

국내소아에서 발생한 마이코플라스마 폐렴 메타분석

포천중문의과대학 소아과학교실

김진우 · 서현경 · 유은경 · 박성진 · 윤소화 · 정혜영 · 한만용

= Abstract =

Mycoplasma pneumoniae pneumonia in Korean children, from 1979 to 2006—a meta-analysis

Jin Woo Kim, M.D., Hyun Kyong Seo, M.D., Eun Gyong Yoo, M.D., Sung Jin Park, B.S., So Hwa Yoon, B.S., Hye Young Jung, M.S. and Man Yong Han, M.D.

Department of Pediatrics, Pochon CHA University, Sunghnam, Korea

Purpose : This study aimed to perform a systematic review of the reports on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in the last 30 years (1980-2006) to investigate the intervals between outbreaks, change in the peak incidence age, and diagnostic methods. We also aimed to validate the proper diagnostic criteria for *M. pneumoniae* pneumonia.

Methods : We reviewed 62 original articles on *M. pneumoniae* pneumonia in Korean children. We analyzed the annual or seasonal variation, study areas, patient age, journal names, and the date of each report. Further, we checked the methods and criteria used for the diagnosis of *M. pneumoniae* pneumonia. We also confirmed the proper mycoplasma antibody cutoff using the mycoplasma IgM titer as the gold standard.

Results : In the last 30 years, epidemic outbreaks of *M. pneumoniae* pneumonia occurred every 3 years, except in 1993-1994 and 1996-1997. Seasonal variations were also present and were most prevalent in October and November. The number of preschool children, especially those aged 3 years or younger, with *M. pneumoniae* pneumonia has increased ($P < 0.05$). The mycoplasma antibody titer of 1:640 or greater was appropriate for diagnosing *M. pneumoniae* pneumonia, with an acceptable sensitivity and specificity of detection.

Conclusion : We analyzed the results of studies on *M. pneumoniae* pneumonia in Korean children during the last 30 years. Infection in younger children is increasing, and further research is required to reveal the major cause of the changing epidemics. (Korean J Pediatr 2009;52:315-323)

Key Words : *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, Epidemic, *Mycoplasma* antibody titer, Indirect hemagglutinin test, Meta-analysis

서 론

Mycoplasma pneumoniae (*M. pneumoniae*)는 소아 호흡기 감염의 약 20%를 차지하는 비세균성 폐렴의 주 원인 병원체이다^{1,2)}. 마이코플라스마 폐렴은 비특이적인 임상 증상을 보이는 경우가 많아 임상 증상만으로 진단이 어려운 경우가 많은데³⁾, 균의 분리배양으로 확진은 가능하나 배양 조건이 까다롭고 많은 시간이 소요되기 때문에, 임상적으로는 비특이적 혈청검사인 한랭응집

소(cold agglutinin test) 검사 또는 마이코플라스마 특이 항체를 검출하여 진단하는 경우가 대부분이다⁴⁾.

1980년 65명의 소아를 대상으로 한랭응집소 검사로 진단한 마이코플라스마 폐렴이 국내에서 처음으로 보고 되었으며⁵⁾, 1987년도에는 대한소아과학회지에 한랭응집소 검사와 간접혈구응집 검사(indirect hemagglutinin test)를 사용하여 진단된 마이코플라스마 폐렴의 임상적 고찰에 대한 보고가 있었다⁶⁾. 이후 지난 30년동안 이러한 검사법으로 진단한 마이코플라스마 폐렴의 다양한 임상양상과 증례 보고가 있었다. 국내에서 마이코플라스마 폐렴 연구에 대한 많은 연구가 진행되었음에도 불구하고 몇 가지 의문점은 남아있다. 첫째, 마이코플라스마 폐렴을 진단하기 위한 indirect hemagglutinin test 항체가 어느 수준이 적정한가? 둘째, 마이코플라스마 폐렴은 전 세계적으로 발병하며 매 3년에서 7년마다 유행한다고 알려져 있고⁷⁾, 국내 논문에서도 3년이나 4년 주기설⁸⁻¹¹⁾이 제기되고 있는데 이러한 주기가 전국적으로 지

Received : 25 August 2008, Revised : 14 October 2008,

Accepted : 31 October 2008

Address for correspondence : Manyong Han, M.D.

