

소아 환자를 대상으로 바이러스성 호흡기 질환의 원인 인자에 대한 역학적 조사 (1996-2001)

이규택, 강정옥, 오재원*, 함시영**, 최태열

한양대학교 의과대학 진단검사의학교실, 소아과학교실*, 흉부외과학교실**

Trends of Viral Respiratory Pathogens Detected in Pediatric Patients, 1996 Through 2001

Kyutaeg Yi, Jung Oak Kang, Jae Won Oh,* Si Young Ham,** Tae Yeal Choi

Department of Laboratory Medicine, Pediatrics, and Thoracic Surgery**, Hanyang University College of Medicine*

Background: Acute lower respiratory tract infections are common causes of hospitalization in children and viruses are major causative agents. The causative viruses are known to be variable by age, region, or year. We investigated the recent 5-year epidemics of respiratory viruses for pediatric patients in two university hospitals in Korea.

Material and Methods: From July 1996 through June 2001, viral agents were detected for the 2,317 pediatric patients who were hospitalized with acute respiratory tract infection in Hanyang University Hospital and Hanyang University Guri Hospital. We obtained nasopharyngeal aspirates on the day of admission and detected the viruses by indirect immunofluorescent staining method (Respiratory panel I viral Screening & Identification Kit, Light Diagnostics, Chemicon, Temecula, CA, USA).

Results: The causative viral agents were detected in 737(31.76%) patients. They were respiratory syncytial virus of 53.6%, influenza A virus 38.6%, adenovirus 5.5%, influenza B virus 1.9%, and parainfluenzavirus 0.4%. The epidemics of RSV were found during winter, but the epidemics of influenza A were found more frequently in spring, which had tendency of following the epidemic of RSV. Adenovirus was detected sporadically throughout year. RSV was found more frequently in patient with bronchiolitis and pneumonia and also found more frequently in patient less than 6 month of age. Influenza A and adenovirus were in patients of pneumonia and in more frequently in patient one to two year of age.

Conclusion: Viruses were the leading causative agents of acute lower respiratory tract infections in pediatric patients. RSV was the most important causative agent. Influenza A virus was the second frequent viral agent and detection rate was higher than other reports. The detection rate of parainfluenza virus was lower than other reports from Korea or from abroad.

(Korean J Clin Microbiol 2002;5:(2)77-83)

Key words : Lower respiratory tract infection, Pediatric, Respiratory syncytial virus, Influenza virus, Parainfluenza virus, Adenovirus, Immunofluorescent method

접수번호 : CM 5-02-02

교신저자 : 강정옥

(471-701) 경기도 구리시 교문동 249-1

한양대학교 구리병원 진단검사의학과

Tel : 031) 560-2572 Fax : 031) 560-2585

E-mail : jokang@hanyang.ac.kr

서 론

급성 하기도 감염은 소화기 감염 질환과 함께 전 세계적으로 가장 흔한 소아의 감염질환이며, 5세 이하 소아의 경우 중요한 사망 원인으로 알려져 있다[1, 2]. 국내에서도 소아과 입원환자의 약 20%는 급성 하기도 감염 환자인 것으로 보고되고 있다[3, 4]. 소아의 하기도 호흡기 감염은 1세 미만의 영아에서 발생 빈도가 가장 높고 나이가 들수록 감소하여 5세 이상에서는 발생률이 감소한다. 가벼운 감기에서부터 생명을 위협하는 폐렴, 모세기관지염, 크룹(croup) 등 임상적으로 다양한 증세를 일으키며, 원인 인자로는 바이러스, 세균, 마이코플라스마, 클라미디아 등이 있으며 이중 바이러스가 가장 높은 비율을 차지하는 것으로 알려져 있다[5]. 소아의 급성 호흡기 감염을 유발하는 중요한 원인 바이러스에는 respiratory syncytial virus (RSV), influenza virus, parainfluenza virus (PIV), adenovirus 등이 있으며, 그 외에 cytomegalovirus, rhinovirus, enterovirus 등이 보고되고 있다[6, 7].

