

세균성 폐렴과 항생제 선택

서울의료원 아토피클리닉 소아청소년과

염 혜 영

= Abstract =

Antibiotics for bacterial pneumonia in children

Hye-yung Yum, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Atopy Clinic, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

Pneumonia remains the leading cause of mortality in children. Diagnosis depends on a combination of factors, including clinical assessment, radiological and laboratory findings. Although *Streptococcus pneumoniae* remains the most important cause of childhood bacterial pneumonia, the great majority of cases of community-acquired pneumonia (CAP) are of viral etiology. A new, rapid, and inexpensive test that differentiates viral from bacterial pneumonia is needed to decide empiric antibiotic treatment. Antibiotics effective against the expected bacterial pathogens should be instituted where necessary. The role of emerging pathogens and the effect of pneumococcal resistance and heptavalent conjugate pneumococcal vaccines are to be considered in practice. There are reports supporting the valid and highly efficacious use of penicillin as a first-line drug for treating CAP. This review raises the issue of the overuse of unnecessary antibiotics in viral CAPs and the use of second or third-line antibiotics for non-complicated pneumonias in most clinical settings. (Korean J Pediatr 2009;52:283-288)

Key Words : Bacterial pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*, Antibiotics

서 론

폐렴은 소아연령 특히 5세 미만에서 주요 사망요인이며 특히 개발도상국에서 그 발병률이 선진국의 10배 이상인 주요 질환이다^{1, 2)}. 세계적으로 급성 호흡기 감염에 의해 2000년에 2백만 명의 소아가 사망하였고 이들 중 반 이상은 아프리카와 동남아시아에서 출생하였다³⁾. 미국에서는 9세 이상의 소아 1,000명 당 6-12명 정도, 5세 미만의 소아에서는 1,000명당 30-45명의 소아에서 매년 폐렴이 발생한다고 알려져 있다⁴⁾.

폐렴은 세계적인 공공 보건으로 문제로서 그 비중이 크다고 할 수 있다. 연령과 영양 상태, 동반 질환 여부가 미생물학적 원인과 치료 결과에 영향을 미친다. 빈번한 원인균에 대한 항생제 내성 증가와 새로운 백신과 약물의 도입, 의료 체계의 변화 등이 폐렴의 역학을 바꾸어 가고 있는 이때에 국내 상황을 고려한 질병의 변화 양상을 파악하여 적절한 치료방침을 수립해야 할 것이다.

진 단

세균성 폐렴은 바이러스나 마이코플라즈마나 클라미디아에 의한 폐렴과 임상적으로 중복되는 면이 많아 임상양상 외에도 방사선학 소견 및 면역 미생물학적 검사 소견들을 통합하여 치료의 방향을 설정해야 한다.

1. 임상양상

소아 특히 1세 이전의 경우 폐렴의 임상양상은 매우 다양하다. 급성병색을 보이기도 하나 전신상태가 양호할 수도 있다. 때로는 중증의 폐렴에서 호흡곤란의 전형적 징후를 보이지 않기도 한다. 발열, 오한, 복부나 흉부의 통증과 가래 기침은 전형적인 세균성 폐렴을 시사하는 반면 두통이나, 권태, 마른기침과 미열을 동반한 보다 점진적인 양상은 마이코플라즈마 폐렴과 보다 연관되어 있다⁵⁾.

세계보건기구는 방사선 검사가 불가능한 지역에서 빈호흡을 폐렴의 중요 척도로 사용하였다⁶⁾. 기침과 하기도 질환의 징후로 응급실을 내원한 12개월 이상의 소아에서 호흡수가 분당 50회 이상이고 산소 포화도가 96%이하인 경우 97%의 특이도로 방사선학적으로 폐렴을 예측할 수 있었다. 이 연구에서는 열의 유무가 진단에 영향을 미치지 못했고 영유아의 경우 비강 확장이

Received : 2 February 2009, Accepted : 13 February 2009

Address for correspondence : Hye-yung Yum, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Atopy Clinic, Seoul Medical Center,
Samsung-dong 171-1, Kangnam-gu, Seoul 135-740, Korea

Tel : +82.2-3430-2201, Fax : +82.2-3430-2206

E-mail : hyeyung@gmail.com

있는 경우 특이도가 97%에 달했다⁷⁾.

