

생후 90일 이하의 영아에서 호흡기 바이러스 검출과 관련된 위험인자

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

임연주 · 배이영 · 이정현 · 정대철

Risk Factors Associated with Respiratory Virus Detection in Infants Younger than 90 Days of Age

Yeun-Joo Eem, M.D., E Young Bae, M.D., Jung-Hyun Lee, M.D., Ph.D., and Dae-Chul Jeong, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: This study aimed at determining the detection rate of respiratory viruses and at investigating the risk factors associated with respiratory virus detection in young infants.

Methods: From September 2011 to August 2012, nasopharyngeal swabs were obtained from 227 infants aged ≤ 90 days with suspected infectious diseases, including sepsis. We performed a retrospective analysis of their clinical characteristics. The prevalence of respiratory viruses in their nasopharyngeal swabs was assayed by real-time polymerase chain reaction (real-time PCR).

Results: In total, 157 (69.2%) infants had more than one of the following respiratory viruses: respiratory syncytial virus ($n=75$), rhinovirus ($n=42$), influenza virus ($n=18$), parainfluenza virus ($n=15$), human metapneumovirus ($n=9$), coronavirus ($n=9$), adenovirus ($n=4$), and bocavirus ($n=3$). During the same period, bacterial infections were confirmed in 24 infants (10.6%). The detection of respiratory viruses was significantly associated with the presence of cough, a family history of respiratory illness, and a seasonal preference (fall/winter). Using logistic regression analysis, these 3 variables were also identified as significant risk factors. During fall and winter, detection of respiratory viruses was significantly higher in infants who did not have a bacterial infection.

Conclusion: Respiratory virus is an important pathogen in young infants admitted to a hospital, who are suspected with infectious diseases. Detection of respiratory viruses in young infants was associated with seasonality (fall/winter), presence of respiratory symptoms and a family history of respiratory illness.

Key Words : Infants, Nasopharynx, Virus disease, Respiratory tract infections, Real-time polymerase chain reaction

서 론

어린 영아는 다른 연령군보다 세균감염에 취약하고 세균성 감염과 급성 호흡기 감염을 포함한 비특이적 바이러스

스 질환을 임상양상만으로 구분하는 것이 어렵기 때문에 감염이 의심되면 병원에 입원해서 항생제 치료를 받는 경우가 빈번하다. 그러나 어린 영아일지라도 대부분의 감염이 세균이 아닌 바이러스로 인해 발생하므로 이러한 치료 전략은 불필요한 항생제 사용과 과도한 의료비 지출로 이어지게 된다.

Influenza virus, respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus, adenovirus 등과 같은 주요 호흡기 바이러스는 영유아 및 소아에서 상기도 감염, 크루프, 모

접수 : 2013년 9월 11일, 수정 : 2013년 10월 23일

승인 : 2013년 10월 23일

책임저자: 이정현, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 031)249-8128, Fax: 031)257-9111

E-mail: ljhpmed@catholic.ac.kr

세기관지염, 폐렴을 일으키며 때때로 사망까지 이르게 하는 중증 하기도 감염을 초래하기도 한다. 최근 연구에서는 RSV 감염 시 입원과 연관된 위험 인자로 생후 2세 미만의 나이(특히, 생후 6개월 미만)와 미숙아를 보고하였다¹⁾. 또한 14개 호흡기 바이러스를 대상으로 한 분자생물학적 연구에서 입원 환자의 평균 연령이 외래 환자보다 낮았다고 발표하였는데 호흡기 질환의 중증도가 환자의 연령과 연관이 있음을 시사한다고 할 수 있다²⁾.

