

인천지역 소아 입원 환자의 엔테로바이러스 역학과 혈청형에 따른 임상양상 비교

조병욱¹ · 권성은¹ · 권문주² · 허명제² · 김경선² · 홍영진¹ · 김순기¹ · 권영세¹ · 김동현¹

인하대학교 의과대학 소아과학교실¹, 인천광역시 보건환경연구원²

Epidemiology and Clinical manifestations of Enterovirus in Pediatric Inpatient in Incheon

Byoung Wook Cho¹, Seong Eun Kwon¹, Mun Ju Kwon², Myong Je Hur², Kyung Seon Kim², Young Jin Hong¹, Soon Ki Kim¹, Young Se Kwon¹, Dong Hyun Kim¹

¹Department of Pediatrics, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea, ²Incheon Research Institute of Public Health and Environment

Purpose: Enterovirus (EV) infection in children can manifest various diseases from asymptomatic infection to nonspecific febrile illness, hand-foot-mouth disease, and aseptic meningitis. This study was aimed to investigate epidemiology and clinical significance of various genotypes of EV infections in pediatric inpatient.

Methods: We collected the stool samples from the admitted pediatric patients in Inha University Hospital from March 2014 to March 2015. EV detection and genotype identification were performed by real-time RT-PCR and semi-nested RT-PCR. Phylogenetic trees were constructed by neighbor joining method.

Results: A total of 400 samples were collected during study period and 112 patients (28%) were diagnosed with EV infections. The mean age of EV positive patients was 2.66 years (0.1-14) and sex ratio was 1.73:1. Genetic sequences of EVs were identified; coxsackievirus B5 (17, 15.2%), coxsackievirus A16 (13, 11.6%), enterovirus 71 (10, 8.9%), and coxsackievirus A2 (9, 8.0%). Nonspecific febrile illness (96, 86%) was the most common clinical manifestation and the duration of fever was 0-11 days (mean 3.1 days). Rash (44, 39%) and meningitis (43, 38%) were followed. Patients who were attending daycare center or had siblings accounted for 82.1%. Phylogenetic relationship tree revealed 6 distinct genogroups among 56 types of EVs.

Conclusions: This study is the report of epidemiology, serotype distribution and clinical manifestations of children with EV infection in Incheon. This data will be helpful for further study about the epidemiology of EV infection in Korea.

Key Words: Enterovirus, Epidemiology, Children, Genotype

접수: 2015년 9월 24일

수정: 2015년 10월 30일

승인: 2015년 10월 30일

책임저자: 김동현

인하대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 032)890-2114, Fax: 032)890-3099

E-mail: md21@inha.edu

서론

엔테로바이러스(enterovirus)는 rhinovirus, hepatitis A virus, parechovirus와 함께 *Picornaviridae* 과에 속하는 바이러스이다¹⁾. 엔테로바이러스는 실험 동물의 조직 배양과 질병 양상에 따라 polioviruses, group A coxsackieviruses, group B coxsackieviruses, echoviruses, enteroviruses로,

RNA 염기서열 상동성에 따라 human enterovirus A, B, C, D로 분류하는 방법이 널리 쓰이고 있다²⁾.

엔테로바이러스는 호흡기계 및 소화기계를 통해 전파되며, 인후부나 소장의 림프기관에서 증식한 후 중추신경계, 심장, 간, 폐, 피부 등으로 이동하여 증상을 나타낸다¹⁾. 엔테로바이러스 감염의 대부분은 무증상이거나 경한 경과를 보이지만, 감염된 바이러스의 혈청형과 환자의 상태에 따라 비특이적 발열 질환이나 수족구병, 포진성 구협염, 무균성 수막염, 심근염 등이 발생하는 것으로 알려져 있다^{1,3)}.

엔테로바이러스 감염은 주로 여름철에 호발하며, 유행하는 혈청형은 지역과 시기에 따라 다르다⁴⁾. 2008년 싱가포르⁵⁾와 중국⁶⁾에서는 enterovirus 71에 의한 수족구병이 유행하였다. 일본에서는 2010년 enterovirus 71에 의한 수족구병이 유행하였으나, 2011년에는 coxsackievirus A6에 의한 수족구병이 유행하였고^{7,8)}, 2012년에는 태국에서 coxsackievirus A6에 의한 수족구병이 유행하였다⁹⁾. 우리나라에서는 질병관리본부에 의뢰된 엔테로바이러스 검체를 대상으로 시행한 연구에서 엔테로바이러스 양성율이 1999년 41%, 2003년 31%, 2005년 43%, 2008년 56%로 약 3년 주기의 유행이 보고된 바 있다¹⁰⁾.