소아 하기도 감염의 원인 바이러스 중 RSV의 검출 빈도가 가장 높은 것으로 보고되고 있으나, 유행 양상은 국가, 지역, 년도, 계절 등에 따라 다양하게 나타나는 것으로 알려져 있다[8]. 소아과 환자를 대상으로 한 바이러스성 호흡기 질환의 원인 인자에 관한 국내의 연구에 의하면, 바이러스 양성률은 30% 내지 50%이었다[9-11]. 이렇게 유병률이 높은 바이러스성 호흡기 질환의 신속한 진단은 환자 치료 방침 결정에 큰 도움이 되며, 또한 신속한 바이러스검사의 경제성은 이미 밝혀진 바 있다[12]

연구자들은 한양대학교병원 및 한양대학교 구리병원에 호흡기 질환으로 입원한 소아과 환자를 대상으로, 호흡기 바이러스의 검출을 일상적으로 시행해 오고 있던 중, 몇 가지 흥미로운 유행양상을 관찰하였으며, 1995년 이후에는 장기간에 걸친, 대규모의 호흡기 바이러스에 관한 역학적인 보고가 드물므로 최근 5년 간 시행한 호흡기 바이러스 검출 결과를 정리하여 역학적인 특성을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 7월부터 2001년 6월까지 5년 간, 한양대학교병원 및 한양대학교 구리병원 소아과에 호흡기 질환으로 입원하였던 15세 이하 소아 2,317명을 대상으로 하였다.

2. 방법

1) 검체 채취

호흡기 질환으로 입원하면 24시간 이내에 환아의 비강인두(nasopharynx)를 phosphate buffered saline (PBS)으로

세척, 흡입한 비강인두흡입물(nasopharyngeal aspirate)을 채취하여 즉시 검사실로 운반하여 4℃에 보관하였으며, 도착 후 4시간 이내에 검체를 처리하였다.

2) 검체 처리

검체가 든 15 mL 시험관을 1500 rpm에서 10분간 원심 분리하였고, 상층액을 버리고 남은 침전물에 10% N-acetyl-L-cysteine (NALC) 2 mL을 가하여 점액이 녹도록 잘 섞은 후 2회 세척하고 PBS (2% fetal bovine serum)를 적당량 가하여 세포부유액을 만들었다. 면역형광검사용 슬라이드의 8개 well에 각각 20 uL 씩 떨어뜨려 실온에서 말렸고 같은 검체를 다른 슬라이드에 동량을 떨어뜨리고 그람염색을 하여 비강인두의 상피세포가 보이는 정도에 따라 검체의 질을 평가한 후 면역형광염색을 시행하였다.

3) 간접면역형광염색

면역형광염색용으로 제작된 슬라이드를 cold acetone에 10분간 고정시킨 후 7개의 well에 RSV, PIV I, II, III, influenza virus A, B, adenovirus의 7가지 단클론항체 (Respiratory panel I viral Screening & Identification Kit, Light Diagnostics, Chemicon, Temecula, CA, USA)를 각각 20 μL씩 가한 다음, 37℃, humid chamber에서 30분간 반응시킨 후 PBS로 5분간 2회 세척하였다. FITC-conjugated goat anti-mouse IgG로 다시 37℃, humid chamber에서 30분간 반응시켰고 PBS로 5분간 2회 세척하여 말린 후 mounting fluid를 떨어뜨려 형광현미경으로 관찰하였다.

결 과

1. 호흡기 바이러스 양성률

1996년 7월부터 2001년 6월까지 최근 5년 간 의뢰된 호흡기 바이러스검사 건수는 총 2,317건이었으며, 이중 737 환자에게서 바이러스가 검출되어 31.8%의 양성률을 나타내었다. 연도별 양성률은 1996년 35.3%, 1997년 28.2%, 1998년 33.9%, 1999년 36.7%, 2000년 17.5%, 2001년 33.8%로, 2000년의 양성률이 다른 해에 비하여 낮았다. 최근 5년 간의 월평균 바이러스 양성률은 1월부터 12월까지 각각 41.5%, 37.1%, 44.4%, 28.6%, 24.5%, 17.5%, 17.3%, 21.2%, 31.8%, 31.2%, 35.3%, 39.4%이었으며, 이를 다시 계절별로 나누어 보면 봄 31.0%, 여름 18.1%, 가을 33.2%, 겨울 39.6%의 양성률을 나타내었다. 최근 5년 간의 월별 호흡기 바이러스 양성률 분포 경향은 Fig. 1에 나타내었다.