실시간 중합효소연쇄반응(Real-time polymerase chain reaction, real-time PCR) 검사는 바이러스 배양 검사를 대신해서 환자의 검체로부터 다양한 호흡기 바이러스를 확인 가능하게 했는데 배양 검사에 비해 신속히 결과를 얻을 수 있고 배양 배지를 위한 특별한 설비와 오랜 기간 숙련된 전문 인력이 없이도 임상 진료에 이용할 수 있다는 장점이 있다^{2, 3)}. 또한 소아 환자를 대상으로 한 여러 연구에서 real-time PCR이 환자 관리, 재원일수 감소 및 항생제의 적절한 사용에 도움이 된다고 보고하였다⁴⁻⁶⁾. 그러나 생후 90일 이하 영아에서 호흡기 바이러스 real-time PCR과 관련된 연구는 제한적이었다.

이에 본 연구에서는 폐혈증을 포함한 급성 감염성 질환이 의심되는 생후 90일 이하의 입원 환자에서 real-time PCR 검사를 통해 호흡기 바이러스의 검출 빈도를 조사하고 임상적으로 바이러스 검출과 연관된 위험 인자를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2011년 9월부터 2012년 8월까지 가톨릭대학교 성빈센트병원 소아청소년과에 입원한 생후 90일 이하의 영아 중에서 폐혈증을 포함한 감염성 질환이 의심된 환자는 374명이었다. 과거에 세균 또는 바이러스성 호흡기 질환으로 외래 또는 입원 치료를 받은 경험이 있거나 입원 48시간 이후에 비인두 검체를 채취한 환자 혹은 비인두 검체를 채취하지 못한 경우는 제외시키고 277명을 대상자

로 결정하였다. 본 연구는 성빈센트병원 임상연구 심사위원회 의 승인을 받고 시행하였다(VC12PISI0049).

2. 연구 대상자에 대한 자료 수집

연구 대상자의 전자의무기록을 후향적으로 분석하여 환자의 인구 통계적 특성, 가족력(형제를 포함한 가족 중에 호흡기 감염 증상 동반 유무), 수유 종류(분유, 모유 또는 혼합 수유), 입원 전 최고 체온, 38°C 이상의 발열 여부, 총 발열 시간, 기타 임상증상(기침, 콧물, 청색증, 무호흡, 구토, 설사, 섭취량 저하, 보챔, 끄끙거림, 활동의 감소, 발진, 발작의 유무), 신체 활력 징후(수축기 및 이완기 혈압, 맥박, 호흡수), 항생제 사용 여부(3세대 cephalosporin), 총 재원일수, 검사실 검사 결과를 조사하였다. 환자의 체액에서 세균이 분리되거나 PCR 양성인 경우에는 세균성 감염으로 진단하였고 그 외는 진찰 소견과 혈액학적 검사 결과를 통해서 임상적 진단명을 결정하였다.

3. 비인두 검체 채취 및 바이러스 검출

374명 중 277명에서 입원 후 48시간 이내에 flocked swab을 이용해서 비인두 검체를 채취하였고 각 환자에서 나온 첫 번째 검체만 분석하였다. 검사는 소아청소년과 병동에 근무하는 담당 의사가 시행하였으며 검체는 채취 후 즉시 검사실로 이송하였다. 핵산을 추출하기 위해서 VacEZor (TAIGEN Bioscience Corporation, Taipei, Taiwan)를 사용하였고 AdvanSure RV real-time PCR kit (LG Life Sciences, Korea)를 이용하여 RSV A, B, rhinovirus (RV) A/B/C, influenza virus A, B, parainfluenza virus 1, 2, 3, human metapneumovirus, coronavirus 229E, OC43, NL63, adenovirus, bocavirus를 확인하였다. 임상적 특징과 viral load 간의 연관성을 조사하고자 cycle threshold (Ct) 값을 구하였다.