Department of Pediatrics, Bundang CHA Hospital Pochon CHA University School of Medicine, 351 Yatap-dong, Bundang-gu, Sunghnam, Gyeonggi-do, 463-712, Korea

Tel : +82-31-780-6262, Fax : +82-31-780-5239

E-mail : drmesh@gmail.com

난 30여 년 동안 반복되어 왔는가? 셋째 마이코플라스마 호흡 연령이 소아과학 단행본에¹²⁾ 기술되어 있듯이 학령기 전, 특히 3세 이하 소아에서는 드문가? 등이다.

몇몇 논문에서 이러한 의문점을 제시하며 이에 대한 적절한 답을 구하고자 하였으나^{7, 8, 11, 13)} 연구자 및 연구방법에 따라 결론이 일치하지 않는 부분이 많아, 저자들은 최근 28년 동안 보고된 국내 자료들을 토대로 마이코플라스마 폐렴의 발생 추이와 진단방법의 변화를 알아보려고 하였다. 또한 최근 1년간 분당차병원에서 진단된 마이코플라스마 폐렴 환자들을 대상으로 하여 효소면역측정법(enzyme immunoassay)을 이용해 측정된 마이코플라스마 IgM을 기준으로 하여 현재 가장 많이 이용하고 있는 indirect hemagglutinin test의 적절한 기준치를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 문헌 검색

마이코플라스마 폐렴은 1938년에 비정형 폐렴으로 처음 명명되었고, 1961년에 인공한천배지에서 처음으로 균의 배양에 성공하였다¹³⁾. 그러므로 국내 마이코플라스마 폐렴 논문 분석을 위해 1961년 이후의 국내 자료를 검색하였다.

문헌은 인터넷 검색과 학회지를 확인하는 방법으로 진행하였다. 2001년 이후 대한소아과 학회지 논문은 www.kjp.or.kr에서 전체 검색어로 ‘마이코플라스마’ 또는 ‘Mycoplasma’로 검색하였

다. 1987년부터 2001년 자료는 www.pediatrics.or.kr 자료 검색창에서 같은 검색어로 검색하였다. 1987년 이전 자료는 인쇄된 소아과 잡지 목차를 보며 1961년 것까지 검토하였다. 대한 소아 알레르기 호흡기 학회지는 공식 사이트인 www.kapard.org에서 같은 검색어를 통해 검색된 자료를 활용하였다. 그 외 다른 학술지들은 www.koreamed.or.kr와 www.medric.or.kr에서 검색된 결과를 사용하였다.

이렇게 검색된 총 논문은 223편이었다. 이중 대한 소아과 학회지에서 찾은 보고는 52건이었으며, 대한 소아 알레르기 및 호흡기 학회지에서 검색된 마이코플라스마 관련 보고는 24건이었다. KoreaMed와 MedRIC에서는 총 147편의 마이코플라스마 관련 자료가 검색되었다. 그 중 연구 대상이 성인이거나 *In vitro* 실험인 경우, 증례보고 또는 종설로 쓰여진 연구결과물은 연구 대상에서 제외하였다. 그 결과 소아과 학회지에서 33건과 소아 알레르기 호흡기 학회지에서 17건, KoreanMed와 MedRIC에서 12건을 최종 분석 대상으로 선택하였다. 본 연구에 사용된 62편의 논문에서 연구 대상자는 총 11,388명이었다^{1-3, 5-11, 13-64)} (Table 1).