홍수는 소아 폐렴의 흔한 합병증이다. 폐렴으로 입원한 환자 154명을 대상으로 한 연구에서는 홍수가 있는 경우 세균성 원인의 기회를 6배 상승시켰다⁸⁾.

2. 방사선학적 소견

영국 홍부학회의 지역사회 획득폐렴 가이드라인에 따르면 2개월 이후의 외래 진료가 가능한 환자에서는 방사선학적 검사가 그 치료결과에 영향을 미치지 못하므로 검사자체를 권하지 않는다⁹⁾. 반면 캐나다에서는 폐렴의 진단에 흉부 단순 촬영의 필요성을 부각시켰다¹⁰⁾. 이러한 견해의 차이는 의료시스템을 포함하는 국가의 현실을 반영한 방침이라고 생각되며 우리 실정에 맞는 가이드라인의 설정이 요구된다.

흉부 단순 촬영 해석의 표준화를 위해 세계보건기구는 방사선 소견을 경화/홍수, 침윤, 정상으로 구분하였으며 이를 이용하여 방사선학적 폐렴을 변별하는 일치된 의견을 보여준 연구도 있었다¹¹⁾. 방사선학적 소견이 폐렴의 원인 병원균을 시사하는 소견을 보여줄 수도 있지만 진단 특이도는 낮다. 폐포 음영은 전형적인 세균성 폐렴과 연관되며 간질성 폐음영은 바이러스나 비정형균으로 인한 폐렴과 관련되어 있다¹²⁾.

3. 원인균의 검출

임상적으로 세균성 폐렴이 의심되는 경우에도 명확한 원인균의 규명은 어렵다. 혈액, 홍수, 폐조직 생검이나 항원 검출 등에 의해 원인균이 검출되거나 소아의 경우 침습적 진단 검사가 어려운 경우가 많다. *Streptococcus pneumoniae*는 소아의 지역사회 획득폐렴 원인균의 27-44%를 차지하는 주요 원인이다^{13, 14)}. *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, group A streptococcus, *Hemophilus*는 흔치 않은 것으로 나타났다¹⁴⁾. Type B *Hae-mophilus influenzae*는 이에 대한 백신을 투여하는 지역에서는 사실상 사라졌다⁵⁾. Non-typable Hib은 선진국에서 폐렴의 주요 원인균은 아니나 개발도상국에서는 지역사회 유래 폐렴 원인균의 절반 가까이 해당된다¹⁾.

세균성 폐렴에 흔히 동반되는 농흉의 원인균에 대한 국내 다기관 연구의 결과에서는 전국 35개 2, 3차 병원에 내원한 신생아 이후의 소아 122명 중 65.6%의 환자에서 원인균이 배양되었고 그중 36.9%에서 *S. pneumoniae*로 나타났다. 6.6%에서 Group A streptococcus, 4.9%에서 coagulase negative Staphylococcus가 배양되었다¹⁵⁾. 중복감염은 9-30%의 환자에서 나타나며 *S. pneumoniae*와 바이러스, 마이코플라즈마나 클라미디아 중복감염이 가장 흔한 것으로 알려져 있다¹⁴⁾.

중합효소 연쇄반응과 같은 진단방법의 발전으로 일부 원인균을 규명하는 검사법이 개발되었으나 보편적으로 사용되지는 못하는 상황이다¹⁶⁾. 면역색층분석(immunochromatography)으로 소변 내에서 항원을 검출하는 검사법이 성인 폐렴에서 좋은 결과를 보여주고 있으나 소아연령에서는 정상균주로 인한 위양성률

을 고려할 때 실용화의 어려움이 있다¹⁷⁾.

항생제 내성균주의 출현과 치료제 선택

다양한 진단적 접근에 기초하여 경험적 항생제 투여 여부를 결정할 후에는 환자의 상태와 지역의 특성을 고려한 최적의 항생제 선택이 필요하다. 병색이 경미하여 더 이상의 진단방법이 필요치 않는 환자에서 불필요한 항생제의 사용은 자제해야 할 것이며 이를 위해 외래에서 즉시 호흡기 바이러스의 항원을 검출하는 혈청검사들이 유용할 수 있을 것으로 생각된다. 실제 바이러스성 폐렴 환자의 20%정도가 항생제를 투여 받는 것으로 보고되기도 하였다¹⁸⁾.