지금까지 충남¹¹⁻¹³⁾, 진주¹⁴⁾, 서울북부¹⁵⁾, 서울중부¹⁶⁾ 지역의 단일 기관에서 엔테로바이러스 감염에 대한 역학과 임상양상에 대한 연구들이 보고되었으나 인천 지역에서의 보고는 없었다. 또한 동일한 엔테로바이러스 혈청형 내에서의 계통 분류에 관한 국내 연구는 부족한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 인천지역의 단일 기관에 입원한 환자를 대상으로 엔테로바이러스 감염의 역학 및 임상양상에 대하여 조사하고 엔테로바이러스 염기서열에 따른 유전적 군집성이 환자 발생의 시간적 및 지리적 군집성과 어떠한 관계가 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 기관(인하대학교병원)은 인천에 위치한 3차 의료기관으로 2014년부터 질병관리본부의 엔테로바이러스 실험실 감시체계 사업에 참여하였다. 2014년 3월부터 2015년 3월까지 본 기관에 방문하여 입원한 환자들 중 임상적으로 엔테로바이러스 감염이 의심되는 환자 중에서 해당 환자의 검체가 인천광역시 보건환경연구원으로 의뢰되었던 400명을 대상으로 하였다.

2. 검체 채취, 보관 및 운반

입원 환자들 중 연구 대상으로 선정된 환자에 대하여 입원 즉시 대변을 채취하였으며 검체는 4℃로 유지되는 냉장고에 보관하였고, 주 1회 드라이아이스를 이용한 운반용기를 사용하여 본 기관에서 인천광역시 보건환경연구원으로 검사를 의뢰하였다.

3. 검사 방법

인천광역시 보건환경연구원으로 의뢰된 검체는 엔테로바이러스의 검출을 위하여 VP1 부위 및 5'-noncoding region 부위를 표적으로 하는 real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)을 수행하였으며, 혈청형 확인을 위해서 엔테로바이러스 VP1 부위를 표적으로 하는 semi-nested RT-PCR 을 수행한 후 추가로 염기서열을 분석하였다. 염기서열의 계통분석은 Molecular Evolutionary Genetics Analysis 6.0 (Tokyo Metropolitan University, Tokyo, Japan)을 이용하여 neighbor-joining tree를 작성하였다.

4. 엔테로바이러스 양성 환자의 임상적, 역학적 특징 조사

엔테로바이러스 양성인 환아에서 후향적으로 의무기록을 검토하여 발열 유무, 발열기간, 입원 후 발열 횟수, 발진 유무, 수막뇌염 여부, 보육시설 이용, 형제 관계에 대하여 조사하였다. 발열은 적외선 고막 체온계(IRT 4520[®], Braun GmbH, Kronberg, Germany)로 환자의 양측 고막에서 측정하여 얻은 값 중 높은 값이 38℃ 이상인 경우로 하였다.

입원 전 발열기간은 의무기록의 문진 상 보호자 또는 환자의 응답을 기준으로 하였으며, 입원 후 발열기간은 의무기록의 활력징후 기록에서 입원 후 38℃ 이상의 체온이 24시간 이상 측정되지 않은 날 전일까지를 기준으로 하였다. 입원 후 발열 횟수는 입원한 환자의 발열이 확인되어 환아에게 해열제를 투약한 후, 체온이 38℃ 미만으로 떨어진 뒤 다시 38℃ 이상으로 확인된 횟수를 계측하였다. 통계적 분석은 SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)로 카이제곱검정과 분산분석을 시행하여 P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

유전적 군집은 Pyöry 등의 연구에서 보고된 VP1 부위 최소 71% 이상의 유사성을 만족하는 동시에¹⁷⁾ Ragonnet-

Cronin 등의 결과를 참고하여 유전적 거리가 0.20 미만인 경우로 정의하였다¹⁸⁾. 유전적 군집 내에서의 지리적 군집은 GAM: Cluster Hunting Software 2.0 (University of Leeds, Leeds, UK)로 Besag and Newell test를 사용하여 군집 생성 여부를 확인하였다¹⁹⁾.