4. 통계

연속형 변수에는 평균 또는 중앙값을 사용하였으며 범주형 변수는 백분율로 계산하였다. Real-time PCR을 통한 호흡기 바이러스의 검출과 연관된 인자를 확인하기 위

하여 단변량 분석을 시행하였다. SPSS software, version 13.0을 사용하였으며 환자의 역학적 및 임상적 특성 중 연속형 변수는 Student's t-test 또는 Mann-Whitney U test를 통해 비교하였고 범주형 변수는 chi-square 또는 Fisher's exact test을 사용하였다. 단변량 분석에서 유의한 결과를 보인 임상적 인자들로 로지스틱 회귀 분석을 하여 odds ratio (OR)와 95% confidence interval (95% CI)을 구하였다. 각 통계 분석에서의 유의 수준은 $P < 0.05$ 로 정하였다.

결 과

전체 환자(n=277)의 나이 중앙값은 생후 55일이었고 남아는 55.5%였다. 이 중 40명은 생후 1-30일, 91명은 생후 31-60일, 96명은 생후 61-90일이었다. 재원 일수(중앙값)는 5일이었다. 입원 당시 진단명은 주로 패혈증의증과 급성 호흡기 감염이었고 퇴원 시에는 197명(86.8%)이 급성 상기도 또는 하기도 감염과 비특이적 바이러스 질환으로 분류되었고 24명(10.6%)은 세균 감염으로 진단받았다. 항생제를 정맥 주사한 경우는 153명(67.4%)이었으며, 이 중 32명(14.1%)은 3세대 cephalosporin을 사용하였다.

총 227명 중 157명(69.2%)의 영아에서 한 가지 이상

의 호흡기 바이러스가 검출되었다. 호흡기 바이러스의 빈도는 RSV (n=75), RV (n=42), influenza virus (n=18), parainfluenza virus (n=15), human metapneumovirus (n=9), coronavirus (n=9), adenovirus (n=4), bocavirus (n=3) 순이었다. 또한 20명(12.7%)의 영아에서 한 가지 이상의 바이러스가 공존(co-exist)하고 있는 것으로 나타났다. 가장 흔한 호흡기 바이러스의 공존 형태는 RV와 RSV이었으며 7명(35%)에서 확인되었다.

1. 호흡기 바이러스의 검출과 관련된 단변량 분석

바이러스의 검출 빈도와 세 연령군(생후 0-30일, 31-60일, 61-90일)간의 관련을 보고자 분석하였는데 RSV는 연령이 증가할수록 검출률이 높았다($P=0.028$). Influenza virus는 생후 60일 이후에 빈도가 높았다. 그러나 RV를 포함한 다른 호흡기 바이러스의 검출률은 연령에 따른 차이를 보이지 않았다.

총 227명 중 미숙아는 20명, 저출생체중아는 12명이었고 바이러스 검출률에서 통계적인 관련성을 보이지 않았다.

Fig. 1은 월별로 검출된 호흡기 바이러스의 분포를 나타내고 있는데 어린 영아에서 호흡기 바이러스 검출률은 계절적 차이가 있어서 가을과 겨울이 봄과 여름에 비해

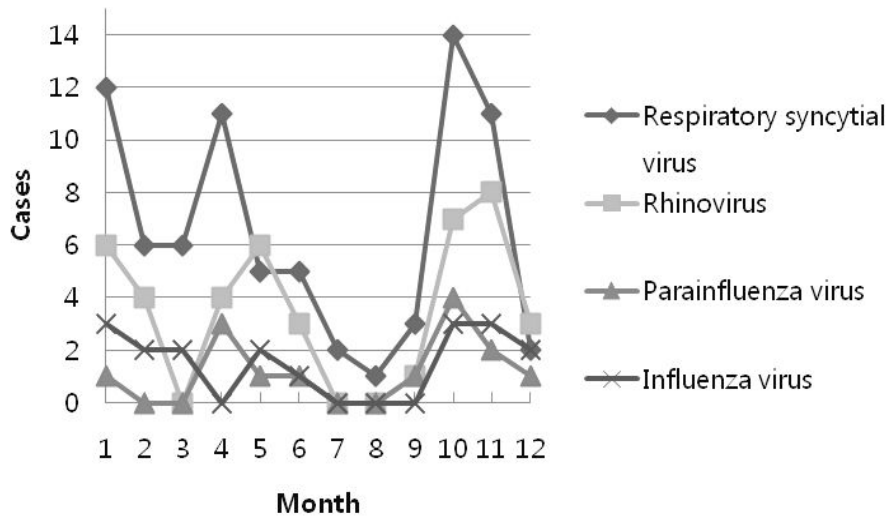


Fig. 1. Monthly distribution of common respiratory virus detection cases.