2. 원인 바이러스

양성검체 737건에서 혼합감염을 포함하여 총 770건의

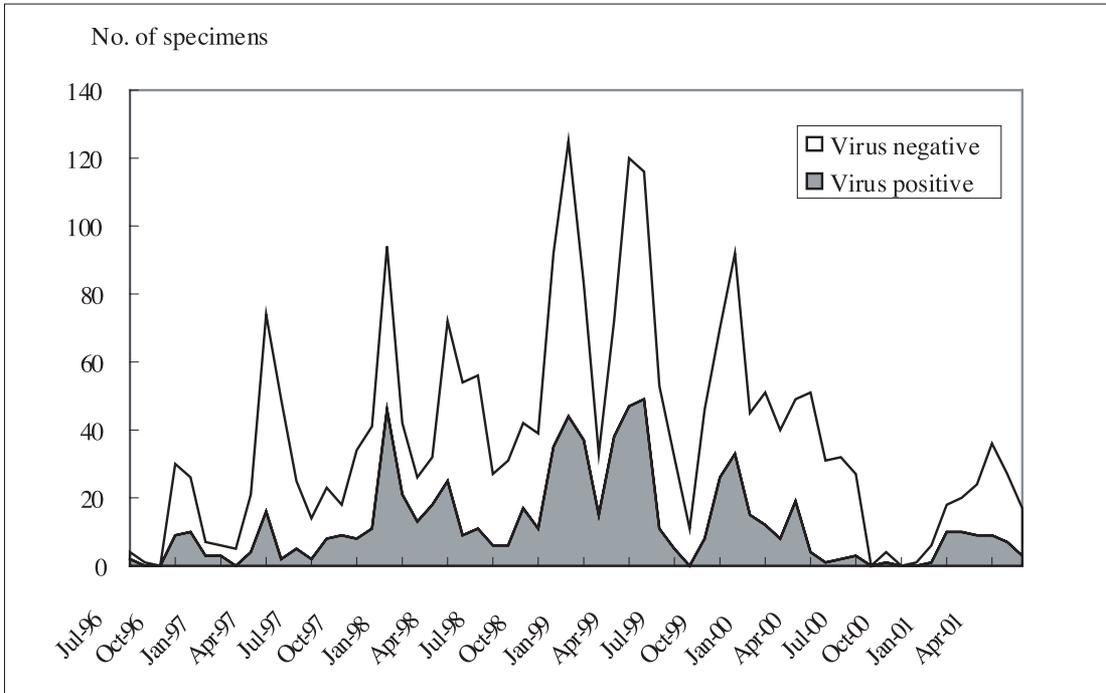


Fig. 1. Monthly distribution of total and positive cases of respiratory viruses tested in Hanyang University hospital and Hanyang University Guri hospital.

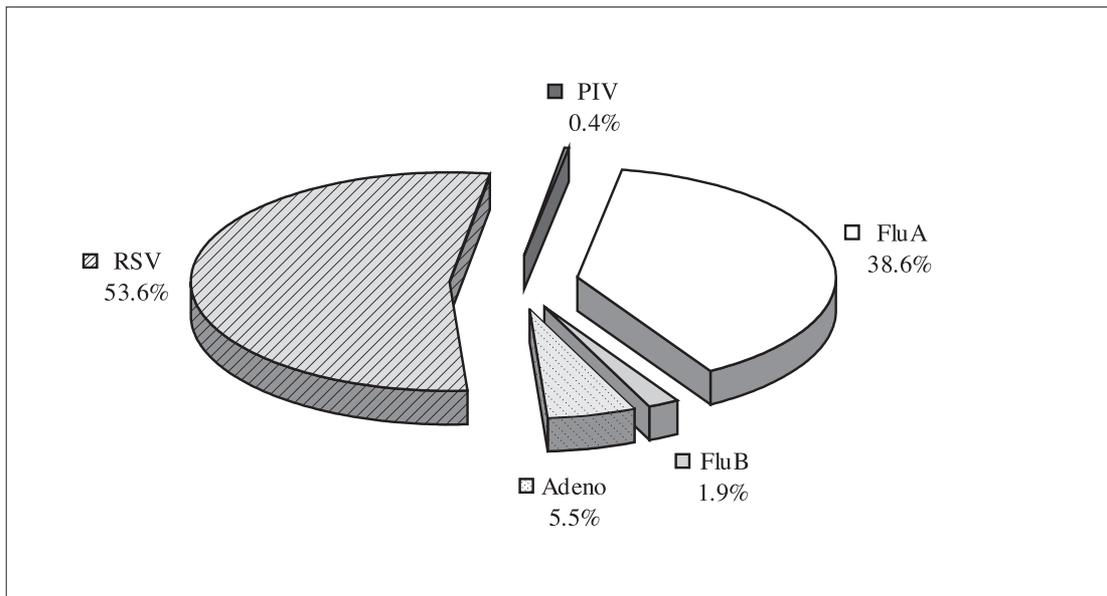


Fig. 2. Percentages of each respiratory virus detected in Hanyang University hospital and Hanyang University Guri hospital for the recent 5-year period (1996-2001).