결과

1. 인구학적 특성과 엔테로바이러스 양성률

연구 대상은 총 400명으로 연령분포는 생후 3일부터 16세까지였으며, 평균 연령은 3.21세였다. 대상 중 3세 미만은 275명(68.8%)이었다. 성별 분포는 남자 216명(54%), 여자 184명(46%)으로 남녀 구성비는 1.17:1이었다.

엔테로바이러스 양성이 보고된 환자는 112명(28%)이었다. 평균 연령은 2.66세(3일-14세)이었으며, 만 3세 미만이 72명(64%)이었다. 성별분포는 남자 71명(63%), 여자 41명(37%)으로 남녀 구성비는 1.73:1이었다.

월별 엔테로바이러스 양성 환자수는 6월(29명, 25.9%), 8월(23명, 20.5%), 7월(17명, 15.2%) 순으로 많았고, 양성률은 6월부터 10월까지 높았다(Fig. 1).

2. 엔테로바이러스의 혈청형별 분포와 임상적 특징

엔테로바이러스 양성 112개 검체 중 65개(58%) 검체에

서 엔테로바이러스 혈청형을 확인할 수 있었다. 분리된 혈청형은 coxsackievirus B5 17례(15.2%), coxsackievirus A16 13례(11.6%), enterovirus 71 10례(8.9%), coxsackievirus A2 9례(8.0%) 순으로 높았고 다른 혈청형은 echovirus 25 3례 외엔 2명 이하로 분리되었으나 혈청형을 확인할 수 없었던 47례가 전체의 42.0%를 차지하였다(Table 1).

Table 1. The Number and Distribution of Serotypes of Enteroviruses in Incheon, 2014-2015

Documented Serotypes of Enterovirus	Number	%
Untypeable	47	42.0
Coxsackievirus B5	17	15.2
Coxsackievirus A16	13	11.6
Enterovirus 71	10	8.9
Coxsackievirus A2	9	8.0
Echovirus25	3	2.6
Coxsackievirus A6	2	1.8
Coxsackievirus A14	2	1.8
Echovirus 6	2	1.8
Coxsackievirus A12	1	0.9
Coxsackievirus B2	1	0.9
Echovirus 9	1	0.9
Echovirus 11	1	0.9
Echovirus 16	1	0.9
Mixed type*	2	1.8
Total	112	100

*Individual serotype distinction was not done.

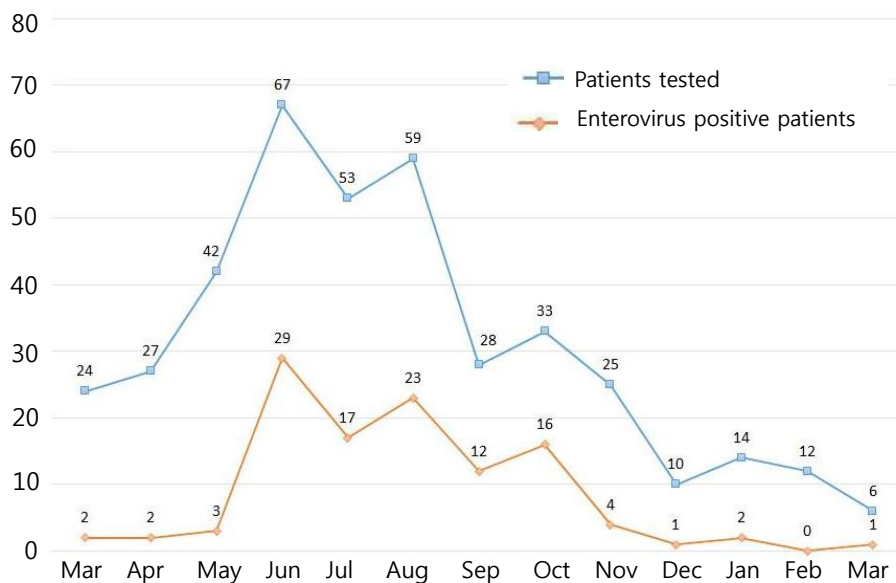


Fig. 1. Monthly distribution of enterovirus-positive patients in Incheon, 2014-2015.

