

## 2012年～2017年5年間の小児集中治療室に入室した 下気道感染症の小児から検出された呼吸器ウイルス の検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-07-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 出口, 薫太郎, 濱田, 洋通, 廣瀬, 翔子, 本田, 隆文, 安川, 久美, 西嶋, 陽奈, 小倉, 惇, 高梨, 潤一 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00032440">http://hdl.handle.net/10470/00032440</a>

## 2012年～2017年5年間の小児集中治療室に入室した下気道感染症の小児から 検出された呼吸器ウイルスの検討

<sup>1</sup>東京女子医科大学八千代医療センター小児科

<sup>2</sup>東京女子医科大学八千代医療センター小児集中治療科

<sup>3</sup>千葉県衛生研究所ウイルス・昆虫医科学研究室

デグチクンタロウ ハマダ ヒロミチ ヒロセ ショウコ ホンダ タカフミ  
出口薫太郎<sup>1</sup>・濱田 洋通<sup>1</sup>・廣瀬 翔子<sup>1</sup>・本田 隆文<sup>2</sup>  
ヤスカワ クミ ニシジマ ハルナ オグラ アツシ タカナシ ジュンイチ  
安川 久美<sup>2</sup>・西嶋 陽奈<sup>3</sup>・小倉 惇<sup>3</sup>・高梨 潤一<sup>1</sup>

(受理 2019年12月24日)

### Clinical Features of Respiratory Viruses Detected in Patients in the Pediatric Intensive Care Unit for Lower Respiratory Tract Infection from 2012 to 2017

Kuntaro Deguchi,<sup>1</sup> Hiromichi Hamada,<sup>1</sup> Shoko Hirose,<sup>1</sup> Takafumi Honda,<sup>2</sup>

Kumi Yasukawa,<sup>2</sup> Haruna Nishijima,<sup>3</sup> Atsushi Ogura,<sup>3</sup> and Jun-ichi Takanashi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Chiba, Japan

<sup>2</sup>Pediatric Intensive Care Unit, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Chiba, Japan

<sup>3</sup>Division of Virology and Medical Zoology, Chiba Prefectural Institute of Public Health, Chiba, Japan

The role of respiratory viruses in pediatric patients with severe lower respiratory tract infection (LRTI) is unclear in Japan. The purpose of this study was to investigate the prevalence of respiratory viruses in children with LRTI managed at the pediatric intensive care unit (PICU) in a single center in Chiba, Japan. We examined 153 patients with LRTI who needed ventilatory support including high-flow nasal cannula oxygen therapy between April 2012 and March 2017; 116 by immunochromatography and 37 by PCR. Nasal swab samples were then examined using immunochromatography assay kits for respiratory syncytial virus (RSV), human metapneumovirus (hMPV), and influenza virus (flu). For PCR, viral antigen nucleic acids were obtained from nasal swabs. Each sample was examined by (RT-) PCR for RSV, enterovirus (EV), hMPV, human bocavirus (HBoV), parainfluenza virus (PIV), and adenovirus (AdV). Clinical characteristics, disease course, and prognosis were investigated. Of 153 patients with a median age of 13 months (0 months-13 years), 73 were male, and 59% had previously had an underlying disease and/or disability. We detected at least 1 virus in 147 patients (96%); 10 patients (6.5%) had co-infection with different viruses. RSV (53%) was the most common, followed by hMPV (20%), EV (5.2%), flu (4.6%), HBoV (4.6%), and PIV (2.6%). Infants were frequently positive for RSV or EV, whereas children over 1 year old were frequently positive for hMPV or HBoV. Seasonal variation was seen in each virus. Over half of the patients positive for RSV or flu were previously healthy children, but many patients positive for other viruses had some other disease or disability. Duration of PICU stay depended on patients' backgrounds rather than the causative

✉: 濱田洋通 〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田 477-96 東京女子医科大学八千代医療センター小児科

E-mail: hamada.hiromichi@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.90.1\_14

Copyright © 2020 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

virus. After LRTI, 1 patient dead, 2 patients received tracheotomy, and 1 started home oxygen therapy. In conclusion, RSV was the most common in LRTI pediatric patients in the PICU. Except for RSV and flu, patients frequently had some other disease/disability. Duration of PICU stay and prognosis often depends on the patient's background.