Abbreviations: Flu A, influenza A virus; Flu B, influenza B virus; Adeno, Adenovirus; RSV, respiratory syncytial virus; PIV, parainfluenza virus.

바이러스가 검출되었으며, 이 중 RSV가 413건으로 53.6%를 차지하였고, influenza A virus는 297건으로 38.6%, adenovirus는 42건으로 5.5%, influenza B virus는 15건으로 1.9%, parainfluenza virus는 3건으로 0.4%를 차지하였다(Fig. 2). 혼합감염은 33예(4.5%)에서 관찰되었

으며 RSV와 influenza A virus 혼합감염이 25예로 가장 많았고, influenza A와 adenovirus 혼합감염 4예, influenza A virus와 influenza B virus 혼합감염 2예, RSV와 influenza B virus 혼합감염 1예, influenza A virus와 parainfluenza type II 혼합감염이 1예 있었다.

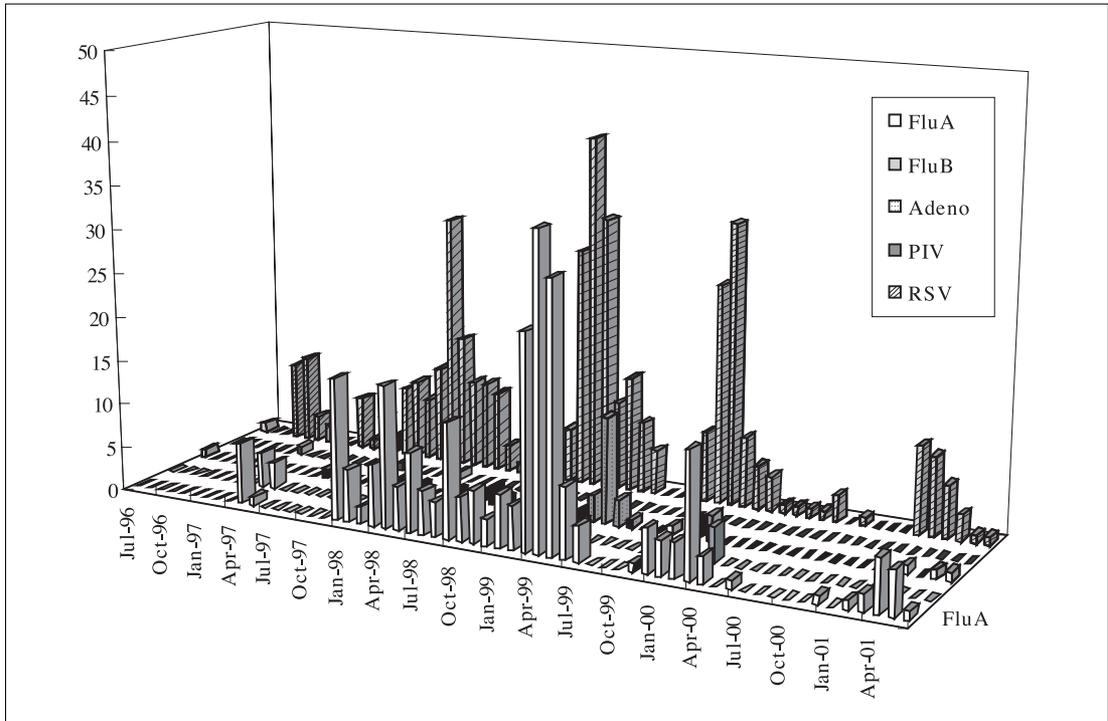


Fig. 3. Number of respiratory specimens positive for each respiratory virus by month and year. Abbreviations: see Fig. 1.