엔테로바이러스 양성 환자들 중 96명(86%)에서 발열 증상이 있었다. 발진은 전체 엔테로바이러스 감염 환자 중 44명(39%)에서 나타났으며, 수막뇌염은 43명(38%)에서 나타났다(Table 2). 발열기간은 평균 3.13일(0-11일), 체온은 평균 38.3℃ (36.9-40.2℃), 입원 후 발열 횟수는 평균 3.05회(0-14회)이었다. Coxsackievirus B5 감염군에서 평균 발열 기간이 4.06일로 가장 길었고, coxsackievirus A2 감염군에서 발열시의 체온이 평균 38.9℃로 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.091$, $P=0.170$) (Table 3).

3. 엔테로바이러스 양성 환자들의 역학적 특징

엔테로바이러스 양성 환자들 중 집단생활을 하는 기관 (보육기관 또는 교육기관)을 이용하는 환자는 60명(53.6%)이었다. 가족 내에 형제가 있는 경우는 63명(56.3%)이었다. 집단생활을 하는 기관을 이용하거나 가족 내 형제가 있는 경우는 92명(82.1%)이었다.

4. 엔테로바이러스 혈청형별 계통분석 및 지리적 군집

환자가 많이 발생하였던 6월부터 8월까지의 3개월간 엔

Table 2. Comparison among Patient Groups with Enterovirus Infection according to Common Serotypes in Incheon, 2014-2015

	Patients	Symptom		Sign		Diagnosis	
		Fever Number (%)	Rash Number (%)	Meningitis Number (%)			
Total	112	96 (86)	44 (39)	43 (38)			
Coxsackievirus B5	17	16 (94)	1 (6)	9 (53)			
Coxsackievirus A16	13	11 (85)	9 (69)	1 (8)			
Enterovirus 71	10	6 (60)	3 (30)	5 (50)			
Coxsackievirus A2	9	7 (78)	3 (33)	3 (33)			
Untypeable	47	30 (79)	21 (55)	20 (53)			

테로바이러스 양성이 확인된 56례에서 염기서열에 따른 계통 분석을 시행하여 작성한 neighbor-joining tree에서

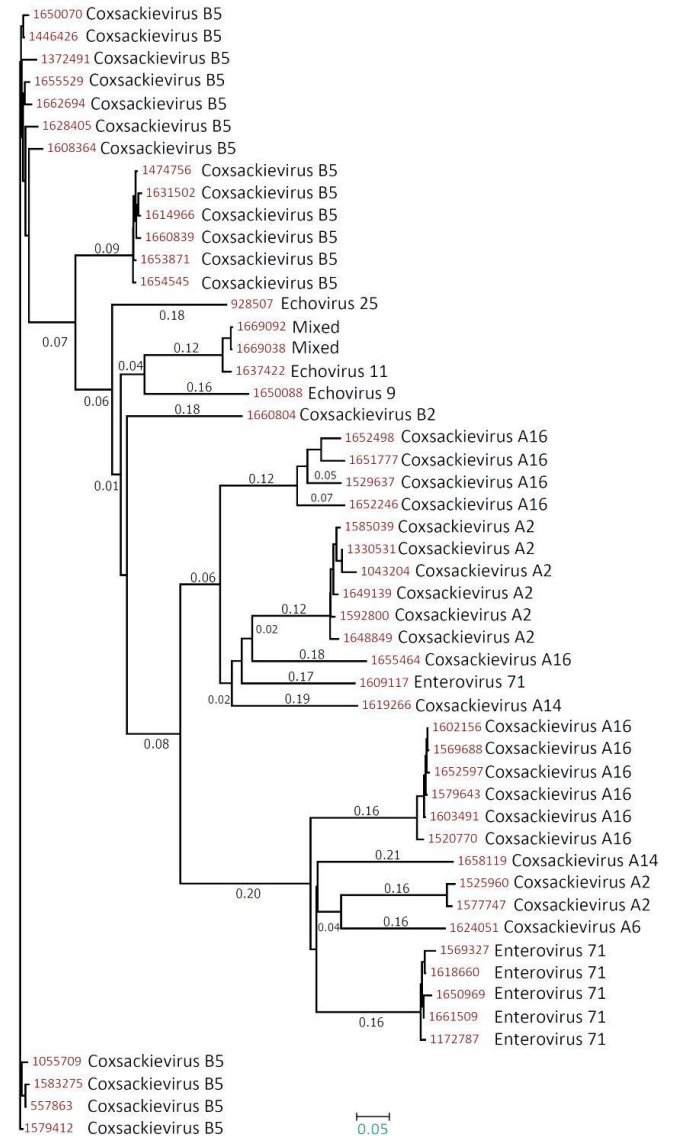


Fig. 2. Phylogenetic Relationship in Patients with Enterovirus Infections in Incheon, 2014-2015.