**Key Words:** children, RS virus, respiratory tract infection, respiratory failure, pediatric intensive care

## 緒 言

呼吸器感染症は、集中治療室でケアを必要とする小児のうち最も頻度の高い疾患カテゴリーである<sup>1)</sup>。抗菌薬やワクチンの普及により原因病原体としてウイルスの割合は増加している。ウイルス感染症はウイルス検出や分離培養が限られた施設でしか行われていないことから、日常診療では起因ウイルス同定が困難であり、結果として臨床症状や予後の知見の蓄積が不十分となっている。

2000年前後から、患者の気道分泌物から核酸を抽出して polymerase chain reaction (PCR) 法をはじめとする遺伝子検査で原因ウイルスを同定する手法が普及した。結果が迅速に得られるようになり、前方視的に各ウイルス感染症の臨床症状が把握できる環境になりつつある。ヒトメタニューモウイルス (human metapneumovirus : hMPV) は 2001 年に初めて報告され<sup>2)</sup>、2012 年には本邦で迅速抗原診断キットが保険点数の付く形で発売された。その普及により、臨床現場での症状や経過の解析が進んでいる<sup>3)</sup>。その後もヒトボカウイルス (human bocavirus : HBoV) の同定<sup>4)</sup>、新興感染症としての H1N1 influenza と<sup>5)</sup>、遺伝子検査によって呼吸器ウイルスの同定と臨床症状の理解が進んできた。

我々は 2007 年～2012 年の 5 年間にわたる 2 歳未満の下気道感染症の入院症例について、その呼吸器ウイルスの検出を行い、各ウイルス感染の臨床像について報告した<sup>6)</sup>。この研究期間に呼吸不全により人工呼吸管理を行った重症例は 20 例で、うち RS ウイルス (respiratory syncytial virus : RSV) とエンテロウイルス (enterovirus : EV) 属が各 8 例ずつと多くを占めていた。欧米の報告においても、呼吸不全に陥った下気道感染症では RSV と EV 属が検出ウイルスとして多いとの報告がなされている<sup>7,8)</sup>。本邦では現在、小児 ICU (PICU) が全国に整備されつつある状況で、PICU に入室した下気道感染症例のウイルス検出頻度についての論文報告は調べた限りはない。

そこで我々は、PICU に入室した重症下気道感染

症小児について、呼吸器ウイルスの検出を行い、各ウイルス検出症例の患者背景、検査所見、治療内容、予後について検討した。

## 対象と方法

2012 年 4 月～2017 年 3 月の 5 年間に、急性気管支炎、急性細気管支炎あるいは急性肺炎の診断で、呼吸管理が必要として東京女子医科大学八千代医療センター PICU に入室した 15 歳以下の症例で RSV、hMPV、インフルエンザウイルス (influenza virus : flu) の各迅速抗原検査が陽性の 116 例および、同検査が陰性で呼吸器ウイルスの PCR 検査を実施した 37 例の、計 153 例を今回の対象として後方視的に検討した。

RSV はタウンズ社製「イムノエース<sup>®</sup>RSV Neo」、hMPV はアドテック株式会社製「プロラスト<sup>®</sup>hMPV」、flu はミズホメディー社製「クイックチェイサー<sup>®</sup>FluA, B」の各迅速抗原検査キットを用いた。PCR 検査は、児の鼻咽腔ぬぐい液を採取し、細胞培養用培地ニッスイ Eagle's MEM<sup>③</sup> (日水製薬) に Albumin, Bovine (Fraction V) を最終濃度 0.1% になるように加えた保存液 2 mL に浮遊し、解析まで 80℃ で保存した。この鼻咽腔ぬぐい液から核酸を抽出し (High Pure Viral RNA Kit, Roche)、それぞれの呼吸器ウイルスに特異的なプライマーを用いて (RT-) PCR を行った<sup>4,9)~13)</sup>。臨床検体からの直接 (RT-) PCR 産物を Big Dye Terminator Cycle Sequencing Kit version (1.1) (Applied Biosystem) を用いてシーケンス反応を行い、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し既知のウイルスとの関係を検討した。対象としたウイルスは RSV、EV 属、hMPV、HBoV、アデノウイルス (adenovirus : AdV)、パラインフルエンザウイルス (human parainfluenza virus : PIV) の 6 ウイルス群である。なお、ここでは国際ウイルス分類委員会の定める分類に従い、ライノウイルス A-C 型は EV 属に含まれる表記とした。

