

소아에서 human metapneumovirus 감염의 최근 역학 및 임상 양상: 2011–2014

장명선, 신미용

순천향대학교 부천병원 소아청소년과

The epidemiology and clinical manifestation of human metapneumovirus infection in children during 2011–2014

Myeong Sun Jang, Meeyong Shin

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Purpose: This study was performed to investigate the epidemiologic and clinical features of human metapneumovirus (hMPV).

Methods: We performed real-time reverse transcription polymerase chain reaction with nasopharyngeal samples from 2,403 children who were hospitalized with acute respiratory infection. Then medical records of 120 children, who were diagnosed with hMPV respiratory infection between 2011 and 2014, were retrospectively analyzed and compared to epidemiologic data on respiratory virus infection reported by Korea Centers for Disease Control and Prevention.

Results: We detected 120 hMPV-positive cases out of 1,723 virus-positive specimens (7.0%), which prevailed mostly in spring between March and May. Respiratory infection with hMPV was more common in female patients (55.0%) and hMPV infection was prevalent among children aged < 5 years (80.8%). Coinfections with other respiratory viruses were observed in 34 patients of 120 hMPV-positive cases (28.3%), mostly with rhinovirus (52.9%). In addition, hMPV infection mostly presented with pneumonia (71.7%). Among 120 hMPV-positive patients during the recent 4 years, most (68.3%) were diagnosed in 2014. During 2011–2014, influenza virus infection was prevalent mainly from January to March, and hMPV infection started to appear just after the end of influenza virus outbreak.

Conclusion: In Korean children, hMPV was a common causative organism of viral pneumonia during the spring season. The hMPV infection pandemic was observed in 2014 and the clinical importance of hMPV has recently been increasing. Therefore, additional studies are required to define the epidemiology, disease characteristics caused by hMPV, and the cause of recent outbreak.

(*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:269-273)


Keywords: Metapneumovirus, Respiratory tract infections, Korea, Child

서론

급성 호흡기 감염은 전 세계적으로 소아에서 이환율 및 사망률의 중요한 원인으로 5세 미만의 소아에서 두 번째로 중요한 사망 원인이다.¹ 이 중 급성 하기도 감염은 국내 소아청소년과 입원 환자의 18.6%–25%를 차지하는 중요한 질환으로² 주된 병소에 따라 폐렴, 세기관지염, 기관지관지염, 후두염으로 나누어지며 원인 중 바이러스가 차지하는 비율은 60% 이상으로 나이가 어릴수록 그 비율이 증가하는 것으로 보고되고 있다.³

호흡기 감염을 일으키는 원인 바이러스에는 human rhinovirus, respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus, influenza virus, parainfluenza virus 등이 잘 알려져 있으며 최근에는 human metapneumovirus (hMPV)와 human bocavirus 등의 새로 발견된 바이러스를 역시 소아에서 호흡기 감염의 원인이 되고 있음이 밝혀지고 있다.^{4,5}

이 중 hMPV는 2001년 van den Hoogen 등⁶이 네덜란드에서 20년간 하기도 감염 증상을 가진 소아에서 수집된 비인두흡입물 검체에서 발견한 새로운 RNA 바이러스로 paramyxoviridae 과, pneu-

Correspondence to: Meeyong Shin  <https://orcid.org/0000-0003-3699-8741>
Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: +82-62-220-6571, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: ischoi@chonnam.ac.kr
Received: March 26, 2017 Revised: August 15, 2017 Accepted: August 16, 2017

© 2017 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

movirinae 아과, metapneumovirus 속에 속한다. 이후 hMPV에 의한 급성 호흡기 감염에 대하여 북미, 호주, 중국, 일본과 유럽 등 전 세계에서 보고되고 있으며, 지역별 차이가 있으나 주로 늦은 겨울이나 이른 봄에 호흡기 감염을 일으키고 잠복기는 약 4–6일로 큰 비말을 통하여 감염되는 것으로 알려졌다.⁷ 임상 양상은 RSV 감염에 의해 유발되는 것과 유사하여 가벼운 상기도 감염에서 심한 폐렴까지 다양한 임상 경과를 나타낼 수 있고⁸ 모든 연령에서 나타날 수 있지만, 2세 이하의 영아와 면역 저하 환자, 고령 환자에서 중증 감염이 보고되었다.⁹

