

호흡기감염증 소아환자에서 아데노바이러스, 보카바이러스 유행양상 및 임상적 특성

황수정[†] · 김남호 · 조경순
바이러스과

Clinical Features and Prevalence of Adenovirus and Human Bocavirus Infections in the Pediatric Patients with Respiratory Infections

Hwang Su-jeong[†], Kim Nam-ho and Cho Kyung-soon

Virology Division

Abstracts

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 2010 to November 2013. Total of 3,230 specimens(throat swabs) were collected from influenza-like illness patients and patients with acute respiratory tract. Multiplex real-time RT-PCR(rRT-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. 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

환아의 30 - 50 %, 입원한 환아의 20 - 40 %를 차지하며¹⁾, 세계적으로 매년 200 - 400만명의 어린이들이 급성 호흡기 감염으로 사망한다고 알려져 있다²⁾. 급성 호흡기감염증의 원인은 바이러스, 세균 및 기타 미생물 등으로 다양하나 이 중 바이러스가

[†] *Corresponding author.* E-mail : kies98@korea.kr
Tel : +82-51-309-2814, Fax : 82-51-309-2819

가장 흔한 원인이며 급성호흡기 감염증을 유발하는 호흡기바이러스로는 200여개가 알려져 있다.³⁾ 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 8종이 대표적인 호흡기감염증의 원인바이러스로 알려져 있다.

이 중 아데노바이러스와 보카바이러스를 살펴보면, 아데노바이러스는 1953년 소아의 편도와 아데노이드 조직을 이용해 폴리오바이러스를 연구하던 중 분리된 것으로 아데노바이러스과(Adenoviridae)에 속한다. 대략 3.5kb길이의 double strand DNA 바이러스이며 피막은 252개의 캡소머(capsomere)로 구성되어 있다. 캡소머는 240개의 헥손(hexon)과 12개의 펜톤(penton)으로 구성되어 캡시드(capsid)를 형성하고 펜톤은 정 20면체의 각 꼭지점으로 바이러스 입자 내부에 펜톤 기저와 외부에 돌출된 화이버(fiber)를 가지고 있다⁴⁾. 현재 57개의 혈청형(serotype)이 알려져 있으며 적혈구응집반응 저해 시험(hemagglutination inhibition)과 생화학적 기준에 따라 A - G의 7가지 종(species)로 분류된다⁵⁾. 혈청형에 따라 감수성 있는 기관이 달라 급성호흡기 질환뿐만 아니라 위장관염 유행성결막염, 뇌막염 출혈성 방광염 등 다양한 질환을 일으키는데 주로 B, C, E 이 중 type 1, 2, 3, 5, 7이 주요 호흡기 질병 유발 혈청형으로 알려져 있다⁶⁾.

보카바이러스는 2005년 9월 스웨덴에서 호흡기 감염증을 가진 소아의 비인두 흡인물에서 확인된 것으로 파보바이러스과(Parvoviridae)에 속한다. 정 20면체 구조를 가진 선형의 single strand DNA 바이러스로 대략 5.2kb 길이의 2개의 비구조단백질

인 NS1과 NP1 그리고 두개의 capsid 단백질인 VP1과 VP2를 인코딩하는 open-reading frame 3개로 이루어져 있다. 현재 보카바이러스 1, 2, 3, 4형의 유전자형이 보고되어 있고 보카바이러스 2형의 경우 nonstructure gene의 nucleotide의 차이에 의해 A와 B로 다시 나뉘어 진다⁷⁾. 인후도찰물뿐만 아니라 변 노, 혈청, 편도선 및 타액 그리고 강, 하수에서 조차도 검출되며 최근 기도상피세포(airway epithelia cell)에서 배양할 수 있는 방법이 발견되었다고는 하나⁸⁾ 보카바이러스의 일반적인 배양은 어려워 분자생물학적 진단만 가능한 바이러스이다⁹⁾.