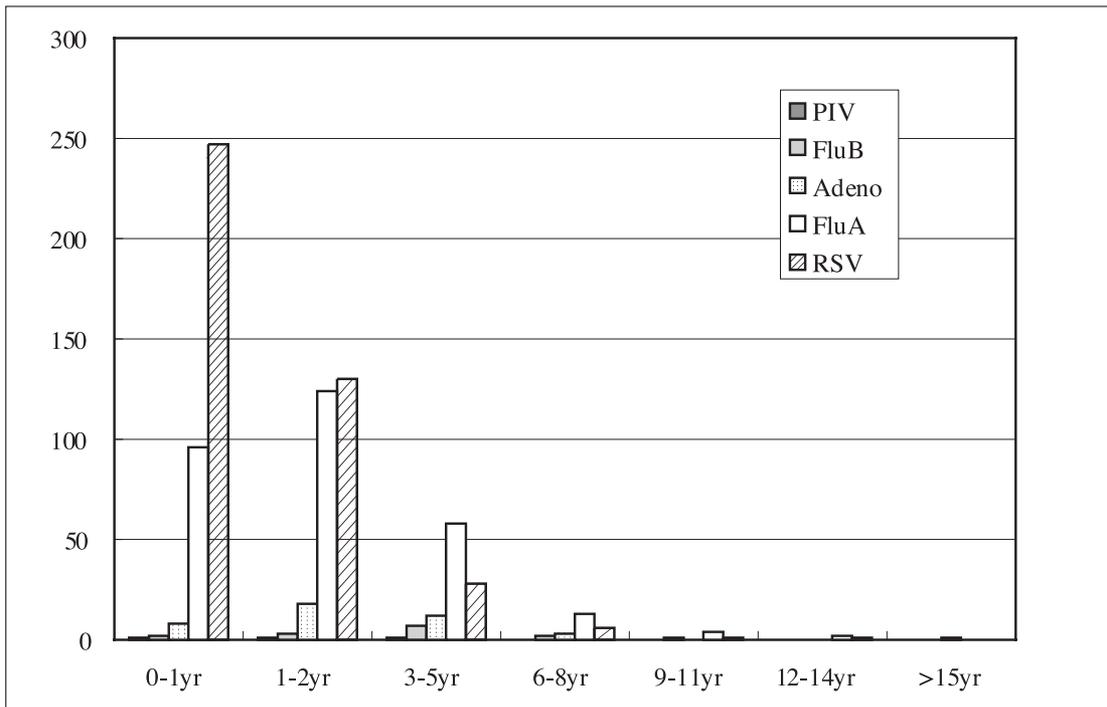


Fig. 4. Age-specific number of cases of lower respiratory tract infections caused by specific agents. Abbreviations: see Fig. 1.

3. 각 호흡기 바이러스별 월별 발생 분포

RSV는 매년 10월경부터 발생하기 시작하여 11월부터

다음 해 1, 2월까지 검출빈도가 가장 높았으며, 3-4월부터 발생이 감소되었다. Influenza A virus는 1997년 12월부터 유행하기 시작하여 1998년에는 연중 검출되었으며, 이

Table 1. Virus-specific clinical diagnosis of acute respiratory tract infections for total of 672 cases including mixed infections

Diagnosis	RSV	Flu A	Flu B	Adeno
URI	3	8	2	6
Croup	18	29	0	1
Laryngotrachitis	1	1	1	0
Bronchitis	3	7	0	1
Bronchiolitis	183	47	1	3
Pneumonia	145	125	5	20
Influenza	1	27	3	1
Others	26	25	0	7

Abbreviations: URI, upper respiratory infection; other abbreviations, see Fig. 1.

유행은 1999년 봄까지 지속되어 1999년 3월, 4월, 5월에 절정을 이루는 특이한 유행 양상을 나타내었다. Adenovirus는 연중 발생하였으나 주로 봄철에 유행하는 경향이 있었다. Influenza B virus는 매우 드물게 검출되었으며, 양성 증례는 모두 3월에서 5월에만 검출되어 봄에 발생하는 특성을 나타내었다. Parainfluenza virus는 1997년과 1998년에 2예가 검출되었고 모두 type II 이었다(Fig. 3).

4. 바이러스 양성 환자의 임상 양상

1세 미만의 영아에게서 검출된 바이러스 354예는, RSV가 247예로 69.8%를 차지하였으며 influenza A는 96예로 27.1%를 차지하였다. 1세부터 2세까지의 소아에게서 검출된 호흡기 바이러스 276예는 RSV가 130예로 44.9%, influenza A가 124예로 44.9%를 차지하였다. 3세 이후의 아동에게서 검출된 총 바이러스 140예 중, influenza A는 77예 (55.0%), RSV는 36예 (25.7%), adenovirus는 16예(11.4%)로 influenza A의 검출빈도가 가장 높았다(Fig. 4). 바이러스가 검출되었던 737명 환자의 남녀 분포는 남아가 456명, 여아가 281명으로 1.6:1이었으며, 각 바이러스별로도, RSV 1.6:1, influenza A 1.5:1로 남아에서의 검출 비율이 높았다.

바이러스가 검출되었던 환자 중 병력 검토가 가능하였던 672명을 대상으로, 각 바이러스별로 진단명을 조사한 결과, RSV가 검출되었던 환자 380명 중 세기관지염 (bronchiolitis)이 48.2%, 폐렴이 38.2%였다. Influenza A가 검출되었던 269명의 환아는 폐렴이 46.5%, 세기관지염이 17.5%, croup 10.8%, 인플루엔자 10.0%이었다. Adenovirus가 검출되었던 환자 39명 중 51.3%가 폐렴 진단을 받은 것으로 나타났다(table 1).