Amoxicillin은 산업화된 국가의 소아 세균성 폐렴의 즉각적 경구 항생제의 가장 합리적 선택으로 여러문헌을 통해 입증되었으며^{5, 19)}, 세계보건기구의 정의에 따른 홍부합몰을 보이는 중증 폐렴 소아를 대상으로 한 연구에서도 경구 amoxicillin나 주사용 penicillin을 임의로 투여한 결과 양 군에서 치료결과에 유의한 차이를 보이지 않았다²⁰⁾. 또한 입원과 주사용 항생제 투여가 필요한 소아 폐렴 환자에서도 procaine penicillin과 cefuroxime을 임의로 선택적으로 투여한 연구에서도 경과가 다르지 않아 내성균의 출현을 줄이기 위해서 광범위 항생제의 남용이 자제되어야 함을 시사한다²¹⁾.

폐구균 내성이 약한 정도의 지역의 penicillin 알레르기 환자에서는 co-trimoxazole, macrolide이 적절하고 penicillin 알레르기 반응이 치명적인 경우가 아니라면 1, 2세대의 cephalosporin이 추천된다²²⁾.

후주에서는 지역사회 유래의 소아 폐렴에서 임상과 방사선학적 소견에 기초하여 항생제 선택을 제안하고 있다(Table 1)²³⁾. 기타 여러 나라에서 자국의 가이드라인을 가지고 있으나 국내 소아 세균성 폐렴의 원인균 분석과 감수성에 대한 연구가 보장되어 차후 실정에 맞는 국내 가이드라인이 필요할 것으로 생각된다.

병원내 폐렴은 소아에서 상대적으로 흔하며 주요 사망요인이다. 바이러스가 가장 흔한 원인이고 그람 음성균은 가장 흔한 세균으로 사망률이 높고 그람 양성균은 그보다는 사망률이 낮은 것으로 알려져 있다²⁴⁾. 소아 집중치료실 병원 감염 6,290례에 관한 미국의 보고에서 폐렴의 원인균 중 22%에서 *Pseudomonas aeruginosa*, 17%가 *S. aureus*로 나타났다²⁵⁾. 따라서 이러한 원인균에 대한 항생제를 조기에 투여하는 것이 사망률 감소에 필수적이다. 발병시기, 중증도, 호흡기의 사용 여부와 기저 질환, 최근의 항생제 투여 여부, 병원의 상재균 등 병원내 폐렴 환자의 경험적 항생제 선택에는 복합적인 고려가 필요하다.

폐구균에 대한 penicillin과 3세대 cephalosporin에 대한 내성은 세계적 연구의 결과 10-40%로 알려져 있다²⁶⁾. 지역에 따라 차이를 보여 스페인, 프랑스, 동남아시아 일부와 미국에서 내성률이 보다 높게 보고되고 있다. 우리나라를 포함하는 아시아 8개국으로 구성된 내성균주 감시단에서 발표한 결과에 따르면 지역사회 유래

Table 1. Suggested Antibiotic Treatment of Community Acquired Pneumonia²³⁾

Age	Distinguishing clinical features	CXR features	Likely aetiology	Suggested treatment	
				Oral	Intravenous
3 weeks to 3 months	Afebrile, dry cough, not toxic	Interstitial	Atypical	Erythromycin (40 mg/kg/day in 4divided doses)or Azithromysin (1 dose of 10 mg/kg/day, then 5 mg/kg/day for 4 days)	Rarely required Erythromycin (40 mg/kg/day in 4 divided doses)
3 months to 5 years	Wheeze	No alveolar consolidation or effusion	Viral	Supportive	
Any age >3 months*		Alveolar consolidation	<i>S. pnermoniae</i>	Amoxicillin (80-100 mg/kg/day in 3 divided doses)	Benzympenicillin (120 mg/kg/day in 4 divided doses) or Ampicillin (200 mg/kg/day in 4 divided doses)
Any age >3 months*	Sverely unwell or toxic child	Effusion	<i>S. aureus</i>		Penicillnase resistant bete lactam (e.g. Oxacillin) or vancomycin (if MRSA suspected)
			Less common pathogens e.g. <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Haemophilus spp.</i>		3rd generation cephalosporin (e.g. Cefotaxime 200 mg/kg/day in 3 divided doses)
>5 years [†]	Dry cough, crackles or wheeze	Variable	Atypical	Erythromycin (40 mg/kg/day in 4 divided doses) or Azithromycin (1 dose of 10 mg/kg/day, then 5 mg/kg/day for 4 days)	Erythomycin (40 mg/kg/day in 4 divided doses) or Azithromycin 5 mg/kg/day in 2 divided doses)