이와 같이 아데노바이러스와 보카바이러스는 변이가 상대적으로 적은 DNA 바이러스라는 것과 급성하기도 감염의 원인체로서 소아사망의 중요한 원인이라는 공통점이 있다^{1,2,10)}.

이에 본 연구에서는 부산지역 2011년 1월에서 2013년 11월까지 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 포

함한 급성호흡기감염증환자의 인후도찰물을 바이러스 수송배지(Virus transport media: VTM: BD, USA)에 담아 4 °C 상태에서 신속하게 우리원으로 운반하였다. 운반된 검체는 4 °C에서 3,000 rpm(한일 원심분리기, HM-160)으로 20분간 원심 분리하였으며 상층액 200 µL을 MPLC total nucleic acid isolation kit(Roche, USA)를 이용하여 MagNA Pure LC 2.0(Roche, Switzerland)로 nucleic acid를 추출하였다. 추출된 nucleic acid은 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 nucleic acid 5 µL를 premixture 형태로 제작된 키트에 각각 첨가한 후, 부피가 20 µL가 되도록 하여 실시간 유전자 증폭기 ABI 7500 Fast System(Applied Biosystem, 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, 인플루엔자 백신 접종력 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

1) 검체전처리 및 아데노바이러스 세포배양

2011년 1월부터 2013년 11월까지 아데노바이러

스로 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(한일 원심분리기, HM-160)으로 20분간 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, NY, USA)이 첨가된 Dulbecco's minimum essential medium(DMEM, Gibco, NY, USA) 배지를 사용하여 5 % CO₂, 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 % CO₂, 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 세포 배양액을 4 °C에서 12,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 상층액 200 µL를 취해 nucleic acid를 추출하였다.

2) 헥손(Hexon) 유전자 염기서열분석

추출된 DNA는 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 Thermal cycler(C-1000 thermal cycler, Bio-Rad,

USA)에서 PCR(polymerase chain reaction)을 수행하였다. PCR 생성물은 prestaining(SYBR safe, Invitrogen, USA) 된 1 % agarose gel(Invitrogen, USA)에 2 μ L씩 loading하여 100V에 30분간 전기영동(Advance, Japan) 하였다. 전기영동 결과는 Image analyzer(Geldoc XR image system, BIO-RAD, USA)로 PCR band를 확인하였다. Primer는 혈청형별 유전적 변이가 가장 많은 핵손 유전자 부위에 특이적인 ADV-5L, ADV-3R(Table 1)를 사용하였다¹¹⁾.

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 지지도를 측정하기 위해서 NJ의 부스트랩(bootstrap)값을 1,000회 반복하였다.

3) 보카바이러스의 VP1/2 유전자 염기서열분석

2011년 1월부터 2013년 11월까지 보카바이러스로 확인된 검체 중 68건을 염기서열 분석을 위해

Nested PCR를 시행하였다. Primer는 보카바이러스 1 - 4형에 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 °C 35초, 58 °C 1분(각 cycle마다 0.5 °C 감소시킴), 72 °C 1분 10회, 95 °C 30초, 54 °C 45초, 72 °C 45초 30회, 72 °C 10분간 반응시켰으며, nested PCR에서는 1차 PCR 산물을 주형으로 하여 95 °C 35초, 60 °C 1분(각 cycle마다 0.5 °C 감소시킴), 72 °C 1분 10회, 95 °C 30초, 54 °C 45초, 72 °C 45초 30회, 72 °C 10분간 반응시켰다^{8,12)}. 이 후 과정은 아데노바이러스 염기서열 분석과 동일하다.