국내에서도 2005년부터 hMPV에 의한 소아의 호흡기 감염이 확인되었고, 2011년 7월부터 질병관리본부에서 우리나라 호흡기 바이러스 감시 대상에 hMPV를 포함시켰으며 이후 이에 대한 연구들이 있으나 대상 환자 수가 적고 추적 관찰 기간이 짧아 hMPV 감염에 의한 임상 특징을 이해하는 데에는 한계가 있다.¹⁰ 이에 이번 연구에서는 4년간 급성 호흡기 감염으로 본원에 입원한 환자들 중에서 hMPV 감염 환자들의 역학 및 임상학적 특징을 분석하였고 2014년에는 hMPV에 의한 감염이 증가하는 경향을 보여 그 이전의 특징들과 비교 함으로써 국내 소아들에서 hMPV 감염의 유행 및 임상 양상의 변화를 파악하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 방법

2011년 1월에서 2014년 12월 사이에 급성 하기도 호흡기 증상으로 순천향대학교 부천병원에 입원한 소아 2,403명에게 원인 바이러스 진단을 위해 비인두흡인법(nasopharyngeal aspirate)으로 검체를 채취하여 호흡기 바이러스에 대한 다중 역전사 연쇄증합반응(multiplex reverse transcription polymerase chain reaction, mRT-PCR) 검사를 시행하였다. 호흡기 검체를 채취한 후 신속히 검사실로 운반하여 Anyplex II RV16 Detection kit (Seegene Inc., Seoul, Korea)를 이용하였다. Adenovirus, influenza A/B, RSV, hMPV, parainfluenza virus 1/2/3/4, human rhinovirus A/B/C, human bocavirus 1/2/3/4, human coronavirus 229E/NL63, human enterovirus 병원체를 검사하였다.

호흡기 바이러스가 검출된 환자 1,723명과 그 중 hMPV가 양성으로 확인된 120명의 환자를 대상으로 하였고, 최근 4년간 hMPV가 검출된 환자 120명 중 2011–2013년과 2014년의 월별 발생 빈도 및 임상 양상을 비교하였다. 또한 의무기록을 후향적으로 조사하여 성별, 연령, 임상 증상, 진단 등에 대한 자료를 추출하였다. 연중 발생 분포에 대해서는 질병관리본부 바이러스 역학 자료와 비교하였다.

진단명은 경정대(barking) 기침을 보이며 청진 때 흡기성 천명을 동반하는 경우는 크룹(croup)으로, 호기성 천명이 있으면서 과거 2회 이상의 반복적인 천명이 있었거나 천식으로 진단 받은 적이

Table 1. Detection rate of hMPV by multiplex real-time polymerase chain reaction in nasopharyngeal aspirate

Characteristic	2011–2014	2011–2013	2014
Total			
Virus positive	1,723	799	924
hMPV positive	120 (7.0)	38 (4.8)	82 (9.0)
March–May			
Virus positive	354	128	226
hMPV positive	96 (27.1)	29 (22.7)	67 (30.0)

Values are presented as number or number (%).

hMPV, human metapneumovirus.

있었던 경우에 천식으로 분류하였다. 또한 건성 수포음이 들리고 흉부 X선 검사에서 폐 침윤이 관찰되지 않으면 기관지염으로, 2세 미만에서 청진상 호기성 천명이 주로 들리면서 빠른 호흡, 호흡곤란 등의 증상을 보이고 흉부 X선 검사에서 정상 또는 과팽창 소견이 관찰되면 세기관지염으로, 청진에서 수포음이 들리고 흉부 X선 검사에서 국소적 경화 소견을 동반한 폐 침윤이 관찰되는 경우는 폐렴으로 정의하였다.