*If unable to easily differentiate between pneumococcal and atypical; start treatment for both until diagnosis clearer

[†]Atypical disease may rarely may present younger than 5 tears

성인폐렴의 가장 흔한 원인은 폐구균이었으며 이 중 56.1%는 erythromycin에 내성을 보였고 52.6%는 중등도 이상으로 penicillin에 내성을 나타냈다²⁷⁾. 미국의 임상 진단 표준 국가위원회의 정의에 의하면 penicillin에 대한 최소억제농도가 2.0 µg/mL 이상인 경우 고도내성, 0.1-1.0 µg/mL이 중등도 내서, 0.06 µg/mL 미만일 때 감수성이 있다. 그러나 항생제 내성 폐구균과 폐렴에 관한 적절한 치료를 위한 미질병관리본부 산하 치료 실무단에서는 최소 억제농도의 범위를 각각 4.0 µg/mL, 2.0 µg/mL, 1.0 µg/mL으로 상향 조정할 것을 제안하였다. 이러한 경향은 penicillin내성 폐구균에 의한 감염도 실제 임상적으로는 penicillin에 반응할 수 있다는 것을 의미한다. 이 보고에 따르면 지역유래 폐렴 소아환자에서 외래에서는 macrolide, doxycycline, 또는 폐구균에 유효한 β-lactam 경구제제를 병동에서는 정주 β-lactam를 권하고 있다²⁸⁾. 외래, 입원, 집중치료실 환자에 대한 항생제 처방은 penicillin의 최소억제농도에 따라 각각 상이하게 제안하고 있다(Table 2).

새로운 백신도입의 영향

7가 폐구균 단백결합백신의 도입 이후 미국과 유럽에서 폐구

균에 의한 심부감염은 극적으로 감소하였다²⁹⁾. 국내에는 혈청형 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F을 포함하는 백신이 2004년 도입되어 선별적으로 사용되고 있다. 2001년부터 2005년까지 단일기관에서 폐구균의 혈청형을 분석한 Choi 등³⁰⁾의 연구에서 265주 가운데 43주(16.2%)가 19F로 나타났고 19A, 23F, 6B, 6A, 3, 14의 순서였다(Table 3). 또한 7가 폐구균에 포함된 혈청형이 2세 이하군에서는 93.5%로 백신의 도입이 폐구균 감염의 양상에 변화가 있을 것으로 추정된다. 실제 백신의 보급으로 어린 연령군에서 더욱 방어 효과가 있으며 백신에 포함되어 있는 혈청형에 의한 항생제 내성균주의 감염은 감소하는 반면 포함되어 있지 않은 혈청형에 의한 감염이 우세한 현상도 보여준다³¹⁾. 1991년부터 2006년까지 5세 미만의 국내 소아 폐구균주 중 19A에 의한 심부 감염은 2003년까지 증가하는 추세였으나 2004년 이후 감소추세를 보여준 것도 백신 보급에 따른 감염양상의 변화를 의미한다³²⁾. 2000년 이후 7가 폐구균 단백결합 백신의 허가가 난 점을 고려해 볼 때 백신 도입 후 감염을 일으키는 폐구균 혈청형 및 항생제 내성과 연관된 혈청형의 변화를 증명하기 위해서 보다 광범위한 규모의 연구가 지속될 것으로 기대된다.

Table 2. Recommended Empiric Regimens for Treating Community-Acquired Pneumonia²⁸⁾