気管、気管支、肺実質あるいは間質に炎症所見を認めるものを下気道感染症と定義し、症状、理学所

**Table 1** Number of patients positive with respiratory viruses.

Virus	Positive patients	
Single-detection		
RSV	81	
hMPV	30	
EV	8	
flu	7	
HBoV	7	
PIV	4	137
Co-detection		
EV+HBoV	3	
EV+Adeno	2	
EV+hMPV	1	
EV+HBoV+Adeno	1	
EV+HBoV+hMPV	1	
PIV+Adeno	1	
PIV+RSV	1	10
All negative		6
		153

RSV, respiratory syncytial virus; hMPV, human metapneumovirus; EV, genus enterovirus; flu, influenza virus; HBoV, human bocavirus; PIV, parainfluenza virus.

見と胸部 X 線所見から下気道感染症を診断した。胸部 X 線で肺野に明らかな浸潤影のあるものを急性肺炎、肺野に所見を認めない症例を急性気管支炎および急性細気管支炎とし、今回の検討ではこの二者を区別せず急性気管支炎として一括して示した。

染色体異常、心疾患、気道疾患、神経筋疾患等在宅医療や生活に介助が必要な児を基礎疾患ありとした。また、RSV 感染症でのハイリスクとしてパリビズマブの適応となっている在胎期間 36 週未満の早産児も基礎疾患ありとした。気管支喘息およびアレルギー疾患、内分泌疾患等は基礎疾患なしとした。対象に免疫不全児はなかった。

呼吸管理については、経鼻高流量酸素療法 (high-flow-nasal cannula : HFNC)、非侵襲的陽圧換気療法 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV)、侵襲的人工呼吸管理に区分した。すでに基礎疾患が理由で在宅人工呼吸管理を行っている児が、在宅での圧設定よりも高い呼吸器条件に変更して管理した場合も侵襲的人工呼吸管理に含めた。

後遺症については、死亡例と、本感染を契機に気管切開、在宅での呼吸管理が必要となった症例を後遺症ありとした。

解析には Microsoft Excel 2016 を用い、ウイルス別の PICU 入室日数については一元配置分散分析

を、後遺症有無別 PICU 入室日数については t 検定を行った。

本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認を得た (5207)。

## 結 果

原因ウイルスの検討を行った 153 例のうち男児が 73 名 (48%)、女児が 80 名 (52%) であり、年齢中央値 1 歳 1 か月 (0 か月~13 歳)、基礎疾患を 90 名 (59%) に認めた。急性肺炎が 117 例 (76%)、急性気管支炎が 37 例 (24%) であった。

147 例 (96%) で少なくとも 1 種以上のウイルスが検出された。単独のウイルスが検出された患者が 137 例 (89.5%) で、RSV が 81 例 (迅速検査 79 例, PCR 2 例)、hMPV が 30 例 (迅速検査 30 例, PCR 0 例)、EV が 8 例 (PCR のみ)、flu が 7 例 (迅速検査 7 例, PCR 0 例)、HBoV が 7 例 (PCR のみ)、PIV が 4 例 (PCR のみ) であった。複数のウイルスが検出された患者が 10 例 (6.5%) であり、うち 2 種類検出が 8 例 (5.2%)、3 種類検出が 2 例 (1.3%) であった。6 例 (3.9%) で対象ウイルスが検出されなかった (Table 1)。