2. 통계 분석

통계분석은 SPSS ver. 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, 임상 양상 및 검사 소견의 비교는 변수의 특성에 따라서 Student *t*-test, Mann-Whitney *U*-test, chi-square test를 이용하였다. 모든 통계분석의 유의수준은 *P* 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

이 논문은 순천향대학교 부천병원 임상연구심의위원회로부터 승인을 받았으며(2017-05-015) 환자 서면 동의는 면제를 받았다.

결 과

1. hMPV에 감염된 환자의 연간, 월간 분포

2011–2014년 4년 동안 hMPV는 호흡기 바이러스가 검출된 환자의 7.0%에서 검출되었고, 2011–2013년에는 바이러스 양성 검체의 4.8%가 hMPV로 3년간 비교적 비슷한 검출률을 보였으나, 2014년에는 hMPV가 전체 바이러스의 9.0%를 차지하여 2014년에 hMPV의 유행이 있었음을 알 수 있었다. 4년 동안 3–5월에 호흡기 바이러스가 검출된 환자 중 hMPV가 27.1%를 차지하였고, 2011–2013년에는 22.7%, 2014년에는 30.0%를 보였다(Table 1).

2011년에는 1년 동안 hMPV에 감염된 환자의 87.5%가 3–5월에 발생하였으며, 2012년에는 63.6%, 2013년에는 72.8%, 2014년에는 89.2%로 대부분 3–5월에 hMPV 감염이 발생하였다(Fig. 1).

다른 바이러스의 유행 양상과 hMPV의 유행 사이의 연관성을 파악하기 위해 국내 질병관리본부의 호흡기 바이러스 역학 감시

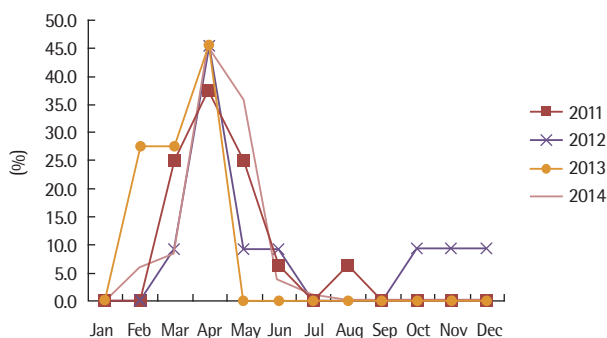


Fig. 1. Monthly incidence of human metapneumovirus infection.

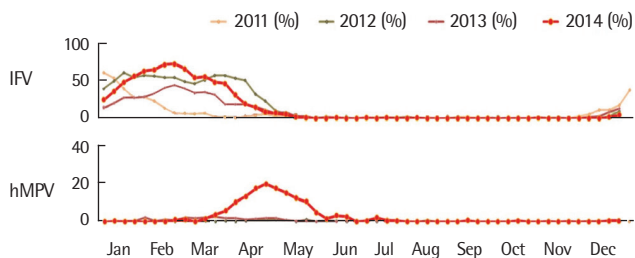


Fig. 2. Relation of influenza virus (IFV) and human metapneumovirus (hMPV) in Korea.

결과를 분석하였고 이에 따르면 2011–2014년 1월에서 3월 초에 주로 influenza 유행이 있었으며, influenza 유행이 끝나갈 무렵부터 hMPV의 검출이 증가하는 양상을 보였다(Fig. 2).