Empiric treatment	Penicillin MIC, mg/mL					Comments
	≤0.06	0.12-1	2	4	≥8	
Outpatients						
Macrolide (erythromycin, clarithromycin, or azithromycin)	+++	+	±	-	-	Covers atypical pathogens (Mycoplasma species, Chlamydia species, and Legionella species)
Doxycycline (or tetracycline)	+++	++	+	-	-	Covers atypical pathogens; not FDA-approved for children younger than 8y
Oral β-lactam (cefuroxime axetil, amoxicillin, or amoxicillin-clavulanate potassium)	+++	++	+	-	-	Does not cover atypical pathogens; alternatively, cefpodoxime or ceftrozil may be used
Fluoroquinolone (grepafloxacin, levofloxacin, or sparfloxacin) [†]	+++	+++	+++	++	++	Not first-line treatment because of concerns about emerging resistance; not FDA approved for use in children; covers atypical pathogens
Hospitalized (Nonintensive Care Unit) Patients						
Parenteral β-lactam (cefuroxime, cefotaxime sodium, ceftriaxone sodium, or ampicillin sodium-sulbactam sodium) plus macrolide (erythromycin, clarithromycin, or azithromycin)	+++	+++	++	±	-	Cefotaxime and ceftriaxone have superior activity against resistant pneumococci in comparison with ampicillin-sulbactam and with cefuroxime
Fluoroquinolone (eg, grepafloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, or trovafloxacin) [†]	+++	+++	+++	++	++	See previous comments about fluoroquinolones
Intubated or Intensive Care Unit Patients[‡]						
Intravenous β-lactam (ceftriaxone or cefotaxime sodium) plus intravenous macrolide (erythromycin or azithromycin)	+++	+++	++	±	-	Ceftriaxone or cefotaxime are preferred over other β-lactams because of their superior activity against resistant pneumococci; clarithromycin has no intravenous formulation
Intravenous β-lactam (ceftriaxone or cefotaxime) plus fluoroquinolone (eg, grepafloxacin, levofloxacin, sparfloxacin or trovafloxacin) [†]	+++	+++	++	++	++	Ceftriaxone or cefotaxime are preferred over other β-lactams; see previous comments about fluoroquinolones
Fluoroquinolone (eg, grepafloxacin, levofloxacin, sparfloxacin or trovafloxacin) [†]	++	++	++	++	++	See previous comments about fluoroquinolones; efficacy of monotherapy for critically ill persons with pneumococcal pneumonia has not been established

*Ratings estimate clinical efficacy and in vitro susceptibility among persons with pneumococcal pneumonia
[†]The use of sparfloxacin may need to be limited because of concerns of phototoxicity. Because of new data showing an association with serious liver damage, the FDA issued a public health advisory recommending that trovafloxacin be used only for patients with serious and life-of limb-threatening infections who receive initial treatment in an inpatient health care facility and for whom physicians believe that the benefit of the agent outweighs its potential risk
[‡]Vancomycin hydrochloride may be indicated for the treatment of selected critically ill children with community-acquired pneumonia for whom coverage of drug-resistant Streptococcus pneumonia must be ensured

결론

세균성 폐렴은 소아청소년에서 비중이 큰 보건문제로 진단 및 치료적 접근에 있어서 변화하는 원인 균주와 확대되는 항생제 내성을 고려해야 한다. 폐구균이 현재까지 가장 흔한 세균성 원인균으로 알려져 있지만 지역사회 유래 폐렴의 대다수가 바이러스성이며 세균성 폐렴의 많은 수가 바이러스, 마이코플라즈마 및

클라미디아 중복감염으로 알려져 있다. 따라서 불필요한 항생제의 투여를 자제하고 적응증이 되는 경우에 제한적으로 광범위 항생제를 투여하는 것이 항생제 내성 균주의 확산을 감소하는데 기여할 수 있다. Penicillin 내성 균주에 의한 폐렴인 경우에도 일부 심부감염을 동반한 경우를 제외하고 penicillin이나 cefotaxime, ceftriaxone 등의 β-lactam계 항생제로 치료할 수 있다. 성인에서 유용성이 증명된 혈청학적 검사법을 이용한 폐구균의 검출과 급속 바이러스 혈청 진단법 등이 임상양상과 방사선학적 소견에

Table 3. Serotype Distribution according to Age³⁰⁾

Serotype	Number of isolates (%)			Total
	≤2 years	2-15 years	≥15 years	
19F	9 (29.0)	4 (19.0)	30 (14.1)	43 (16.2)
19A	9 (29.0)	3 (14.3)	22 (10.3)	34 (12.8)
23F	4 (12.9)	3 (14.3)	16 (7.5)	23 (8.7)
6B	4 (12.9)	0 (0)	17 (8.0)	21 (7.9)
6A	2 (6.5)	1 (4.8)	16 (7.5)	19 (7.2)
3	0 (0)	1 (4.8)	15 (7.0)	16 (6.0)
14	1 (3.2)	4 (19.0)	9 (4.2)	14 (5.3)
11A	1 (3.2)	1 (4.8)	11 (5.2)	13 (4.9)
9V	0 (0)	0 (0)	13 (6.1)	13 (4.9)
4	0 (0)	2 (9.5)	6 (2.8)	8 (3.0)
18	0 (0)	1 (4.8)	5 (2.3)	6 (2.3)
Others*	1 (3.2)	1 (4.8)	53 (24.9)	55 (20.8)
Total	31 (100)	21 (100)	213 (100)	265 (100)