높았다($P \leq 0.001$). RV는 8월과 12월을 제외하고 균등하게 분포되었으며, parainfluenza virus는 봄과 여름에 검출되었고, RSV는 9월과 3월 사이, influenza virus는 1월과 5월 사이, human metapneumovirus는 2월과 5월 사이에 주로 검출되었다. Adenovirus는 2월, 6월 및 11월에 산발적으로 검출되었다. 이러한 계절적 분포는 같은 기간 동안 질병관리본부의 급성 호흡기 바이러스 감시체계를 통해 얻은 주별 발생정보와 그 패턴이 유사하였다.

환자의 임상증상 중 기침과 콧물은 바이러스 검출과 유의하게 연관이 있었으며($P \leq 0.001$) 보챔($P=0.009$), 끄끙거림($P=0.012$), 활동 감소($P=0.038$)는 반대로 유의하게 낮았다. 38°C 이상의 발열이 있었던 영아는 바이러스가 검출되지 않는 경우가 유의하게 많았고 총 발열 시간도 real-time PCR 음성군이 45.8시간, 양성군이 30.3시간으로 양성군에서 짧았다($P=0.013$) (Table 1). RV와 RSV가 각각 단독으로 검출된 환자들을 비교했을 때 RV 양성인 환자가 음성군에 비해 발열이 유의하게 많았고 RSV 양성 환자는 기침과 콧물이 흔했다.

활력 징후와 재원 기간은 호흡기 바이러스의 검출과 연관이 없었으며 분유, 모유 또는 혼합 수유 등의 수유 방법도 영향을 주지 않았다. 환자와 함께 거주하는 형제의 유무는 호흡기 바이러스의 검출과 연관이 없었으나 호흡기 증상을 가진 가족의 여부는 유의한 위험인자였다($P=0.005$). Real-time PCR 양성군은 3세대 cephalosporin의 사용률이 유의하게 낮았다($P \leq 0.001$).

Ct 값의 cut-off을 임의로 설정하고 viral load의 임상적 의미를 조사하였는데 Ct 값이 낮은 영아($\text{Ct} < 13$; $n=88$)에서 기침($P=0.048$) 등의 호흡기 증상과 가족력이 유의하게 많았다($P=0.044$). 환자의 나이, 재원기간, 출생 체중, 활력 징후, 발열의 유무, 총 발열 시간, 검사실 결과는 Ct 값과 연관이 없었으나 RSV 양성 환자로 국한해서 다시 분석하였을 때 낮은 Ct 값($\text{Ct} < 13$)을 가진 환자의 재원일수가 유의하게 길었다($P=0.022$).

세균성 감염으로 진단받은 24명의 환자는 백일해($n=9$), 요로감염($n=13$), 세균성 수막염($n=1$), 항문 주위 농양($n=1$)이 있었다. 24명 중 real-time PCR 양성 환

Table 1. Univariate Analysis for Risk Factors Related to the Positivity of Respiratory Viruses