2. 자료 분석

각 문헌들의 발표 년도, 발표 잡지, 연구 기간, 연구 대상군의 나이, 연구 지역, 입원 또는 외래치료 여부, 그리고 마이코플라스마 폐렴을 진단하기 위해서 사용한 검사 방법과 검사 기준을 확인하였다. 유행 발생 주기를 확인하기 위해서 각 발생 년도 별, 월 별로 분류가 가능한 대상군을 분석하였다. 마이코플라스마 폐

Table 1. Summary of Articles on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean Children

Year	Period	Region	Subjects	Class	Diagnostic Criteria	Method	Tool
1980 ⁵⁾	'79-'80	Seoul	65	Out, In [†]	C ≥ 64 [†]	CAT	None reveal
1986 ¹⁴⁾	'84-'85	Seoul	64	In [*]	A ≥ 40 [§]	IHA	None reveal
1987 ⁶⁾	'85-'86	Seoul	36	In	C ≥ 64 or A ≥ 320	CAT, IHA	Serodia-Myco
1987 ¹³⁾	'85-'86	Seoul	46	In	Cold ≥ 1:64	CAT	None reveal
1987 ¹⁶⁾	'84-'86	Seoul	30	Out, In	C ≥ 64 or A ≥ 40	CAT, IHA	None reveal
1987 ¹⁷⁾	'84-'86	Seoul	53	Out, In	C ≥ 64 or A ≥ 80 or (A ≥ 40 + C ≥ 32)	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1987 ¹⁸⁾	'84-'87	Seoul	110	In	C ≥ 32 or A ≥ 40	CAT, IHA	None reveal
1987 ¹⁵⁾	'87	GSD	57	In	C ≥ 32 or A ≥ 40	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1988 ¹⁹⁾	'84-'87	Seoul	234	Out, In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1988 ²⁰⁾	'86-'87	GSD	78	Out, In	A ≥ 320	IHA	Serodia-Myco
1989 ²¹⁾	'86-'87	Seoul	63	In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	None reveal
1989 ²²⁾	'84-'87	Seoul	103	Out, In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	Serodia-Myco
1990 ²³⁾	'87	Seoul	43	Out, In	A ≥ 160	IHA	Serodia-Myco II
1991 ²⁵⁾	'89	GSD	71	In	A ≥ 80	IHA	None reveal
1991 ²⁴⁾	'90	CCD	15	In	C ≥ 64 or H ≥ 40 [¶]	CAT, HDPA	Immunoticle Myco
1991 ²⁵⁾	'89-'90	Seoul	65	Out, In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1992 ²⁷⁾	'89-'90	Seoul	142	In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1992 ²⁸⁾	'86-'91	Seoul	120	In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1993 ²⁹⁾	'86-'91	Seoul	261	In	C ≥ 64 or A ≥ 40	CAT, IHA	None reveal
1993 ³¹⁾	'89-'90	GSD	106	In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1993 ³⁰⁾	'85-'92	Seoul	261	In	C ≥ 64 or A ≥ 80 or (A ≥ 40 + C ≥ 64)	CAT, IHA	None reveal
1994 ³²⁾	'91-'93	Seoul	38	In	C ≥ 64 or A ≥ 40	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1995 ³⁵⁾	'93-'94	GSD	61	In	A ≥ 160	IHA	None reveal
1995 ³³⁾	'94	GGD	45	In	C ≥ 64 or A ≥ 160	CAT, IHA	Serodia-Myco II

Table 1. Summary of Articles on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean Children (Continued)