*7C, 7F, 10A, 13, 15A, 15B, 19B, 22F, 23A, 24A, 24F, 29, 34

다하여 보다 적절한 치료방침을 수립하는데 기여할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 7가 폐구균 단백결합 백신이 선별적으로 이루어지고 있는 국내 실정을 감안할 때 향후 원인 혈청형의 변화에 대한 지속적 연구가 경험적 항생제 선택에 영향을 미칠 것이다.

References

- Nascimento-Carvalho CMC. Etiology of childhood community-acquired pneumonia and its implication for vaccination. *Braz J Infect Dis* 2001;5:87-97.
- Williams BG, Gouws E, Boshi-Pinto C, Bryce J. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002;25-32.
- Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005;365:1147-52.
- Mullholland K. Magnitude of the problem of childhood pneumonia. *Lancet* 1999;354:590-2.
- McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Eng J Med* 2002;346:429-37.
- World Health Organization. The management of acute respiratory infections in children. Practical guidelines for outpatient care. Geneva: WHO, 1995.
- Mahabee-Gitten EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, Donnelly LF, Bracey SE, Duma EM, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr* 2005; 427-35.
- 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.
- British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002;57 Suppl 1:i1-24
- Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EEL. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *Can Med Assoc J* 1997;156:703S-11S.
- Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, Ostensen H, Amin R, de Campo M, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ* 2005;83:353-9.
- Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertosola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002;57:438-41.
- Heiskanen-Kosm T, Korppi M, Jokinen C. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-91.
- Michelow IC, Olsen K, Lozano J. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;701-7.
- Yum HY, Kim WK, Kim JT, Rha YH, Park YM, Sohn MH, et al. The causative organisms of pediatric empyema in Korea. *Korean J Pediatr* 2007;50:33-9.
- Khanna M, Fan J, Pehler-Harrington K. The pneumoplex assays, a multiplex PCR-enzyme hybridizaion assay that allow simultaneous detection of five organisms, M pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila, L. micdadei, B. pertussis, and its real-time counterpart. *J Clin Microbiol* 2005; 565-71.
- Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of S. pneumoniae urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003;36:286-92.
- Friis B, Andersen P, Brenoe E, Hornsleth A, Jensen A, Knudsen FU, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1984;59:108-45.
- Nelson JD. Community-acquired pneumonia in children: Guidelines for treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:251-3.
- Addo-Yobo E, Chisaka N, Hassan M, Hibberd P, Lozano JM, Jeon P, et al. Oral amoxicillin versus injectable penicillin for severe pneumonia in children aged 3 to 59 months: a randomized multicentre equivalency study. *Lancet* 2004;364:1141-8.
- Vuori-Holopainen E, Piltola H, Kallio MJ. Narrow- versus broad-spectrum parenteral antimicrobials against common infections of childhood: prospective and randomized comparison between penicillin and cefuroxime. *Eur J Pediatr* 2000;159:878-84.
- Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16-22.
- Hale KA, Isaacs D. Antibiotics in childhood pneumonia. *Pediatr Res Rev* 2006;7:145-51.
- Zar HJ, Cotton MF. Nosocomial pneumonia in pediatric patients: practical problems and rational solutions. *Pediatr Drugs* 2002;4:73-83.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP, the National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatrics* 1999;103:4:e39.
- Low D, Pichichero ME, Schaad UB. Optimizing antibacterial therapy for community-acquired respiratory tract infection

- in children in the era of bacterial resistance. *Clin Pediatr* 2004;43:135-51.
- 27) Song JH, Oh WS, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Ko KS, et al. Epidemiology and clinical outcomes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:107-14.
- 28) Hefelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Marby LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-408.
- 29) Haddy RI, Perry K, Chacko CE, Helton WB, Bowling MG, Looney SW et al. Comparison of incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease among children before and after introduction of conjugated Pneumococcal Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;113:1735-40.
- 30) Choi KM, Yeon SI, Shin JS, Yong DE, Lee KW, Kim DS. Serotype and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Chemother* 2006;38:179-85.
- 31) Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:810-5.
- 32) Choi EH, Kim SH, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2008;14:275-81.