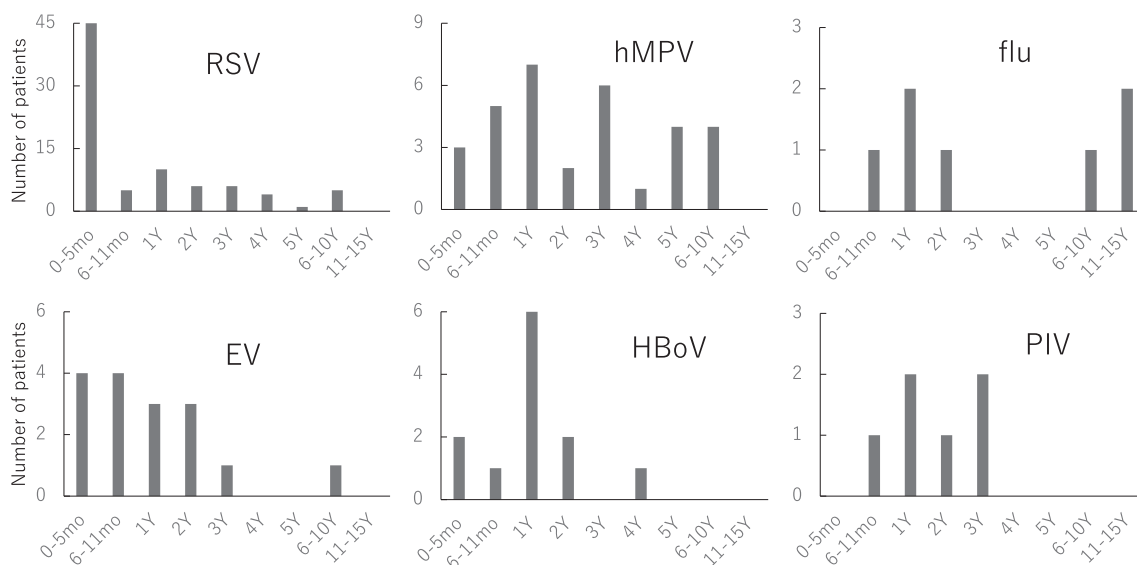
各ウイルス検出者の年齢 (月齢) の分布を Figure 1 に示す。RSV は生後 6 か月未満、EV は 1 歳未満が中心である一方、hMPV、flu、HBoV、PIV は 1 歳以上を中心に分布していた。

入院月毎のウイルス陽性患者数を Figure 2 に示した。RSV は 10 月~2 月に流行があるものの、夏も含めて通年で検出されており、EV も 3 月から 11 月までの冬季以外で検出された。一方、他のウイルスは季節性がみられ、flu は 2 月~4 月、hMPV と HBoV は 3 月~5 月、PIV は 5 月~8 月に、陽性患者が分布した。

各ウイルス検出者の基礎疾患の有無を Figure 3 に示す。RSV と flu は過半数が健常者である一方、他のウイルスは基礎疾患を持つ患者が多くを占めた。

各患者に行った呼吸管理の内訳を Figure 4 に示す。RSV と hMPV は症例数が多いが、そのうち侵襲的人工呼吸管理を行ったのは、RSV で 14 例 (17%)、hMPV では 4 例 (13%) であった。他のウイルスは症例数が少ないが、EV (8 例中 5 例)、PIV (4 例中 2 例) では半数以上が侵襲的人工呼吸管理を必要とした。ただし、その多くはもともと在宅人工呼吸管理を行っていた児であった (EV 5 例中 4 例、PIV 2 例中 1 例)。