결과 및 고찰

호흡기바이러스 확인 및 검출 현황(8종)

2011년 1월부터 2013년 11월까지 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 휴먼

Table 1. Primer used in this study

Method	Primer	Sequence	Target gene	Product size
Conventional PCR	ADV-5L	CGGTGGTGITIAAIGGITTACITTTGCCAT	Hexon	458
	ADV-3R	ATGTGGAAICAGGCIGTIGACAG		
Nested PCR	VP-F1	CGCCGTGGCTCCTGCTCT	VP1/2	576
	VP-R2	TGTTCCGCATCAAAAGATGTG		
	VP-F2	GGCTCCTGCTCTAGGAAATAAAGAG		
	VP-R2	CCTGCTGTTAGGTCGTTGTTGTATGT		

메타뉴모바이러스가 16건(0.5 %) 검출되었다(Table 2). 급성호흡기감염을 일으키는 주요인자로 라이노 바이러스, 인플루엔자바이러스, 아데노바이러스라 볼 수 있으며 이는 기존 보고와도 일치한다^{13,14}.

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, 보카바이러스가 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^{15,16}와도 일치하는 결과였다. 3년 동안의 추이를 살펴보면 아데노바이러스의 경우, 20 - 49세의 검출률이 줄어드는데 비해 상대적으로 1 - 5세의 검출률은 늘어나는 것을 확인할 수가 있었다. 보카 바이러스의 경우에는 6 - 19세 이하 검출률이 줄어들었고 1세 미만의 검출률이 늘어난 것으로 확인되었다(Fig. 2).

월별 검출 양상

아데노바이러스는 연중 검출되는 바이러스로 알려져 있는데^{6,11} 본 연구에서도 모든 달에 걸쳐서 검출되었다(2011년 8월 제외). 2013년에는 2011, 2012년에 비해 검출률이 2배 정도 높았고 2011년

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

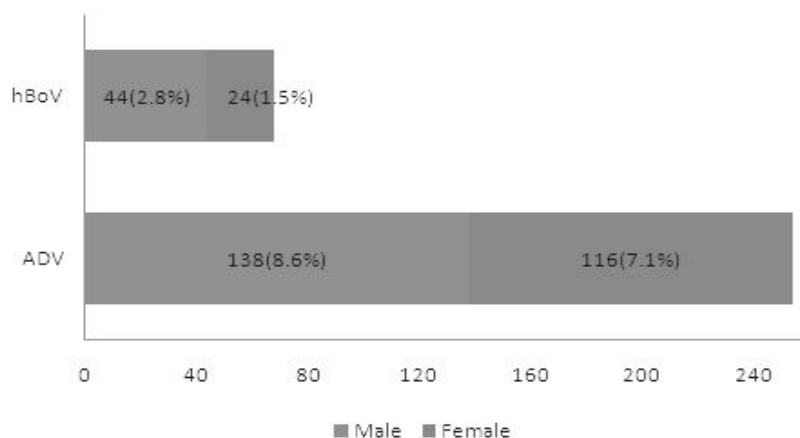


Fig. 1. The sexual difference of adenovirus and human bocavirus.

에는 봄(3 - 6월), 2012년에는 가을(9 - 11월), 2013년에는 여름(6 - 8월)에 검출률이 높은 것으로 나타났다. 여름철에 아데노바이러스 검출률이 높은 해는 아데노바이러스에 의한 급성호흡기감염증이 크게 유행함을 알 수 있었다^{14,16)}(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 있고¹⁷⁾,