Table 3. Characteristics of Fever Pattern in Patients with Enterovirus Infection in Incheon, 2014-2015

	Mean Duration of Fever (range)	Mean Duration of Fever after Hospitalization (range)	Mean Peak Body Temperature (range)	Mean Daily Frequency of Fever (range)
Total	3.13 days (0-10 days)	1.61 days (0-8 days)	38.3℃ (36.9-40.2℃)	3.05 (0-14)
Coxsackievirus B5	4.06 days (0-10 days)	2.00 days (0-4 days)	38.5℃ (37.0-39.9℃)	3.88 (0-12)
Coxsackievirus A16	2.62 days (0-6 days)	1.31 days (0-4 days)	38.1℃ (37.0-39.4℃)	1.77 (0-6)
Enterovirus 71	3.50 days (0-10 days)	1.90 days (0-8 days)	38.0℃ (37.1-39.4℃)	3.10 (0-16)
Coxsackievirus A2	2.56 days (0-4 days)	1.56 days (0-4 days)	38.9℃ (37.4-40.2℃)	3.00 (0-8)
Untypeable	2.79 days (0-10 days)	1.42 days (0-6 days)	38.3℃ (36.9-40.2℃)	2.58 (0-14)

유전적 군집이 관찰되었다(Fig. 2). 그러나 유전적 군집과 달리 지리적인 군집은 관찰되지 않았다(Fig. 3).

고찰

본 연구는 엔테로바이러스 양성 환자의 역학적 특징을 조사하여 선행 연구들과 비교하고, 염기서열에 기초한 혈청형별로 임상 양상의 차이가 있는지, 전파 경로로 미루어 볼 때 실제 상황에서 유전적, 지리적 군집이 나타나는지 알아보려고 하였다. 엔테로바이러스 감염은 연령이 낮을수록 감염률이 높은 것으로 알려져 있는데³⁾, Li 등²⁰⁾이 중국 항저우에서 조사한 14세 미만 환자의 엔테로바이러스 역학 연구에 따르면 3세 미만의 환자는 전체 감염환자의 56.8% 였으며, 7세 이상의 환자는 13.3% 였다. 본 연구에서도 엔테로바이러스에 감염된 3세 미만의 환자는 전체 감염환자의 64%였으며, 7세 이상의 환자는 13.3%로 유사한 수준임을 알 수 있었다.

Jeon 등²¹⁾의 보고에 따르면 엔테로바이러스 양성 환자

의 남녀 성비가 1.71:1로 남아(132명)가 여아(78명)보다 더 많다고 하였는데, 본 연구에서도 엔테로바이러스 양성 환자의 성비가 1.73:1로 남아(71명)가 여아(41명)에 비해 더 많았다.

Park 등²⁾이 발표한, 2005년부터 2009년까지 충남지역에서 동정된 엔테로바이러스의 혈청형 경향을 보면 2005년에는 echovirus 18, 2006년에는 echovirus 5, 2007년에는 enterovirus 71, 2008년에는 echovirus 30, 2009년에는 coxsackievirus B1이 우세하였다. Park 등¹⁵⁾이 발표한 2006년부터 2010년까지 서울북부지역에서 동정된 혈청형 경향을 보면 2006년에는 echovirus 26, 2007년에는 우세 혈청형이 없었고, 2008년에는 echovirus 30, 2009년에는 enterovirus 71과 coxsackievirus A2, 2010년에는 coxsackievirus A6가 우세하였다. 기 보고된 논문들을 볼 때 동일한 지역이라도 시기에 따라, 동일한 시기라도 지역에 따라 유행하는 엔테로바이러스 혈청형이 다를 수 있다. 본 연구에서는 coxsackievirus B5 (15.2%)가 가장 우세하였고 그 뒤를 이어 coxsackievirus A16 (11.6%), enterovirus 71 (8.9%), coxsackievirus A2 (8.0%) 순으로