2. hMPV의 임상 특징

4년간 호흡기 바이러스가 검출된 환자 1,723명 중 hMPV가 검출된 환자 120명의 평균 연령은 2.59 ± 1.82 세로, 2011–2013년에는 3.78 ± 2.57 세이던 것에 비해 2014년에는 2.04 ± 0.94 세로 2014년도에 좀 더 어린 나이에 발생하였으며 연령별 분포는 12개월 미만 7.5%, 1–2세 23.3%, 2–3세 26.7%, 3–4세 20%, 4–5세 10.8%, 5세 이상 11.7%로 1–4세 소아에서 가장 많이 발생하였다(Fig. 3).

hMPV가 검출된 120명 중 남자 54명(45%), 여자 66명(55%)으로 1:1.2의 남녀비를 보여 여아가 더 많았으며 2011–2013년에는 남아가 21명(55.3%), 여아가 17명(44.7%)으로 남아의 비율이 더 높았던 것에 비해 2014년도에는 남아가 33명(40.2%), 여아가 49명(59.8%)로 여아가 높은 비율을 차지하였다.

입원 기간은 평균 4.92일(범위, 2–29일)로, 2011–2013년의 평균 4.91일(범위, 2–29일)과 2014년의 평균 4.66일(범위, 2–16일) 사이에 입원 기간의 유의한 차이를 보였으며($P=0.003$), 2012년에 hMPV 감염으로 입원했던 환자 한 명은 심한 폐렴으로 29일간 중환자실 치료를 받았다.

퇴원 당시의 최종 진단명은 폐렴(71.7%), 세기관지염(16.7%), 기

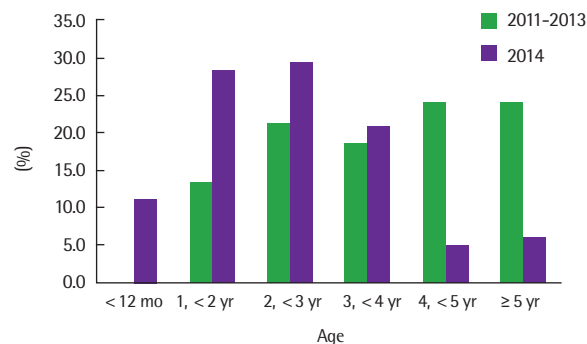


Fig. 3. Age distribution of the patients with human metapneumovirus infection.

관지염(3.3%), 천식(2.5%), 크룹(2.5%) 등으로 2014년에는 2011–2013년에 비해 폐렴 비율이 더 높았다(80.5% vs. 52.6%) (Table 2).

3. hMPV의 다른 바이러스와의 중복 감염

hMPV가 검출된 환자 120명 중 hMPV의 단독 감염은 86명(71.7%), 다른 바이러스와의 중복 감염은 34명(28.3%)으로 확인되었다. 중복 감염된 바이러스 중에는 human rhinovirus가 18명(52.9%)으로 가장 많은 비중을 차지하였고 그 외 adenovirus (6명, 17.6%), human bocavirus (6명, 17.6%), RSV (2명, 5.9%), parainfluenza virus (1명, 3%), human coronavirus (1명, 3%)와도 중복 감염이 확인되었다. 그리고 중복 감염 환자들의 평균 재원일은 5.4일(범위, 3–16일), hMPV의 단독 감염 환자들의 평균 재원일은 4.8일(범위, 2–29일)로 차이를 보이지 않았다($P=0.387$).

고 찰

hMPV는 소아의 상, 하기도에 감염을 일으킬 수 있는 중요한 호흡기 바이러스로¹¹ 5세 이상에서는 거의 모두 hMPV에 대한 항체를 가지고 있는 것으로 알려져 있으나 모든 연령에서 호흡기 감염을 일으킬 수 있다. 성인과 달리 소아에서는 증상이 없는 경우가 매우 드물고 대부분의 심한 감염은 소아에서 보고된다.^{6,12} hMPV는 호흡기 감염으로 인한 소아의 입원에서 원인 바이러스의 5%–15%를 차지하고 연간 입원율은 소아 1,000명당 약 3.2%로 보고되며^{13,14} 폐렴, 세기관지염, 기관지염, 천식, 크룹 등의 원인이 된다.^{15,16}