Figure 5 には PICU 入室日数を、検出されたウイ

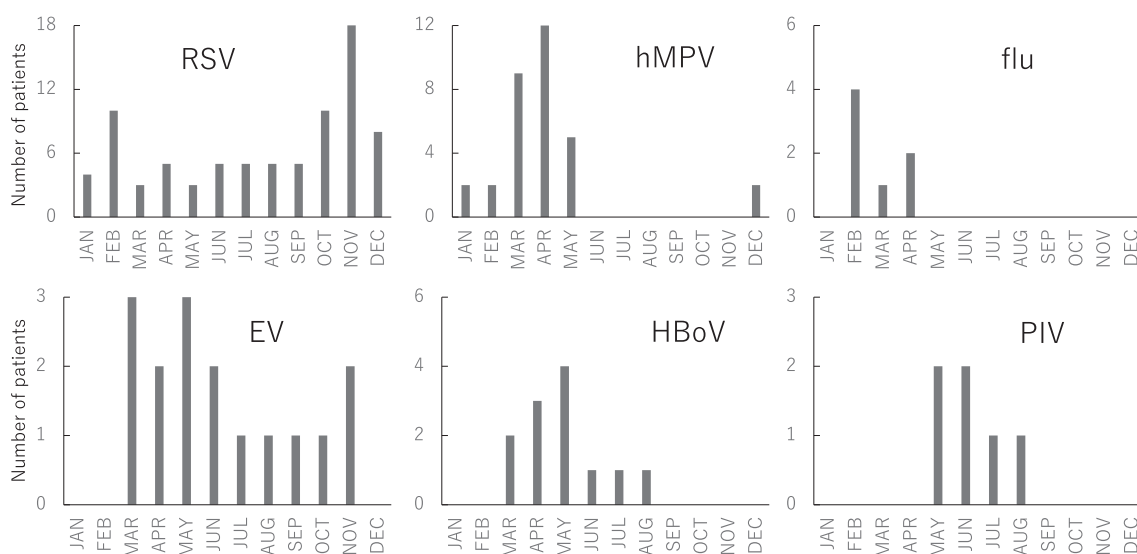


**Figure 1** Age distribution of the 6 viruses during the study period.

Age is divided as shown in the horizontal axis and number of positive patients is shown on the vertical axis.

Mo, months; Y, years.

RSV, respiratory syncytial virus; hMPV, human metapneumovirus; flu, influenza virus; EV, genus enterovirus; HBoV, human bocavirus; PIV, parainfluenza virus.



**Figure 2** Seasonal distribution of the 6 viruses during the study period.

Number of positive patients is shown per month.

RSV, respiratory syncytial virus; hMPV, human metapneumovirus; flu, influenza virus; EV, genus enterovirus; HBoV, human bocavirus; PIV, parainfluenza virus.

ルス別 (Figure 5-a) と、基礎疾患の有無別 (Figure 5-b) で示した。PICU 入室日数はウイルス間では差がなく ( $p=0.080$ )、基礎疾患の有無で差がみられた ( $p<0.001$ )。

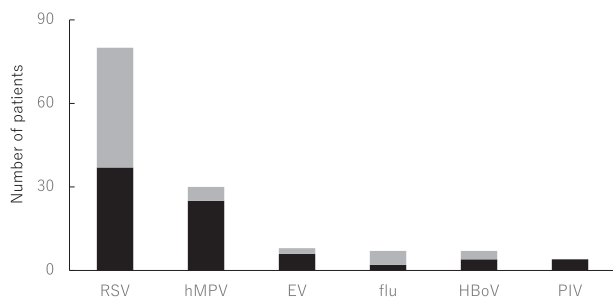
後遺症を残した症例は 4 例であった (Table 2)。症例 1 は、hMPV 急性肺炎、さらに急性呼吸窮迫症候群に陥り間質性肺炎による肺線維症の進行により

肺機能が低下し、PICU 入室 207 日目に死亡した。

### 考 察

5 年間にわたる集中治療を要した小児下気道感染症のウイルス検出頻度を単施設で検討した。以前、当施設より 2007 年～2012 年の 5 年間の下気道感染症の入院症例全体のウイルス検出頻度について報告したが、そのうち PICU に入室した症例は RSV, EV