	Real-time PCR -positive* (n=157)	Real-time PCR -negative† (n=70)	P value
Age (d)	57 (5-90)	52 (6-90)	NS
Birth weight (kg)	3.1 (1.4-3.4)	3.1 (2.1-4.4)	NS
Clinical manifestations			
Cough	123 (78.3)	19 (27.1)	≤ 0.001
Nasal symptoms	109 (69.4)	10 (14.3)	≤ 0.001
Fever ($> 38^{\circ}\text{C}$)	91 (58)	58 (82.9)	≤ 0.001
Fever duration (hr)	30.3 (0.1-60.5)	45.8 (6.7-84.9)	0.013
Moaning	13 (8.3)	14 (20)	0.012
Lethargy	19 (12.1)	16 (22.9)	0.038
Irritability	22 (14)	20 (28.6)	0.009
Family history with respiratory illness	75 (47.8)	19 (27.1)	0.005
Season (fall/winter)	145 (92.4)	47 (67.1)	≤ 0.001
The presence of bacterial infection	13 (8.3)	11 (15.7)	NS
Bacterial infection excluding pertussis	6 (3.8)	9 (12.9)	0.011
The use of antibiotics	94 (59.9)	59 (84.3)	≤ 0.001
Hospitalization duration (d)	6 (2-9)	6 (3-9)	NS

Values are presented as number (%) or median (range).

Abbreviation: PCR, polymerase chain reaction.

*Real-time PCR-positive is defined as the presence of more than one of the respiratory viruses on the assay.

†Real-time PCR-negative is defined as the absence of the respiratory viruses on the assay.

자는 13명으로 이 중 10명(76.9%)이 호흡기 증상을 보였고 real-time PCR 음성 환자에서는 4명(36.4%)이 호흡기 증상이 있어서 세균성 감염 환자에서도 호흡기 증상과 바이러스 검출 간의 유의한 관계를 확인할 수 있었다($P=0.045$). 또한 가을/겨울철에는 세균성 감염 환자보다 그렇지 않은 환자들에서 호흡기 바이러스 검출이 유의하게 많았다(58.8% vs. 80.6%, $P=0.041$).

2. 호흡기 바이러스 검출과 관련된 로지스틱 회귀 분석

가을/겨울 발생($P=0.029$; OR=2.698; 95% CI=1.106-6.580), 호흡기 증상의 가족력($P=0.039$; OR=2.136; 95% CI=1.038-4.396), 기침 유무($P\leq 0.001$; OR=5.144; 95% CI=2.496-10.602)는 다변량 분석에서도 유의하였다(Table 2).

고 찰

본 연구는 단일 기관에 입원한 생후 90일 이하의 영아에서 분자생물학적 방법으로 호흡기 바이러스를 조사하고 임상적 특징과 바이러스 검출 간의 연관인자를 확인하였다. 호흡기 바이러스 역학에 대해 보고한 연구는 호흡기 감염이 성인보다 소아에서 더 빈번하게 발생한다고 하였으며⁷⁾, 특히 5세 미만 영유아는 RSV감염이 나이와 상관 관계를 보인다고 하였다¹⁾. 생후 90일 이하의 어린 영아만을 대상으로 한 본 연구에서 전체 호흡기 바이러스의 검출과 환자 나이 간의 유의한 차이를 밝히지 못했으나 RSV 양성 환자로 국한했을 때에는 나이가 증가할수록 검출률이 높았다.

검출된 호흡기 바이러스는 RSV, RV, influenza virus 순이었으며 약 10%의 환자에서 한 가지 이상의 호흡기 바이러스가 공존하는 것을 확인하였고 RV와 RSV가 가장 많았다. 이전 연구 결과와 비교했을 때 그 비율이 낮았는데⁸⁾ 본 연구가 생후 90일 이하의 어린 영아에 국한되어 진행되었기 때문으로 생각된다. 호흡기 바이러스의 공존은 질병의 중증도, 입원기간의 연장, 기침의 유무, 호흡수에 영향을 미치지 않았는데 Aberle 등⁹⁾도 RSV와 RV 감염의 공존이 질환의 중증도에 영향을 주지 않는다고 발표했다.