국내에서는 2006년에 처음으로 급성 호흡기 감염 환자의 비인두 흡인물에서 hMPV 감염이 보고되었으며 그 이후로 감염 환자들의 임상 양상에 대한 여러 연구들이 있어왔다. 하지만 과거 연구들은 주로 우리나라 소아 환자에서 hMPV 감염에 의한 임상 양상 및 유사한 임상 양상을 보이는 것으로 알려진 RSV와의 비교 분석에 주로 초점이 맞춰졌다.^{17,18} RSV는 영아나 어린 소아에서 입원 치료를 필요로 하는 하기도 감염의 가장 흔한 원인으로 hMPV 감염과 비슷한 증상을 보이지만 발생 시기는 약간의 차이를 보인다.^{14,19} RSV

Table 2. Demographic and clinical manifestations of human metapneumovirus infection

Characteristic	Total (n=120)	2011-2013 (n=38)	2014 (n=82)	P-value
Sex				
Male	54 (45.0)	21 (55.3)	33 (40.2)	0.18
Female	66 (55.0)	17 (44.7)	49 (59.8)	
Age (yr), mean \pm SD	2.59 \pm 1.82	3.78 \pm 2.57	2.04 \pm 0.94	<0.001
Age distribution				<0.001
< 12 mo	9 (7.5)	0 (0.0)	9 (11.0)	
1, < 2 yr	28 (23.3)	5 (13.2)	23 (28.0)	
2, < 3 yr	32 (26.7)	8 (21.1)	24 (29.3)	
3, < 4 yr	24 (20.0)	7 (18.4)	17 (20.7)	
4, < 5 yr	13 (10.8)	9 (23.7)	4 (4.9)	
\geq 5 yr	14 (11.7)	9 (23.7)	5 (6.1)	
Hospital stay (day), median (range)	4.92 (2–29)	4.91 (2–29)	4.66 (2–16)	0.003
Clinical diagnosis				0.007
Pneumonia	86 (71.7)	20 (52.6)	66 (80.5)	
Acute bronchiolitis	20 (16.7)	11 (28.9)	9 (11.0)	
Acute bronchitis	4 (3.3)	1 (2.6)	3 (3.7)	
Asthma	3 (2.5)	3 (7.9)	0 (0.0)	
Croup	3 (2.5)	2 (5.3)	1 (1.2)	
Miscellaneous	4 (3.3)	1 (2.6)	3 (3.7)	

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated.
SD, standard deviation.

보다 hMPV 하기도 감염증의 발생 평균 연령이 일반적으로 더 높고 중증도는 낮은 것으로 알려져 있다.²⁰

이번 연구에서는 hMPV의 71.7%가 폐렴을 일으켰고 이는 국내에서 Yeom 등²¹이 보고한 60.0%와 유사하였다. 최근 천명이 있는 환아들에서 hMPV 검출률이 높고 hMPV가 천식 악화에 영향을 끼친다는 보고가 있으나 이번 연구에서는 hMPV 양성 환자 중 2.5%만이 천식의 악화가 진단되어 14.3%까지 보고되었던 국내의 다른 연구¹⁷ 및 Williams 등¹⁹과 Jartti 등²²이 보고한 14%에 비해 낮은 비율을 보였다. 하지만 이는 연구마다 포함된 환아들의 연령과 천식의 악화에 대한 판단 기준이 다르고, 최근 시행된 한 연구에서는 천식이 잘 조절된 대조군과 악화가 있었던 환아들의 hMPV 검출률에 통계학적으로 유의한 차이가 없다는 보고가 있어²³ 천식의 악화에 hMPV가 중요한 역할을 하는지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다.

지금까지 보고된 hMPV 감염 환자의 연령을 보면 네덜란드와 북미의 경우 평균 연령이 1세 전후였고¹⁹ 일본은 평균 2세 6개월(범위, 9개월–4세 8개월)로 북미보다 다소 높게 보고되었다. 이 연구에서는 평균 2세 7개월(범위, 생후 3개월–15년 2개월)로 유럽과 북미보다는 발생 연령이 높았으나 인접 아시아 국가와는 비슷한 결과를 보였다. 또한 2011년에서 2013년에는 평균 연령이 3세 9개월이었던 것에 비해 2014년에는 2세로 2014년도에 좀 더 어린 나이에 발생했는데 이러한 지역별, 시기별 차이는 유행한 균주의 차이일 수 있

나 검출된 hMPV의 염기서열까지 분석된 경우는 거의 없기 때문에 앞으로 연구가 필요하다.