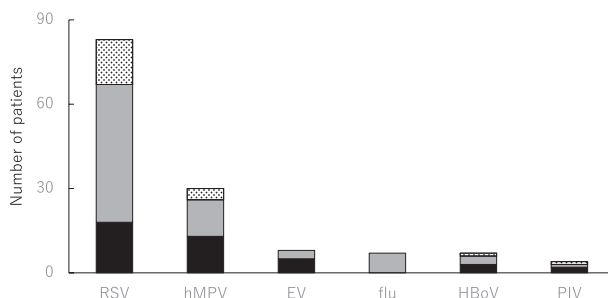


**Figure 3** Diseases and disabilities in patients positive for respiratory viruses.

Black columns show patients with primary disease and/or disability. Gray columns show primarily healthy children. RSV, respiratory syncytial virus; hMPV, human metapneumovirus; EV, genus enterovirus; flu, influenza virus; HBoV, human bocavirus; PIV, parainfluenza virus.

が多くを占めた<sup>6)</sup>. Kawaguchiらはカナダの単施設のPICUに入室した下気道感染症例の10年間のウイルス検出について報告しており、検出頻度はRSV, EV属, PIV, hMPV, AdVの順であった<sup>7)</sup>. またRandolphらはアメリカ国内の多施設研究で、PICUに入室した患児の呼吸器ウイルスの検出をインフルエンザシーズンに限って検討したが、RSV, EV属, flu, AdVの順であった<sup>8)</sup>. これら既報と比較すると、今回の研究ではEVの頻度は必ずしも高くなかった. EVによる気道感染は、他のウイルス感染と比較して予後は比較的良好だが<sup>14)</sup>、免疫不全などの原病があったり、気管挿管管理を要する症例では予後が悪いことが指摘されており<sup>15)</sup>、重症下気道感染の起因ウイルスとなりうる. この研究期間のすべてのPICU入室例は227例であったが、すべての症例でPCRの検討が行われていたわけではなく、今回検討した153例は全体の67%に相当した. このことがバイアスとなっている可能性がある. もう一点は患者背景の違いが考えられる. 海外の既報では、患児の基礎疾患の背景についてあまり言及されていない. 当院は総合周産期母子医療センターであり、NICUを退院した基礎疾患のある患児を多く診療している. こうした患者背景の違いが検出頻度に影響を与えている可能性がある.

ウイルス陽性者の年齢分布に特徴がみられた. RSV, EV属は1歳未満の低年齢で多く、hMPV, HBoV, PIVは1歳以上が多かった. RSVは特に生後6か月以下に集中した. 母体からの移行抗体があるものの、すぐに感染防御として機能せず、また呼吸筋の未熟性もあり、一般的にも生後6か月以下に重



**Figure 4** Ventilatory support devices in patients positive for respiratory viruses.

Black columns: Mechanical ventilation with intubation. Gray columns: Positive pressure support with face mask. Dot columns: Respiratory support with high-flow-nasal cannula oxygen therapy.

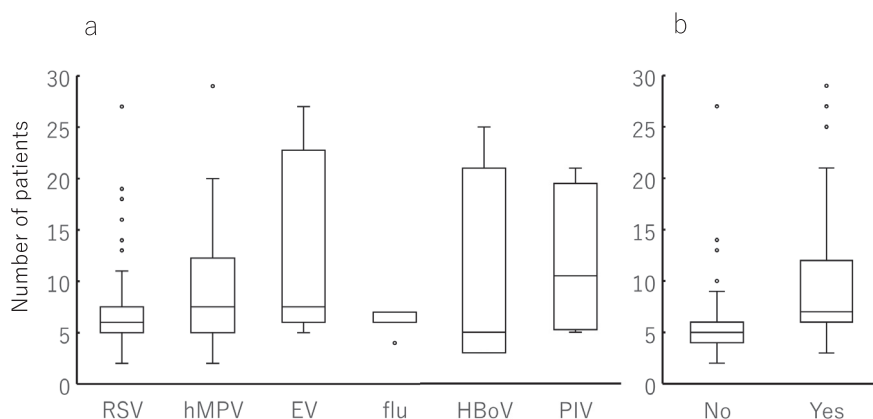
RSV, respiratory syncytial virus; hMPV, human metapneumovirus; EV, genus enterovirus; flu, influenza virus; HBoV, human bocavirus; PIV, parainfluenza virus.