어린 영아에서 호흡기 바이러스로 인한 상기도 감염은 종종 발열, 무기력, 수유 부진을 나타내고 이로 인해 질병의 초기에는 세균성 감염과의 감별이 어렵다⁸⁾. 최근 미국 아에서 콧물 이외에도 빈호흡, 무호흡, 저체온을 포함해서 호흡 보조 치료가 필요할 정도의 심한 호흡곤란 증상과 RV 감염이 연관있다는 발표가 있었으며¹⁰⁾ 본 연구에서는 RV 양성인 환자가 음성군에 비해 발열이 있는 경우가 많았고 RSV 양성 환자는 발열보다 기침과 콧물이 많았다. 호흡기 바이러스의 검출은 계절에 따른 차이가 있었는데 본 연구의 환자들에서 가장 많이 검출된 RSV로 인해 가을/겨울철에 주로 발생하였다. 또한 RV와 RSV 공존도 모두 가을/겨울철에 발견되었다.

본 연구에서 모유 수유 여부는 호흡기 바이러스 검출과 유의한 관계를 보이지 않았는데 이것은 모유 내 면역글로불린 G의 보호효과를 보여준 다른 연구와 상반되는 결과였다¹¹⁾. 본 연구는 후향적으로 의무기록을 통해 조사한 연구이고 단일 기관에서 1년이라는 비교적 짧은 기간 동안 수집한 자료를 분석한 것이어서 널리 알려진 모유의 감염

Table 2. Logistic Regression Analysis for Risk Factors Related to the Positivity of Respiratory Viruses

	Real-time PCR -positive* (n=157)	Real-time PCR -negative† (n=70)	P value	OR	95% CI
Respiratory symptoms	123 (78.3)	19 (27.1)	≤ 0.001	5.14	2.50-10.60
Family history of respiratory illness	75 (47.8)	19 (27.1)	0.039	2.14	1.04-4.40
Season (fall/winter)	145 (92.4)	47 (67.1)	0.029	2.70	1.11-6.58

Values are presented as number (%).

Abbreviation: PCR, polymerase chain reaction; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

*Real-time PCR-positive is defined as the presence of more than one of the respiratory viruses on the assay.

†Real-time PCR-negative is defined as the absence of the respiratory viruses on the assay.

방어 효과를 입증하지 못했을 것으로 생각한다. 미숙이나 저체중아에서 만삭아나 정상 체중아에 비해 바이러스 검출이 유의하게 많지 않았는데 미숙아의 표본 크기가 작았다는 점과 RSV 수동면역의 효과로 인해 입원을 고려해야 할 정도의 호흡기 질환을 가진 미숙아 환자들이 드물었던 것으로 생각된다. 또한 두 군 간에서 3세대 cephalosporin 사용률의 차이는 real-time PCR 음성 환자에서 발열, 끄끙거림 및 활동의 감소가 유의하게 높았고 PCR 양성 환자는 발열보다 호흡기 증상이 나타나는 경우가 많았다는 점과 PCR 결과에 맞춰 세균성 감염을 배제할 수 있었기 때문으로 생각된다.

한편 real-time PCR 양성 결과가 직접적으로 급성 호흡기 바이러스 감염을 의미한다고 볼 수 없는 경우가 있다. 무증상이거나 회복기에 바이러스량이 감소된 경우에도 real-time PCR 검사에서 양성으로 나올 수 있기 때문인데 최근 연구에서는 Ct 값을 이용해서 real-time PCR의 이런 한계를 극복할 수 있다는 결과가 발표되었다. Jansen 등¹²⁾은 미생물 핵산의 유무와 임상질환 사이의 인과 관계를 규명하였으며 진단적 해석을 위하여 특정 바이러스에서 Ct 값의 cut-off를 정의하였고 다른 연구에서는 신생아 집중치료실에 입원한 신생아에서 호흡기 바이러스 Ct 값과 질환의 중증도 사이에 연관이 있었다고 보고하였다¹³⁾.

본 연구는 전산으로 확인 가능한 의무기록을 분석하면서 일부 조사 항목에서 결측치가 있었다는 것 이외에도 채취자 간 채취 방법의 차이로 인해 바이러스 검출의 오차가 개입되었을 여지가 있다. 그러나 가을/겨울철에 호흡기 증상이나 호흡기 질환의 가족력을 가진 환자의 호흡기 바이러스 검출률이 유의하게 높았다는 점은 임상 진료시 어린 영아의 치료전략을 세우는데 도움이 될 것으로 생각한다.