네덜란드 및 미국에서 보고된 논문에서 hMPV 감염은 대부분의 연구에서 남아의 비율이 더 높았는데 본 연구에서는 남녀비가 1:1.2로 여아에서 발생률이 더 높았다.¹⁹ 2011–2013년에는 1.2:1로 남아의 비율이 더 높고 2014년에는 1:1.5로 여아의 비율이 더 높았으나 통계적 유의성은 없었다.

hMPV의 산발 감염은 연중 내내 일어나지만 대부분 겨울과 봄에 발생하고 특히 3월과 4월에 호발하는 것으로 알려져 있다.^{24,25} 대부분의 연구에서 hMPV와 RSV의 유행시기가 일치한다고 보고하고 있으나 일부 연구에서는 RSV와 influenza의 유행 이후에 hMPV의 유행이 일어난다는 보고도 있는데 이는 지역별, 연도별로 다양한 관련성을 보일 수 있다.²⁶ 이번 연구에서도 hMPV 감염은 3–5월에 많고 특히 4월에 가장 많아 봄철에 집중적으로 발생하였고 이는 국내외 다른 논문과도 일치하는 결과였으며^{10,27} 국내 질병관리본부의 호흡기 바이러스 감시 결과를 분석해 보면 hMPV의 유행 이전에 influenza의 유행이 선행되었던 것으로 보여 이 두 바이러스의 유행에 대한 연관성에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다(Fig. 2).

hMPV의 중복 감염에 관한 보고가 종종 있어 왔으며 RSV와의 중복 감염 시 임상적 중증도가 더 높아진다는 연구 결과가 있으나¹⁷ Caracciolo 등¹³에 의한 또 다른 연구에서는 RSV와의 중복 감염과 단독 감염에 의한 폐렴에서 질병 중증도에는 차이가 없으며, 질병

발생 후 호흡기 분비물에서 최소한 수주 간 RT-PCR에 의해 바이러스 유전체가 검출될 수 있어 실제 중복 감염을 정의하는 것은 어렵다고 하였다. 이번 연구에서는 hMPV 양성 환자 중 28.3%인 34명에서 human rhinovirus, adenovirus, human bocavirus, parainfluenza virus, human coronavirus와의 중복 감염이 확인되었는데 임상 증상이나 중증도를 비교한 것은 아니지만 평균 재원일에 유의한 차이는 없었다. 이는 2008년 Paek 등²⁸에 의한 국내 보고에서 mycoplasma, human bocavirus, human enterovirus 등에 의한 중복 감염 시 발열 기간, 기침 지속 기간, 재원 기간 등이 단독 감염보다 길었으나 통계학적 유의성은 없었다는 연구 결과와 유사하였다.

이 연구는 단일 기관의 연구로, 연구 기간이 짧고 대상자 수가 적다는 한계가 있어 질병관리본부의 자료를 이용하여 비교하였다. 또한 연구 대상이 입원 환아에 국한되어 경미한 증상을 보이는 환아에서 hMPV의 역할을 알 수 없으며 증상의 차이가 있는 hMPV의 생물학적 유전학적 특성이 규명되지 못한 점도 향후 보충되어야 한다.