Year	Period	Region	Subjects	Class	Diagnostic Criteria	Method	Tool
1995 ³⁴	'86-'93	Seoul	946	In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	None reveal
1995 ⁸	'85-'93	Seoul	494	In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	None reveal
1995 ³⁶	'92-'95	CCD	117	In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1996 ³⁹	'93-'94	JLD	120	In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	None reveal
1996 ³⁷	'90-'94	Seoul	369	In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	None reveal
1996 ³⁸	'93-'94	Seoul	165	Out, In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1997 ⁴⁰	'93-'94	Seoul	230	In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	None reveal
1997 ¹	'86-'95	Seoul	126	Out, In	A ≥ 640	IHA	Serodia-Myco II
1998 ⁴³	'96	GSD	48	In	C ≥ 64 or A ≥ 40	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1998 ⁴⁴	'94 & '96	CCD	144	In	C ≥ 64 or A ≥ 40	CAT, IHA	None reveal
1998 ⁴⁶	'92-'95	Seoul	158	In	A ≥ 40	IHA	Serodia-Myco II
1998 ⁴²	'96-'97	Seoul	189	In	A ≥ 160	IHA	Serodia-Myco II
1998 ⁴⁷	'95-'96	GSD	76	In	A ≥ 80	IHA	None reveal
1998 ⁴⁵	'95-'97	Seoul	46	In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1998 ⁴¹	'93-'96	Seoul	25	In	A ≥ 640	IHA	Serodia-Myco II
1998 ²	'93-'97	Seoul	1004	In	C ≥ 32 or A ≥ 40	CAT, IHA	None reveal
1999 ⁵¹	'93-'97	Seoul	23	In	A ≥ 640	IHA	Serodia-Myco II
1999 ⁴⁹	'97	CCD	28	In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1999 ⁴⁸	'86-'96	Seoul	500	In	C ≥ 64 or A ≥ 80	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1999 ⁵²	'94-'97	Seoul	30	In	C ≥ 64 or A ≥ 80 or Positive PCR	CAT, IHA, M. PCR	None reveal
1999 ⁵⁰	'97	GGD	77	In	C ≥ 64 or A ≥ 160	CAT, IHA	Serodia-Myco II
1999 ⁵³	'97-'98	Seoul	29	In	A ≥ 160	IHA	Serodia-Myco II
2000 ⁵⁴	'98	GGD	142	In	A ≥ 320	IHA	Serodia-Myco II
2003 ¹⁰	'89-'02	GSD	143	In	A ≥ 320	IHA	None reveal
2004 ⁵⁵	'93-'02	Seoul	682	In	C ≥ 64 or A ≥ 160	CAT, IHA	None reveal
2004 ⁷	'96-'02	Seoul	504	In	A ≥ 160 or Positive PCR	IHA M.PCR	Serodia-Myco II
2004 ⁵⁶	'03	GSD	79	In	A ≥ 320	IHA	Serodia-Myco II
2004 ⁵⁷	'97-'00	Seoul	42	Out	A ≥ 640	IHA	Serodia-Myco II
2005 ¹¹	'93-'03	CCD	559	In	C ≥ 64 or A ≥ 160	CAT, IHA	Serodia-Myco II
2005 ⁶⁰	'01-'04	GGD	556	In	A ≥ 640	IHA	None reveal
2005 ⁵⁹	'98-'03	Seoul	393	In	A ≥ 160	IHA	Serodia-Myco II
2005 ⁶¹	'03	Seoul	49	In	A ≥ 5,120 or Positive PCR	IHA, M. PCR	Serodia-Myco II
2005 ⁵⁸	'98-'01	Seoul	24	In	A ≥ 160	IHA	Serodia-Myco II
2005 ⁹	'95-'03	Seoul	575	In	A ≥ 320	IHA	Serodia-Myco II
2005 ⁶²	'03-'04	GSD	42	In	A ≥ 320	IHA	Serodia-Myco II
2005 ³	'02-'03	GSD	41	In	A increase more than 4 times	IHA	Serodia-Myco II
2006 ⁶⁴	'04-'05	Seoul	32	In	A ≥ 320	IHA	Serodia-Myco II
2006 ⁶³	'01-'04	GSD	210	In	A ≥ 320	IHA	Serodia-Myco

*in patient; †Out: Out patient; ‡Cold agglutinin titer more than 1:64; §Mycoplasma antibody titer more than 1:40; ¶High density composite particles agglutinin test titer more than 1:40

Abbreviations: C, cold agglutinin Titer; A, Mycoplasma antibody titer; CAT, cold agglutinin test; IHA, indirect hemagglutinin test; M. PCR, Mycoplasma polymerase chain reaction; GSD, gyeongsang-do; JLD, jeolla-do; GGD, gyeonggi-do; CCD, chungcheong-do

렴의 호발 연령의 변화를 확인하기 위해 대상군의 나이를 밝힌 논문을 분석하여 매 년마다 전체 마이코플라스마 폐렴 환자에 대한 3세 이하, 4세에서 6세와 7세 이상의 세 군으로 나누어 연령 비율의 변화를 확인하였으며, 또한 10년 단위로 나누어 환자 수를 조사하였다.