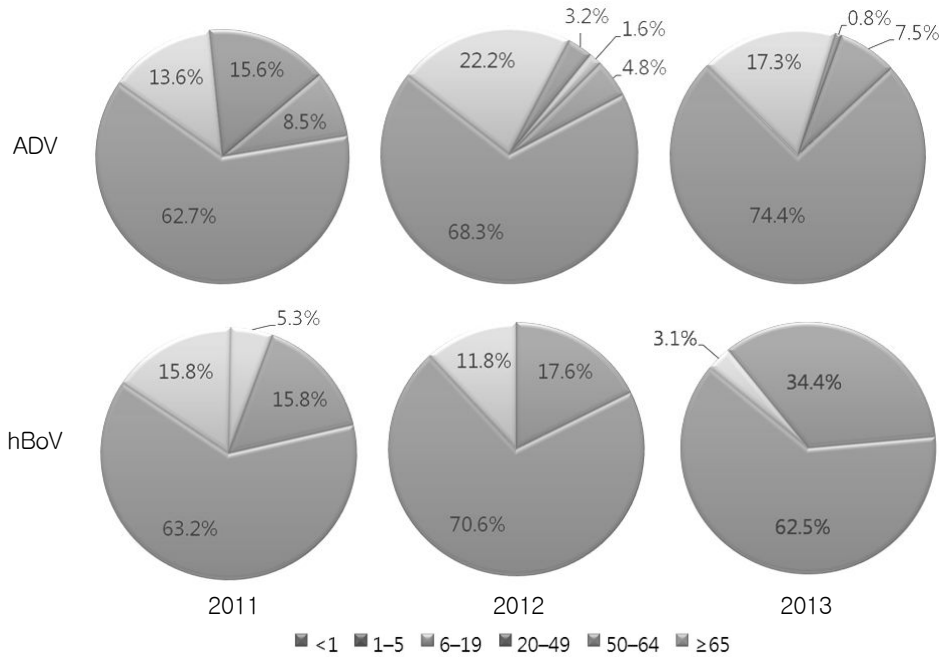


Fig. 2. Annual incidence of adenovirus and human bocavirus according to age.

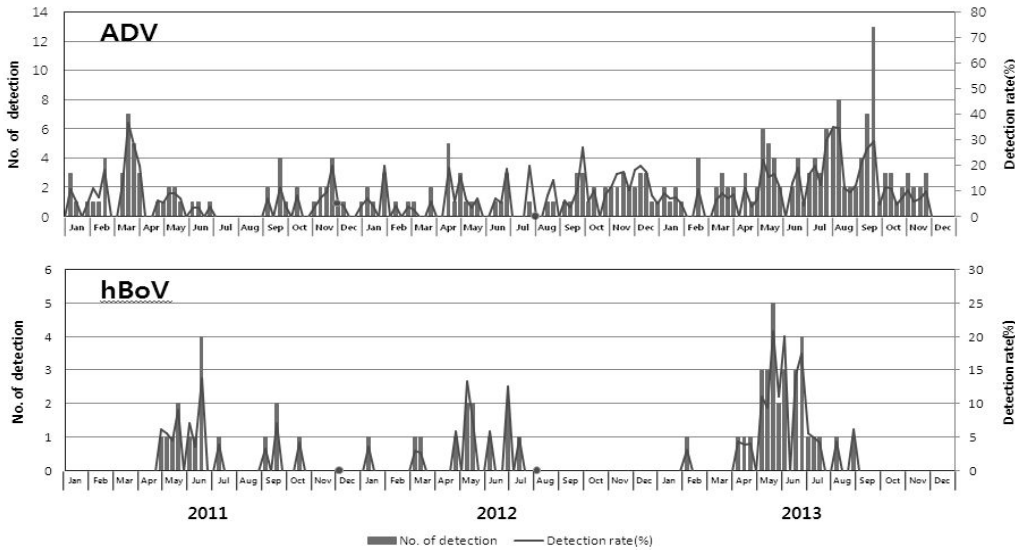


Fig. 3. Annual incidence of adenovirus and human bocavirus.

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 환자의 임상특성을 살펴본 결과(Table 3), 빈번하게 나타나는 임상증상은 발열로 확인되었고 발

열과 관련이 있다는 기존 보고와도 일치한다^{13,16}. 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).

Table 3. The clinical feature of adenovirus and human bocavirus

	ADV(%)	hBoV(%)
Fever(≥38 °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.

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 중복검출은 18건(26.5%)이었으며, 3건(4.4%)은 3개 바이러스가 검출되었다(Table 4). 보카바이러스는 호흡기바이러스 중에 중복감염률이 호흡기검체에서는 최대 83%, 대변검체에서는 최대

Table 4. Co-infection cases of adenovirus and bocavirus

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	8(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)				

100 %로 높다고 보고되고 있는데¹⁸⁾ 본 연구결과에서는 중복감염이 33.8 %로 나타났다.