결론적으로 국내에서 유행하는 hMPV는 1-4세 소아에서 가장 많이 발생하였으며 봄철 바이러스 폐렴의 흔한 원인 바이러스였다. 2014년에는 그전보다 어린 나이에 발생하였으며 대부분 폐렴의 형태로 나타났다. 2014년 봄에 hMPV 감염이 증가하는 경향을 보였고 최근 임상적 중요성이 증가하고 있는 만큼 hMPV의 특성과 역학 그리고 최근의 유행 원인에 대한 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2006.
- Jung BS, Oh JS, Cho B, Kim HH, Lee JS. A clinical study of respiratory tract infections in hospitalized children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1996; 6:60-73.
- Taussig L, Landau L. *Pediatric respiratory medicine*. 2nd ed. Philadelphia (PA): Mosby, 2008.
- Valero N, Larreal Y, Arocha F, Gotera J, Mavarez A, Bermudez J, et al. Viral etiology of acute respiratory infections. *Invest Clin* 2009;50:359-68.
- Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701-7.
- van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
- Hamelin ME, Boivin G. Human metapneumovirus: a ubiquitous and long-standing respiratory pathogen. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(11 Suppl):S203-7.
- Houben ML, Coenjaerts FE, Rossen JW, Belderbos ME, Hofland RW, Kimpen JL, et al. Disease severity and viral load are correlated in infants with primary respiratory syncytial virus infection in the community. *J Med Virol* 2010;82:1266-71.
- Deffrasnes C, Hamelin ME, Boivin G. Human metapneumovirus. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:213-21.
- Kim YK, Kim JW, Wee YS, Yoo EG, Han MY. Clinical features of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infection in hospitalized children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2009;19:12-9.
- Mejías A, Chávez-Bueno S, Ramilo O. Human metapneumovirus: a not so new virus. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1-7.
- Principi N, Bosis S, Esposito S. Human metapneumovirus in paediatric patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:301-8.
- Caracciolo S, Minini C, Colombrita D, Rossi D, Miglietti N, Vettore E, et al. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with acute respiratory tract disease: virologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:406-12.
- Boivin G, De Serres G, Côté S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:634-40.
- Bosis S, Esposito S, Niesters HG, Crovari P, Osterhaus AD, Principi N. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005;75:101-4.
- McAdam AJ, Hasenbein ME, Feldman HA, Cole SE, Offermann JT, Riley AM, et al. Human metapneumovirus in children tested at a tertiary-care hospital. *J Infect Dis* 2004;190:20-6.
- Chung JY, Han TH, Kim BE, Kim CK, Kim SW, Hwang ES. Human metapneumovirus infection in hospitalized children with acute respiratory disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2006;21:838-42.
- Park JS. Acute viral lower respiratory tract infections in children. *Korean J Pediatr* 2009;52:269-76.
- Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004;350:443-50.
- Chun JK, Lee JH, Kim HS, Cheong HM, Kim KS, Kang C, et al. Establishing a surveillance network for severe lower respiratory tract infections in Korean infants and young children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:841-4.
- Yeom HH, Park JS, Jeong DJ, Kim CJ, Kim YB, Lee DH, et al. Human metapneumovirus infection in Korean children. *Korean J Pediatr* 2006; 49:401-9.
- Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002;360: 1393-4.
- Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:314-21.
- Esper F, Martinello RA, Boucher D, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, et al. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged <5 years. *J Infect Dis* 2004;189:1388-96.
- Chano F, Rousseau C, Laferrière C, Couillard M, Charest H. Epidemiological survey of human metapneumovirus infection in a large pediatric tertiary care center. *J Clin Microbiol* 2005;43:5520-5.
- Hendry RM, Pierik LT, McIntosh K. Prevalence of respiratory syncytial virus subgroups over six consecutive outbreaks: 1981-1987. *J Infect Dis* 1989;160:185-90.
- Okada T, Matsubara K, Matsushima T, Komiyama O, Chiba N, Hamano K, et al. Analysis of clinical features of community-acquired pneumonia caused by pediatric respiratory syncytial virus and human metapneumovirus. *Kansenshogaku Zasshi* 2010;84:42-7.
- Paek H, Lee YJ, Cho HM, Eu EJ, Jung G, Kim EE, et al. Clinical manifestation of human metapneumovirus infection in Korean children. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15:129-37.