고 찰

하기도 감염증의 원인으로 바이러스가 차지하는 비율은 사회경제적인 여건, 대상 집단, 진단 방법 등에 따라

차이가 있는 것으로 보고되고 있다[1, 8]. 본 연구에서는 최근 5년 간, 급성 호흡기 질환으로 인하여 입원하였던 소아과 환자를 대상으로 하였는데, 대상 환자 2,317명중 737명에서 바이러스가 검출되어 31.8%의 양성률을 나타내었다. 국내 연구보고 중 1990년 11월부터 1994년 4월까지, 712명의 소아 하기도 감염 환자를 대상으로 바이러스 배양과 항원검출법으로 검사한 이 등[10]의 바이러스 양성률 45.9%와 비교하면 본 연구의 바이러스 양성률이 낮았다. 이 등[13]은 1994년 4월부터 1996년 10월까지, 515명의 환아를 대상으로 RSV와 parainfluenza virus 배양을 실시하였고, 양성률은 29.1%이었다. 이 등은 바이러스 배양법을 사용하였고, 또한 RSV와 parainfluenza virus에 국한하여 검사하였으므로 바이러스 양성률이 낮았던 것으로 추정된다.

연도별 바이러스 양성률은 1996년부터 1999년까지는 유사하였으나, 2000년의 양성률이 17.5%로 다른 해에 비하여 낮았는데, 이는 의약분업 사태로 인하여 하반기의 검사가 거의 중단되었기 때문이었다. 최근 5년 간의 월평균 바이러스 양성률은 1월부터 12월까지 각각 41.5%, 37.1%, 44.4%, 28.6%, 24.5%, 17.5%, 17.3%, 21.2%, 31.8%, 31.2%, 35.3%, 39.4%로 1월과 3월이 가장 높았다. 이를 다시 계절별로 나누어 보면 봄 31.0%, 여름 18.1%, 가을 33.2%, 겨울 39.6%의 양성률을 나타내어 겨울에 바이러스 검출률이 가장 높았고, 봄과 가을은 비슷하였다. 그러나 여름철에도 10% 이상의 양성률을 나타내어 바이러스 성 하기도 질환은 연중 발생하고 있음을 알 수 있었으며 이는 다른 국내 연구 보고와도 유사하였다[10, 11, 13].

각 원인바이러스별 분포를 보면, 혼합감염 포함하여 총 770건의 바이러스가 검출되었으며, 이 중 RSV가 53.6%를 차지하였고, influenza A virus는 38.6%, adenovirus는 5.5%, influenza B virus는 1.9%, parainfluenza virus는 0.4%를 차지하였다(Fig. 2). 국내보고 중 가장 많은 환자를 대상으로 한 이환중 등[10]의 보고에서는 RSV가 59.3%, parainfluenza virus 22.0%, influenza virus 11.4%, adenovirus가 8.4%를 차지하였는데, parainfluenza virus의 검출비율이 본 연구 결과보다 상당히 높은 차이가 있었

다. Welliver 등[7]은 보고된 많은 문헌을 종합하여, 급성 세기관지염의 원인 바이러스 중 RSV가 50%, parainfluenza virus 25%, influenza virus 5%로 보고하였는데, 본 연구에서 influenza A virus가 38.6%로 상당히 높고, parainfluenza virus가 0.4%로 상당히 낮은 것은 특이한 소견이었다. 이는 검체의 채취와 진단방법의 차이, 단클론항체의 차이 등이 있을 수 있고, 조사 지역 등에 따라 차이가 크다는 보고도 있다[14-16].

RSV는 매년 10월경부터 발생하기 시작하여 11월부터 다음 해 1, 2월까지 검출빈도가 가장 높았으며, 3-4월부터 발생이 감소되었다(Fig 3). 연구기간 중 가장 특이한 유행 양상은 influenza A virus의 유행이었는데, 1997년 12월부터 검출되기 시작하여 1998년에는 연중 검출되었으며, 이 유행은 1999년 봄까지 지속되어 1999년 3월, 4월, 5월에 절정을 이루었으며 2000년과 2001년 봄에 소규모 유행이 있었다. Adenovirus는 연중 발생하였으나 주로 봄철에 유행하는 경향이 있었다. Influenza B virus는 매우 드물게 검출되었으며, 양성 증례는 모두 3월에서 5월에만 검출되어 봄에 발생하는 특성을 나타내었다. Parainfluenza virus는 1997년과 1998년에 2예가 검출되었고 모두 type II 이었다.