아데노바이러스 아형 분석

2011 - 2013년 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, 박 등¹⁶⁾이 보고한 연구결과

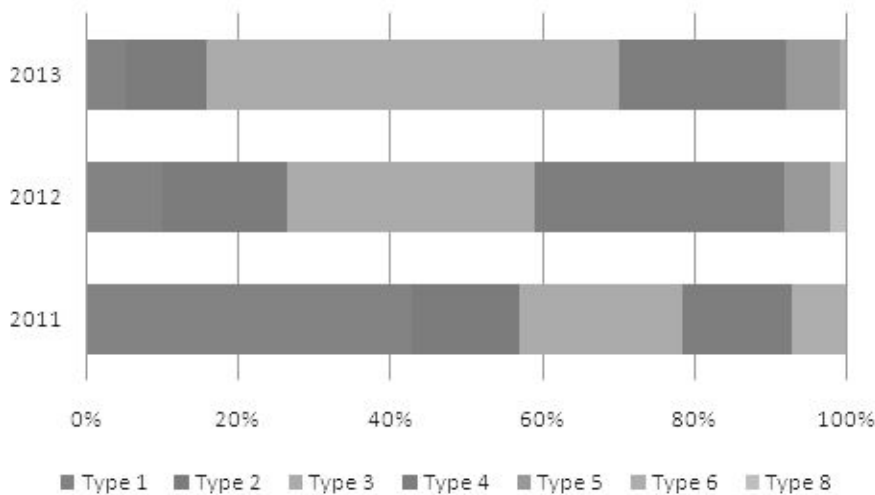


Fig. 4. The prevalence of adenovirus according to subtypes, 2011 - 2013.

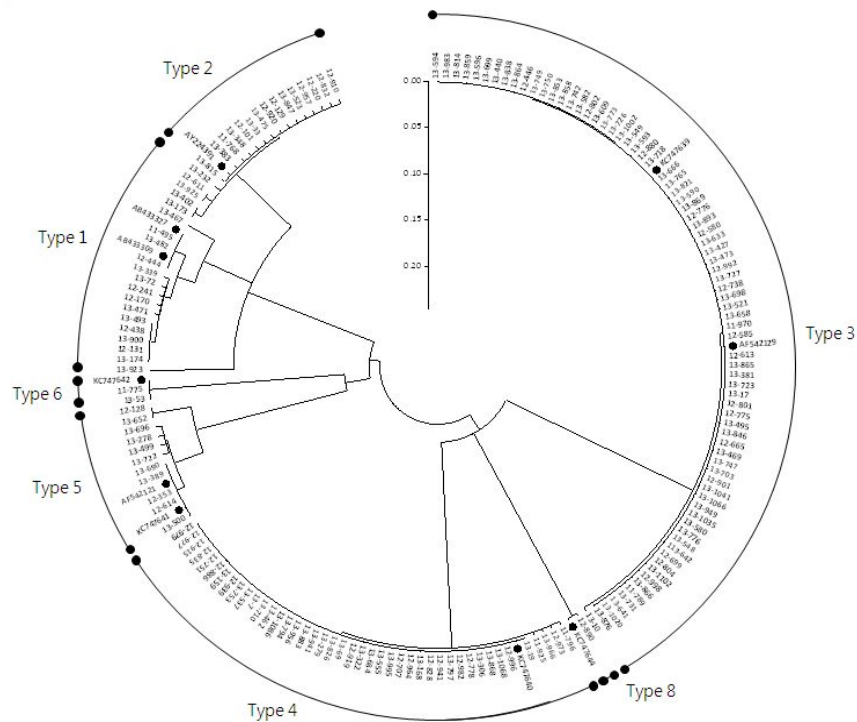


Fig. 5. Phylogenetic analysis of the hexon gene sequence in adenovirus. Black dots designate reference strains, the others were sequences analyzed in the present study.