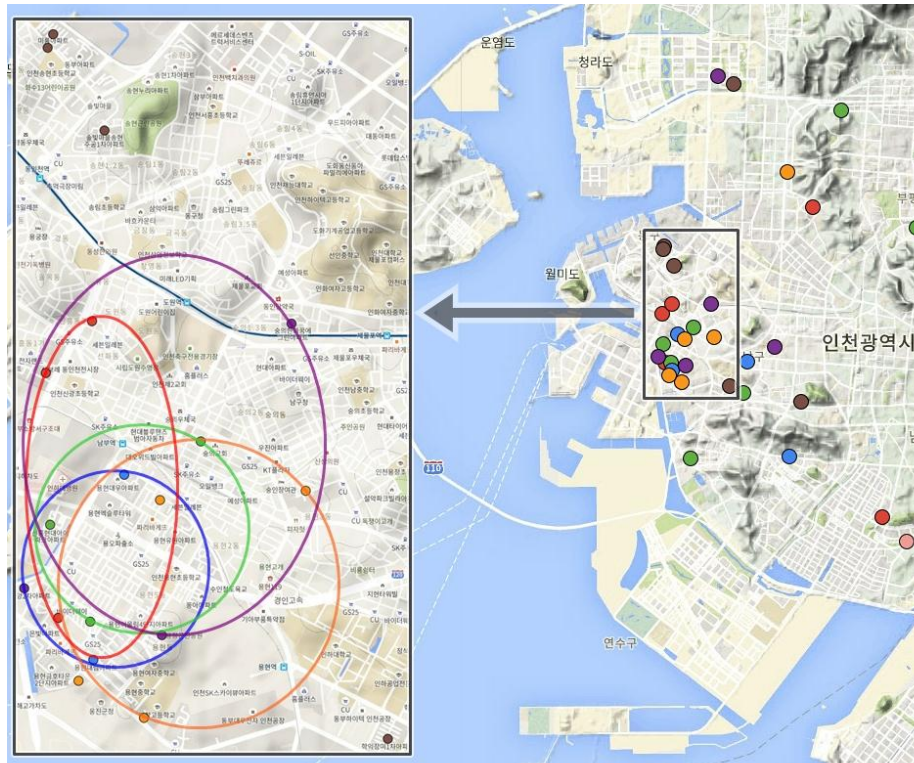


Fig. 3. Geographical distribution in patients with enterovirus infections in Incheon, 2014-2015. Green, CVB5/CC10 strains; Brown, CVB5/2000/CSF/KOR; Blue, CVB5/Faulkner; Red, Enterovirus 71; Violet, Coxsackievirus A16, genotype A; Orange, Coxsackievirus A16, genotype B1; Pink, Coxsackievirus A2.

혈청형이 확인되었다.

엔테로바이러스는 혈청형에 따라 주로 나타나는 임상 양상이 다르다. 질환 별 주요 원인 혈청형은, 포진성 구협염과 수족구병은 coxsackievirus A16과 enterovirus 71, 수막염은 coxsackievirus B와 echovirus, 국소 뇌염은 coxsackievirus A, 마비성 신경 질환은 enterovirus 71이 주요한 혈청형으로 알려져 있다. 출혈성 결막염은 coxsackievirus A24와 enterovirus 70이 주로 일으키는 것으로 알려져 있다²²⁾. 본 연구기간 내에서 이러한 혈청형들은 확인되었으나 뇌염, 마비성 신경질환, 심근염이 발생한 환자는 없었다.

Witsø 등²³⁾의 보고에서 엔테로바이러스 양성 환자들 중 가족 내 형제가 1명 이상 있는 경우는 57.2% 였으며 1명 이상의 낮 시간 동무가 있는 경우는 62.7% 였다. 본 연구에서 형제가 있는 환자는 56% 였으며, 보육시설을 이용하고 있는 환자는 54% 였다. 보육시설을 이용하는 것과 낮 시간 동무의 관계성은 제한적이지만 가족 내 형제가 있는 경우의 엔테로바이러스 역학은 유사한 수준이었다.