환아의 연령에 따라 원인 바이러스의 분포에 차이가 있는데, RSV는 1세 미만에서 현저히 검출되고 influenza virus는 오히려 나이가 증가할 수록 많이 검출되는 경향이 있는데[6, 7, 9], 우리 연구에서도 유사하였다. 즉, 1세 미만의 영아에게서 검출된 바이러스 354예 중, RSV는 69.8%, influenza A는 27.1%를 차지하여 RSV가 가장 중요한 원인바이러스였으며, 1세부터 2세까지의 소아에게서 검출된 호흡기 바이러스 276예는 RSV가 47.1%, influenza A가 44.9%로 두 바이러스가 비슷한 비중을 차지하였다. 3세 이후의 아동에게서 검출된 총 바이러스 140예 중, influenza A는 55.0%, RSV는 25.7%, adenovirus는 11.4%로, influenza A의 비중이 가장 높았다(Fig. 4).

Influenza A 바이러스 감염은 겨울철에 집중적으로 발생하고 비말, 간접 및 직접 접촉을 통해 전염되며 유행이 시작되면 2-3주 내에 정점을 이루고 5-6주간 지속되는 것으로 알려져 있다[17]. 이 등은 1997-1998년 겨울동안 인플루엔자 유사환자의 발생율과 바이러스 분리율이 12월에 가장 높았다고 보고하였으며, 본 연구에서도 97년 12월에 influenza A virus가 다수 검출되었다. 국립보건원의 2000-2001절기 인플루엔자 표본감시 결과보고서에 의하면 발생의 정점이 2001년 2월말에서 3월초에 있었다고 보고되었으나 본 연구에서는 4월과 5월에 최대 검출되었다. 또한 본 연구에서 나타난 1999년 2월-4월의 인플루엔자 유행은 국내 보고에서는 찾을 수 없었다. 특이한 점은 RSV의 유행이 감소되는 시점인 2월에서 4월에 influenza A의 검출이 서서히 증가되는 양상이 1998년, 1999년 및 2000년에 관찰되었고, 1998년에는 RSV와 Influenza A와 동시에 최고점을 이루다가 RSV와 influenza A가 동시에

감소하며 다시 Influenza A가 증가하는 양상이 관찰되었다.

Adenovirus 감염은 상기도 감염, 각결막염, 위장관염의 순서로 빈도가 높으며, 호흡기 질환에서는 2-5%를 차지한다고 보고되었으며[6, 7], 정 등[20]은 Adenovirus 감염이 연중 산발적으로 발생하였다고 보고하였으며, 본 연구에서도 adenovirus는 연중 산발적으로 검출되는 양상을 나타내었다.

바이러스에 의한 호흡기 감염의 경우에는 혼합감염이 있는 것으로 알려져 있으나 전체 바이러스감염의 5%이하를 차지하며, RSV와 influenza virus의 혼합감염이 가장 흔한 것으로 보고되고 있다[21]. 본 연구에서도 혼합감염이 31예(4.2%) 있었고 RSV와 influenza A virus가 23예로 가장 많았으며 influenza A와 adenovirus가 혼합감염도 5예 검출되었다. 혼합감염이 단독감염보다 임상적으로 더 중한 증상을 일으키는지에 대한 임상적인 연구가 필요할 것이다.

요 약

배 경 : 급성 하기도 감염은 소아에서 입원을 요하는, 빈도가 높고 위중한 질환이며 바이러스가 가장 중요한 원인으로 알려져 있다. 원인 바이러스는 국가나 지역, 발생연도에 따라 다양한 것으로 알려져 있으나, 국내에서는 다수의 환자를 대상으로 한, 장기적인 최근의 연구보고가 없는 실정이다. 이에 연구자들은 소아과 환자를 대상으로 최근 5년 간 검출된 호흡기 바이러스의 역학적인 연구를 시행하고자 하였다.

방 법 : 1996년 7월부터 2001년 6월까지 한양대학교 병원 및 한양대학교 구리병원 소아과에 호흡기 질환으로 입원한 2,317명의 환아를 대상으로, 비강인두흡입물을 채취하여 간접면역형광법으로 respiratory syncytial virus(RSV), influenza virus A와 B, parainfluenza virus, adenovirus를 동시에 검출하였다.