症例が多い<sup>6)16)</sup>. 一般的にhMPVは1~2歳<sup>3)</sup>、PIVは1歳未満に頻度が多い<sup>17)</sup>が、本研究では3歳以上の症例が一定数みられた. これらのウイルス陽性者では基礎疾患を有している患児が多くを占めたことから、重症化にはホストの要因が大きいと考えられる. HBoVはその抗体価が生後6~8か月で最低値になるとの報告があり、早期乳児期においてはHBoVに対して母体免疫による防御が示唆されている<sup>18)</sup>. 以前当施設でHBoV感染症例の検討を行った研究では、生後10~15か月の患児が検出数のピークとなっており<sup>19)</sup>、本研究の結果と合致した.

ウイルスの季節性については、入院症例全体を検討した既報と同様の傾向であった<sup>6)</sup>. すなわち11月~2月にRSVの流行があり、3月~8月は多彩なウイルスが検出されhMPV, HBoV, PIVが順を追ってピークとなった.

診断は、2歳未満入院症例全体の検討においては急性気管支炎が過半数を占めたが、今回のPICU入室例の検討では肺炎が多かった.

必要とした呼吸管理について、hMPV感染で侵襲的人工呼吸管理(気管挿管)が必要になった割合がRSVと同様に高かった. hMPVは、RSVより検出頻度が少ないが、罹患者はRSVと同等の割合で呼吸管理を要するという報告があり<sup>20)</sup>、これと一致する結果であった. またEV, PIV陽性例では気管切開人工呼吸患者の呼吸器条件を上げた症例が多かった. ウイルスによって呼吸管理の内容が異なるのかは、既報でも結論づけられているものではなく、さらに症例を蓄積する必要がある.



**Figure 5** Duration of stay in PICU.

The horizontal line inside each box indicates the median, the box indicates the interquartile range, the I bars indicate 1.5 × interquartile range, and asterisks indicate outliers.

5-a: Duration of stay in PICU according to causative virus.

RSV, respiratory syncytial virus; hMPV, human metapneumovirus; EV, genus enterovirus; flu, influenza virus; HBoV, human bocavirus; PIV, parainfluenza virus.

5-b: Duration of stay in PICU according to host background.

No: Primarily healthy patients; Yes: Patients with a disease and/or disability.

**Table 2** Patients with severe prognosis.

	Outcome	Virus	Primary illness
1	Death (due to ARDS)	hMPV	Developmental disability
2	Tracheotomy	Rhino C	Trisomy 21, tracheomalacia
3	Tracheotomy	(-)	Trisomy 18, tracheomalacia
4	HOT	Rhino C	Epstein's anomaly, CHF

ARDS, Acute lung distress syndrome; hMPV, human metapneumovirus; Rhino C, rhinovirus type C; HOT, home oxygen therapy; CHF, congestive heart failure.

PICU 入室日数はウイルス間の差はなく、むしろ基礎疾患の有無で有意差がみられた。当然の結果とも解釈できるが、小児において基礎疾患の有無での検討は過去に報告がなく、急性期病院であるが同時に NICU 退院児の在宅管理を多く行っている当施設の特性と考えられる。

本研究の限界として、単施設の検討であること、後方視的検討であり、研究期間においてウイルス検出を施行していない症例があり、今回は入室者全体の 67% の検討であることから、入室者の全体像を必ずしも示せていないことが挙げられる。また、迅速抗原検査は感度、特異度が PCR 検査よりも劣る。本研究では迅速検査陽性となった症例では PCR 検査を行っておらず、複数種のウイルス検出率についてもバイアスがあると考えられる。また、検出されたウイルスの病原性については必ずしも証明できていない。