에서 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 훈련소에서 급성호흡기질환으로 발생되기도 한다¹⁹⁾. 8, 18, 37형은 유행각막결막염을 40, 41형은 위장관염을 일으키는 것으로 알려져 있다. 보통 1, 2, 3, 5, 7형은 호흡기 질환을 일으키는 데⁶⁾ 이 중 3형과 7형은 1995년부터 1998년까지 국내에서 소아기 폐렴을 대유행시킨 원인 혈청형으로 인후염, 발열성급성인두염 등의 심한 호흡기 증세를 일으키기도 한다^{20,21)}.

보카바이러스 아형 분석

2011 - 2013년 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 하나²²⁾, 대부분의 연구에서는 호흡기 검체에서 확인되는 보카바이러스의 아형은 모두 보카바이러스 1형으로 보고하고 있었다^{10,17,18)}. 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

나바이러스 77건(2.4 %), 보카바이러스 68건(2.1 %), 휴먼메타뉴모바이러스 16건(0.5 %) 순으로 검출되었다.

2. 성별 현황은 남자 1,589명, 여자 1,641건으로 여자 검체가 52건 많았다. 이 중 아데노바이러스가 검출된 환자는 남자 138명(8.6 %), 여자 116명(7.1 %)이었고, 보카바이러스가 검출된 환자는 남자 44명(2.8 %), 여자 24(1.5 %)명으로 나타났다.
3. 연령별 분포는 1세 이하가 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, 아데노바이러스와 보카바이러스 둘 다 1 - 5세 연령군에서 높은 검출률(62.7 - 74.4 %)을 보였다.
4. 월별 현황으로는 아데노바이러스는 연 중 검출되었고, 보카바이러스는 4월 초부터 9월에 주로 검출되었다.
5. 아데노바이러스 및 보카바이러스 검출 환자의 빈번하게 나타나는 임상증상은 발열이었다. 통계적으로 유의한 증상은 아데노바이러스의 경우 발열, 두통이었고, 보카바이러스의 경우 천명음으로 확인되었다.
6. 중복검출 양상으로는 아데노바이러스의 경우 204건(79.4 %)은 단독 검출이었고, 2개 이상의 바이러스가 확인된 중복검출은 53건(20.6 %)이었다. 보카바이러스는 45건(66.2 %)이 단독 검출이었고, 2개 이상의 바이러스가 확인된 중복검출은 21건(26.5 %)이었다.
7. 유전자분석을 통해 확인된 이형을 살펴보면, 2011년은 아데노바이러스 1형이, 2012년은 3형과 4형이, 2013년에는 3형이 우점형이었다. 아데노바이러스가 전국적으로 대유행을 한 해는 2013년이었고 아데노바이러스 3형의 의한 것

으로 보인다. 그리고 2011 - 2013년 동안 유행 species가 subgroup C에서 subgroup B로 바뀌는 것으로 확인하였다. 보카바이러스는 1 - 4형 중 모두 1형으로 나타났다.

참고문헌

1. Organization Panamericana de la Salud. 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(1995)
2. Garbino, J., Gerbade, M.W., Wunderli, W., Deffernez, C., Thomas, Y., Rochat, T., Ninet, B., Schrenzel, J., Yerly, S., Perrin, L., Socal, P.M., Nicod, L. and Kaiser, L. Lower respiratory viral illnesses; improved diagnosis by molecular methods and clinical impact. *Am J Respir Crit Care Med*, 170, 1197 - 1203(2004)
3. 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. 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*, 61(3), 196 - 201(2008)
4. National Institute of Health Korea. 감염병 실험실 진단 제 3개정, 913 - 920, 865 - 868(2005)