결 과 : 바이러스 양성률은 31.8%이었고, 검출된 바이러스는 RSV 53.6%, influenza A virus 38.6%, adenovirus 5.5%, influenza B virus 1.9%, parainfluenza virus 0.4%이었다. 다른 연구 결과와는 달리 parainfluenza virus의 검출률이 낮았다. RSV는 매년 겨울에 가장 많이 검출되었으나, influenza A virus는 연구 기간동안 겨울에서 봄에 걸쳐서, RSV 유행의 뒤를 따르는 양상을 나타내었으며, 1999년 봄에는 대유행이 있었음을 시사하는 양상을 나타내었다. RSV는 1세 이하에서 가장 많았고 6개월 미만의 환아가 6개월에서 1세 사이보다 많이 검출되었으며 influenza A와 adenovirus는 1-2세에 가장 많이 검출되었다. RSV는 급성 세기관지염과 폐렴을, influenza A와 adenovirus는 폐렴을 주로 일으키는 것으로 나타났다.

결 론 : 소아 하기도 감염의 주원인은 RSV임을 확인하였으며, 연구기간동안 influenza A virus가 상당히 유행

했음을 알 수 있었다. Parainfluenza virus는 다른 연구보고에 비하여 발생률이 상당히 낮은 특징을 보여주었다.

참 고 문 헌

1. Chretien J, Holland W, Macklem P, Murray J, Woolcock A. Acute respiratory infections in children : a global public-health problem. *N Engl J Med* 1984;310:982-4.
2. Acute respiratory infections in under-fives. 15 million death a year (editorial). *Lancet* 1985; 2: 699-701.
3. 송태숙, 정윤석, 박호진, 신미자. 소아과 입원환자에 대한 통계적 관찰. *소아과* 1985;28:1-15.
4. 한영철, 김학기, 이병철, 이경수, 조성훈, 이두봉. 소아과 입원환자에 대한 통계적 관찰(1966-1985). *소아과* 1987;30:385-91.
5. Denny FW. The clinical impact of human respiratory virus infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S4-12.
6. Boyer KM, and Cherry JD. Nonbacterial pneumonia. In: Feigin RD and Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987: 288-300.
7. Welliver R, and Cherry JD. Bronchiolitis and infectious asthma. In: Feigin RD and Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987: 278-88.
8. Graham NMH. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiol Rev* 1990;12:149-78.
9. 이규만. 급성 기도 감염 환자 비인두흡인물에서의 respiratory syncytial 바이러스, 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스의 검색. *대한임상병리학회지* 1992;12:473-8
10. 이환중, 윤보영, 김미란, 윤종구. 소아 급성 하기도 감염의 원인 바이러스 및 이의 유행양상. *감염* 1995;27:319-332.
11. 전래희, 강정옥, 민도식, 박일규, 오재원, 최태열. 바이

- 러스성 호흡기 질환의 역학적 조사 및 신속한 진단법의 비교. *대한임상병리학회지* 1999;19:433-9.
12. Woo PCY, Chiu SS, Seto WH, Peiris M. Cost-effectiveness of rapid diagnosis of viral respiratory tract infections in pediatric patients. *J Clin Microbiol* 1997;35:1579-81.
13. 이정진, 박현선, 김미란, 김덕하, 이혜란, 박종영 등. Respiratory syncytial virus와 parainfluenza virus 급성 하기도 감염의 유행 및 임상 양상. *소아과* 1997;40:1071-80.
14. Freymuth F, Quibriac M, Petitjean J, Amiel ML, Pothier P, Denis A, et al. Comparison of two new tests for rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections by enzyme-linked immunosorbent assay and immunofluorescence techniques. *J Clin Microbiol* 1986;24:1013-6.
15. Landry ML, Cohen S, Ferguson D. Impact of sample type on rapid detection of influenza virus by cytospin-enhanced direct immunofluorescence and membrane enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 2000;38:429-30.
16. Berman S. Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev Infect Dis* 1991;13:S454-62.
17. Bett RF. Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, et al, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995:1546-67.
18. 이주연, 박종원, 안정배, 신구철, 김지희, 김석현 등. 전국 표본감시체계로 조사된 1997-1998년 국내에서 발생한 인플루엔자 유행 양상. *감염* 1999;31:1-8.
19. 국립보건원. 2000-2001절기 인플루엔자 표본감시 결과보고서 2001년 8월.
20. 정의정, 김미란, 김덕하, 이혜란, 박종영, 김한성. 소아에서 아데노바이러스하기도 감염에 대한 임상 연구. *소아과* 1998;41: 1070-7.
21. Waner JL. Mixed viral infections: detection and management. *Clinical microbiology reviews* 1994;4:143-51.