분자 계통 분석에서 neighbor joining method는 1987년 처음 소개된 이래²⁴⁾ 여러 분야에서 활용되고 있으며, 엔테로바이러스 연구에서도 유전적 군집과 지리적 군집을 확인한 연구 결과가 보고된 바 있다²⁵⁾. 본 연구에서는 동일한 기간 내 다양한 혈청형이 동시에 발생하는 것은 확인하였으나, 유전적 군집이 지리적 군집으로 나타나지는 않았다. 이는 염기서열 분석이 완료된 검체의 숫자가 충분하지 못하였고 보육시설 이용이나 가족 내 형제 유무를 조사하면서 엔테로바이러스 질환을 가진 다른 사람이 있는지 등에 대한 역학 조사가 부족했기 때문으로 사료된다. 향후 전향적으로 연구를 진행하면서 역학 자료 수집을 보완하고 더 많은 환자 사례를 축적할 필요성이 있다.

본 연구에서 나타난 엔테로바이러스의 역학적 특징은 기존에 알려진 사실과 부합하였다. 분리된 다양한 혈청형 사이에서 통계적으로 유의한 임상적 차이는 없었지만 향후 엔테로바이러스 감염의 역학을 연구하는 데에 도움을 줄 것으로 생각한다.

Acknowledgement

본 연구의 임상조사 결과에 관한 요지는 2014년 대한소아감염학회 추계학술대회에서, 유전자 계통 분석에 관한 요지는 2015년 제33차 유럽소아감염학회에서 발표되었습니다.

이 연구는 질병관리본부, 인천광역시 보건환경연구원과 엔테로바이러스 실험실 감시사업(No. 4800-4850-300)의 지원을 받았습니다.

References

1. Abzug MJ. Nonpolio enteroviruses, In: Kliegman RM, Stanton BE, Schor NE, Geme III JWS, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:1088-94.
2. Park KS, Choi YJ, Park JS. Enterovirus infection in Korean children and antienteroviral potential candidate agent. Korean J Pediatr 2012;55:359-66.
3. Modlin JE. Enteroviruses and parechoviruses, In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012:1172-9.
4. Jee YM, Cheon DS, Choi WY, Ahn JB, Kim KS, Chung YS, et al. Updates on enterovirus surveillance in Korea. Infect Chemother 2004;36:294-303.
5. Wu Y, Yeo A, Phoon MC, Tan EL, Poh CL, Quak SH, et al. The largest outbreak of hand; foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains. Int J Infect Dis 2010;14:e1076-81.
6. Yang F, Ren L, Xiong Z, Li J, Xiao Y, Zhao R, et al. Enterovirus 71 outbreak in the People's Republic of China in 2008. J Clin Microbiol 2009;47:2351-2.
7. Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, Abe K, Yamashita K, et al. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Japan, 2011. Emerg Infect Dis 18:337-9.
8. Infectious Disease Surveillance Center. Virus isolation/detection from hand, foot and mouth disease cases, 2007-2011. Infectious Agents Surveillance Report. Available at: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/prompt/s2graph-pke.html>. Assessed 24 September 2015.
9. Puenpa J, Mauleekoonphairoj J, Linsuwanon P, Suwannakarn K, Chieochansin T, Korkong S, et al. Prevalence and characterization of enterovirus infections among pediatric patients with hand foot mouth disease, herpangina and influenza like illness in Thailand, 2012. PLoS One 2014;9:e98888.
10. Korea Centers for Disease Control and Prevention. National laboratory surveillance for enterovirus. Public Health Wkly