요 약

목적: 임상적으로 중증 세균성 감염과 바이러스성 질환의 감별이 어려운 어린 영아에서 호흡기 바이러스를 검출

하고 이것과 연관된 임상적 위험인자를 분석하였다.

방법: 2011년 9월부터 2012년 8월까지 생후 90일 이하 영아 중 패혈증을 포함한 감염성 질환이 의심된 227명을 대상으로 비인두 검체를 채취하였으며 임상적 특성에 대한 후향적 연구를 시행하였다. 채취한 검체 내 호흡기 바이러스의 검출은 real-time PCR 검사를 통해 측정되었다.

결과: 총 157명(69.2%)의 영아에서 한 가지 이상의 호흡기 바이러스가 검출되었다. 빈도는 RSV (75명), RV (42명), influenza virus (18명), parainfluenza virus (15명), human metapneumovirus (9명), coronavirus (9명), adenovirus (4명), bocavirus (3명) 순이었다. 이 중 24명(10.6%)에서 세균성 감염을 진단하였다. 기침, 호흡기 질환의 가족력이 있는 경우 혹은 가을/겨울철에 호흡기 바이러스가 의미있게 높은 빈도로 검출되었으며 로지스틱 회귀분석에서도 같은 경향을 확인하였다. 가을과 겨울에는 세균성 감염 환자보다 그렇지 않은 환자에서 호흡기 바이러스 검출이 유의하게 많은 것을 알 수 있었다.

결론: 호흡기 바이러스는 감염성 질환이 의심되어 입원한 어린 영아의 중요한 병원체이며 그 검출률은 호흡기 증상, 가을/겨울철 발생, 호흡기 증상의 가족력이 있는 환자에서 유의하게 높았다.

References

- 1) 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.
- 2) 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: 1498-1504.
- 3) van de Pol AC, Wolfs TF, Jansen NJ, van Loon AM, Rossen JW. Diagnostic value of real-time polymerase chain reaction to detect viruses in young children admitted

- to the paediatric intensive care unit with lower respiratory tract infection. *Crit Care* 2006;10:R61.
- 4) Ehlken B, Ihorst G, Lippert B, Rohwedder A, Petersen G, Schumacher M, et al. Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany. *Eur J Pediatr* 2005;164:607-15.
 - 5) Brozanski BS, Jones JG, Krohn MJ, Jordan JA. Use of polymerase chain reaction as a diagnostic tool for neonatal sepsis can result in a decrease in use of antibiotics and total neonatal intensive care unit length of stay. *J Perinatol* 2006;26:688-92.
 - 6) Wishaupt JO, Russcher A, Smeets LC, Versteegh FG, Hartwig NG. Clinical impact of RT-PCR for pediatric acute respiratory infections: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 2011;128:e1113-20.
 - 7) Monto AS, Ullman BM. Acute respiratory illness in an American community: the Tecumseh study. *JAMA* 1974;227:164-9.
 - 8) Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:74-98.
 - 9) Aberle JH, Aberle SW, Pracher E, Hutter HP, Kundi M, Popow-Kraupp T. Single versus dual respiratory virus infections in hospitalized infants: impact on clinical course of disease and Interferon- γ response. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:605-10.
 - 10) van Piggelen RO, van Loon AM, Krediet TG, Verboon-Macielek MA. Human rhinovirus causes severe infection in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:364-5.
 - 11) Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 2003;143:S118-26.
 - 12) Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R, et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol* 2011;49:2631-6.
 - 13) Smit PM, Pronk SM, Kaandorp JC, Weijer O, Lauw FN, Smits PH, et al. RT-PCR detection of respiratory pathogens in newborn children admitted to a neonatal medium care unit. *Pediatr Res* 2013;73:355-61.