PLoS One* 2009;4:e4596.
- 19) Paranhos-Baccala G, Komurian-Pradel F, Richard N, Vernet G, Lina B, Floret D. Mixed respiratory virus infections. *J Clin Virol* 2008;43:407-10.
- 20) Konig B, Konig W, Arnold R, Werchau H, Ihorst G, Forster J. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol* 2004;42:4632-5.
- 21) Kaplan NM, Dove W, Abd-Eldayem SA, Abu-Zeid AF, Shamooh HE, Hart CA. Molecular epidemiology and disease severity of respiratory syncytial virus in relation to other potential pathogens in children hospitalized with acute respiratory infection in Jordan. *J Med Virol* 2008;80:168-74.