- Rep 2008;1:617-21.
11. Baek KA, Yeo SG, Lee BH, Park KS, Song JH, Yu JS, et al. Epidemics of enterovirus infection in Chungnam Korea, 2008 and 2009. *Virology Journal* 2011;8:297.
 12. Park KS, Lee BH, Baek KA, Cheon DS, Yeo SG, Park JS, et al. Enteroviruses isolated from herpangina and hand-foot-and-mouth disease in Korean children. *Virology Journal* 2012;9: 205.
 13. Park KS, Choi YJ, Park JS. Enterovirus infection in Korean children and antienteroviral potential candidate agent. *Korean J Pediatr* 2012;55:359-66.
 14. Seo JH, Yeom JS, Youn HS, Han TH, Chung JY. Prevalence of human parechovirus and enterovirus in cerebrospinal fluid samples in children in Jinju, Korea. *Korean J Pediatr* 2015;58:102-7.
 15. Park IS, Lee HS, Choi SH, Kim HJ, Hwang SY, Cheon DS, et al. Epidemiology and clinical characteristics of enterovirus infections in children: a single center analysis from 2006 to 2010. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2013;20:81-8.
 16. Baek DW, Kim JM, Kim KH, Ahn JG, Kim DS. Epidemiologic and clinical features of enteroviral infections in children, a single center study in Korea: 2009. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2010;17:122-9.
 17. Pöyry T, Kinnunen L, Hyypiä T, Brown B, Horsnell C, Hovi T, et al. Genetic and phylogenetic clustering of enteroviruses. *J Gen Virol* 1996;77:1699-717.
 18. Ragonnet-Cronin M, Hodcroft E, Hué S, Fearnhill E, Delpech V, Brown AJ, et al. Automated analysis of phylogenetic clusters. *BMC Bioinformatics* 2013;14:317.
 19. Rosychuk RJ. Identifying geographic areas with high disease rates: when do confidence intervals for rates and a disease cluster detection method agree? *Int J Health Geogr* 2006;5:46.
 20. Li W, Zhang X, Chen X, Cheng YP, Wu YD, Shu Q, et al. Epidemiology of childhood enterovirus infections in Hangzhou, China. *Virol J* 2015;12:58.
 21. Jeon JS, Kim JK, Yu JS, Kim JW. Epidemic trends of enterovirus infections from pediatric patients in Cheonan, Korea. *J Clin Lab Anal* 2016;30:161-4.
 22. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. Enteroviruses, parechoviruses, and saffold viruses, In: Cherry JD, Krogstad P, editors. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier saunders, 2014:2051-108.
 23. Witsø E, Cinek O, Aldrin M, Grinde B, Rasmussen T, Wetlesen T, et al. Predictors of sub-clinical enterovirus infections in infants: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2010; 39:459-68.
 24. Saitou N, Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol* 1987;4:406-25.
 25. Zhang S, Zhao J. Spatio-temporal epidemiology of hand, foot and mouth disease in Liaocheng City, North China. *Exp Ther Med* 2015;9:811-6.

요약

목적: 소아에서 엔테로바이러스 감염증은 무증상 감염부터 비특이적 발열성 질환, 수족구병, 수막뇌염 등 다양한 질환으로 나타날 수 있다. 본 연구는 소아 입원 환자들을 대상으로 엔테로바이러스 감염의 유전자형 별 임상양상에 대하여 알아보려고 하였다.

방법: 2014년 3월부터 2015년 3월까지 인하대병원에 입원한 환자들 중 400명을 대상으로 real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)로 엔테로바이러스를 검출하였으며, RT-nested PCR로 혈청형을 분석하였다. 염기서열의 계통분석을 시행하여 neighbor-joining tree를 작성하였다.

결과: 전체 연구대상 400명 중 112명(28%)에서 엔테로바이러스 양성이 확인되었으며 엔테로바이러스 양성 환자의 평균연령은 2.66세(3일-14세), 남녀 성비는 1.73:1 이었다. 65개의 검체에서 엔테로바이러스의 혈청형을 확인할 수 있었고, coxsackievirus B5 17례(15.2%), coxsackievirus A16 13례(11.6%), enterovirus 71 10례(8.9%), coxsackievirus A2 9례(8.0%) 순이었다. 엔테로바이러스 양성 환자들 중 96명(86%)에서 비특이적 발열 증상이 있었으며, 0-11일의 다양한 발열기간을 나타냈고, 평균 발열기간은 3.13일이었다. 발진은 전체 양성환자 중 44명(39%)에서 나타났으며, 수막뇌염은 43명(38%)에서 나타났다. 염기서열에 따른 계통 분석에서 6개의 유전적 군집이 관찰되었다.

결론: 저자들은 인천지역 단일기관에 입원한 환자에서 분리된 엔테로바이러스의 혈청형과 임상양상을 확인하였다. 본 연구 결과가 앞으로 국내 엔테로바이러스 감염의 역학을 파악하는 데에 도움을 줄 것으로 생각한다.