5. Lee, W.J. Genetic characterization of newly identified recombinant human adenovirus 11+34 by complete genome sequence, *PHWR*, 6(49), 999 - 1005(2013)
6. Kim, Y.J., Hong, J.Y., Lee, H.J., Shin, S.H., Kim, Y.K., Inada, T., Hashido, M. and Piedra, P.A., Genome type analysis of adenovirus type 3 and 7 isolated during successive outbreaks of lower respiratory tract infections in children, *J. Clin Microbio.*, 41, 4594 - 4599(2003)
7. 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., Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections, *J. infect. Dis.*, 201, 1633 - 1643(2010)
8. Dijkman, R., Koekkoek, S.M., Molenkamo, R., Childgen, O. and van der Hoek L., Human bocavirus can be cultured in differentiated human airway epithelial cells, *J. Virol*, 83, 7739 - 7748(2009)
9. Allander, T., Tammi, M.T., Eriksson, M., Bjerkner, A., Tiveljung-Lindell A. and Andersson, B., Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 12891 - 12896(2005)
10. Lim, J.D., Woo, S.I., Kwon, H.I., Baek, Y.H., Choi, Y.K. and Hahn, Y.S., Clinical characteristics of acute lower respiratory tract infections due to 13 respiratory viruses detected by multiplex PCR in children, *Korean J. Pediatr*, 53(3), 373 - 379(2010)
11. Lee, W.J., Kang, C., Chung, Y.S. and Kim, K.S., 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(2010)
12. Khamrin, P., Thongprachum, A., Shimizu, H., Okitsu, S., Mizuguchi, M., Hayakawa, S., Maneekarn, N. and Ushijima H., Detection of Human Bocavirus 1 and 2 from children with acute gastroenteritis in Japan, *J. Med. Virol.*, 84, 901 - 905(2012)
13. Jung, H.M., The prevalence of the respiratory in the patients with acute respiratory infection, 2012. *PHWR*, 6(30), 589 - 594(2013)
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., Serotype Distribution of Human Respiratory Adenovirus Isolated in Gyeonggi Province, *J. Microbiology*, 48(3), 175 - 179(2012)
15. Kim, J.S., Lim, C.S., Kim, Y.K., Lee, K.N. and Lee, C.J., Human Bocavirus in patients with respiratory tract infection, *J. Clinical Microbiology*, 31, 179 - 184(2011)
16. Park, Y.K., Kim, N.H., Park, S.H., Park, E.H., Hwang, S.J. and Jin, S.H., Isolated respiratory virus and clinical features analysis of acute respiratory illness in Busan.

17. Weissbrich, B., Neske, F., Schubert, J., Tollmann, F., Blath, K., Blessing, K. and Kreth H.W., Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infection, *BWC infect Dis*, 6(109)(2006)
18. Jartti, T., Hedman, K., Jartti, L., Ruuskanen, O., Allander, T. and Soderlund-Venrmo, M., Human bocavirus-the first 5 years, *Rev. Med. Virol.*, 22, 46 - 64(2012)
19. Ludwig, S.L., Brundage, J.F., Kelley, P.W., Nang, R., Towle, C., Schnurr, D.P., Crawford-Miksza, L. and Gaydos, J.C., 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(1998)
20. Aberle, S.W., Aberle, J.H., Steininger, C., Susanne, M.M., Pracher, E. and Popow, K.T., Adenovirus DNA in serum of Children Hospitalized Due to an Acute Respiratory Infection. *J. Infection Dis.*, 187, 311 - 314(2003)
21. Chang, Lepine P., Leling, M., Vin, L.T. and Strage, P., Severe and faral puemonia in infants and young children associated with adenovirus infections. *AM J. Hyg.*, 67, 367 - 378(1958)
22. Han TH., Chung JY., Hwang ES., Human bocavirus 2 in children, South Korea. *Emerging Infectious Diseases*, 15, 1698 - 1700(2009)
23. Cheng, W., Chen, J., Xu, W., Yu, J., Huang, C., Jin, M., Li, H., Zhang, M., Jin, Y. and Duan, Z.J., Phylogenetic and recombination analysis of human bocavirus 2, *AMC infecti. Dis.*, 11(50), 1471 - 2334(2011)