## 結 論

PICU で管理を行った 5 年間の重症下気道感染症症例を対象として気道ウイルスの検出を行い、単施設、後方視的に臨床的検討を行った。RSV が最多であり、各ウイルスに年齢分布や季節性の特徴がみられた。RSV と flu は健常児の割合が高く、この 2 種のウイルスについては健常児であっても呼吸管理が必要となる可能性が他のウイルスより高い。PICU 入室期間についてウイルス間の差はなく、基礎疾患の有無の影響が高かった。

本論文の筆頭著者は出口薫太郎と濱田洋通の両名である。

本研究に関して著者全員共、開示すべき利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) 長村敏生, 寺井 勝, 濱田洋通ほか: 重篤小児前向

- き登録調査報告書. 日本小児科学会雑誌 **119**: 1446-1450, 2015
- 2) **van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J et al**: A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* **7**: 719-724, 2001
  - 3) **Panda S, Mohakud NK, Pena LP et al**: Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis* **25**: 45-52, 2014
  - 4) **Allander T, Tammi MT, Eriksson M et al**: Cloning of human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* **102**: 12891-12896, 2005
  - 5) **Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 influenza A (H1N1) virus infection**. *N Engl J Med* **362**: 1708-1719, 2010
  - 6) **浜田洋通, 小倉 惇, 堀田千恵美ほか**: 2007年～2012年5年間の下気道感染症入院小児から検出された呼吸器ウイルスの臨床的検討. *感染症学雑誌* **88**: 423-429, 2014
  - 7) **Kawaguchi A, Bates A, Lee BE et al**: Virus detection in critically ill children with acute respiratory disease: a new profile in view of new technology. *Acta Paediatr* **107**: 504-510, 2018
  - 8) **Randolph AG, Agan AA, Flanagan RF et al**: Optimizing virus identification in critically ill children suspected of having an acute severe viral infection. *Pediatr Crit Care Med* **17**: 279-286, 2016
  - 9) **Coiras MT, Pérez-Breña P, García ML et al**: Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol* **69**: 132-144, 2003
  - 10) **Atmar RL, Georghiou PR**: Classification of respiratory tract picornavirus isolates as enteroviruses or rhinoviruses by using reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* **31**: 2544-2546, 1993
  - 11) **Peret TC, Boivin G, Li Y et al**: Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *J Infect Dis* **185**: 1660-1663, 2002
  - 12) **Okada M, Ogawa T, Kubonoya H et al**: Detection and sequence-based typing of human adenoviruses using sensitive universal primer sets for the hexon gene. *Arch Virol* **152**: 1-9, 2007
  - 13) **Aguilar JC, Pérez-Breña MP, García ML et al**: Detection and identification of human parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4 in clinical samples of pediatric patients by multiplex reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* **38**: 1191-1195, 2000
  - 14) **Adams O, Weis J, Jasinska K et al**: Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and rhinovirus respiratory tract infections in young children admitted to hospital. *J Med Virol* **87**: 275-280, 2015
  - 15) **Spaeder MC, Custer JW, Miles AH et al**: A multi-center outcomes analysis of children with severe rhino/enteroviral respiratory infection. *Pediatr Crit Care Med* **16**: 119-123, 2015
  - 16) **Mazur NI, Martín-Torres F, Baraldi E et al**: Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med* **3**: 888-900, 2015
  - 17) **Zhao H, Harris RJ, Ellis J et al**: Epidemiology of parainfluenza infection in England and Wales, 1998-2013: any evidence of change? *Epidemiol Infect* **145**: 1210-1220, 2017
  - 18) **Endo R, Ishiguro N, Kikuta H et al**: Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *J Clin Microbiol* **45**: 3218-3223, 2007
  - 19) **Moriyama Y, Hamada H, Okada M et al**: Distinctive clinical features of human bocavirus in children younger than 2 years. *Eur J Pediatr* **169**: 1087-1092, 2010
  - 20) **Eggleston HA, Gunville CF, Miller JI et al**: A comparison of characteristics and outcomes in severe human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infections in children treated in an intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* **32**: 1330-1334, 2013