3. 마이코플라스마 IgM과 마이코플라스마 항체가 비교

Indirect hemagglutinin test에 의한 마이코플라스마 항체가 의 적정 수치를 결정하기 위하여, 2006년 10월부터 2007년 6월

까지 분당차병원에 하부 호흡기 감염증세로 입원한 소아환자 중 효소면역측정법으로 측정된 마이코플라스마 IgM 검사와 마이코플라스마 항체가를 동시에 시행한 1,133명을 대상으로 두 검사를 비교하였다.

4. 통계

최근 30년 동안 호발 연령과 indirect hemagglutinin test를 통한 마이코플라스마 항체가 진단기준이 변화하였는지를 확인하기 위하여 Chi-square test를 사용하였다. 마이코플라스마 항체

가의 적정치를 알아보기위해 마이코플라스마 IgM 양성을 표준치로 하고 수용자 작업특성곡선(receiver operation characteristics curve, ROC)으로 항체가를 정하고자 하였다. 통계처리는 SPSS Version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 통계학적 유의 수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 문헌 검색 결과

62편의 논문에 발표된 총 연구 대상자 군은 11,184명이었다. 이를 10년 단위로 나누어 보면, 1980년대에 발표된 논문은 12건으로 대상 인원은 939명(8.2%)이었다. 이후 1990년대 발표 논문건수와 대상인원이 증가하여 각각 35건과 6,314명(55.4%)이었다. 2006년 논문까지 분석된 2000년대에는 15건 보고에 연구 대상자는 3,931명(36.4%)이었다.

논문을 발표한 지역을 분류하면, 서울지역이 41개로 가장 많은 보고가 있었고, 대상인원은 8,369명 이었으며, 경상도가 12건으로 1,012명으로 뒤를 이었다. 이외 충청도, 경기도가 각각 5건 863명, 4건 820명, 전라도에서 한 건의 보고가 있었다.

2. 진단 방법

총 62건의 논문 중 45건에서는 정해진 항체가 외에 회복기의 혈청 항체가 4배 이상 증가를 마이코플라스마 폐렴 진단 기준 중 하나로 정하였다. 그러나 정해진 항체가로 진단된 마이코플라스마 폐렴군과 항체가 증가로 진단된 군을 비교하거나 따로 결론을 도출한 논문은 없었다. 마이코플라스마 폐렴 진단을 위하여 사용된 방법은 indirect hemagglutinin test와 한랭응집 검사를 동시에 사용한 보고가 34건으로 가장 많았다. indirect hemagglutinin test만을 사용한 보고가 25건 이었다. 총 59건 중 진단 기준으로 indirect hemagglutinin test를 이용한 마이코플라스마 항체가를

명확하게 밝힌 보고는 57건이었고, indirect hemagglutinin test를 이용하기 위해 사용된 기기를 밝힌 보고는 45건으로 Serodia-Myco II Kit (Fujirebio Inc., Tokyo, Japan)가 40개, Serodia-Myco (Fujirebio Inc., Tokyo, Japan)이 5개였다. 한랭응집소 검사와 간접혈구응집소 검사를 같이 이용한 연구는 1980년대 나온 12건의 보고 중에서 9건, 1990년대 나온 35건의 보고 중에서 23건, 2000년대에 나온 15건 중에서 2건이었다(Table 1).

Indirect hemagglutinin test는 년도 별로 진단 기준에 차이가 있었다. 1980년대의 보고에서는 indirect hemagglutinin test상 마이코플라스마 항체가가 1:40 이상을 마이코플라스마 폐렴으로 진단한 보고가 많았으며, 1990년대는 대부분에서 마이코플라스마 폐렴을 마이코플라스마 항체가 1:80 이상으로 정의하였다. 더욱이 1999년 이후부터는 대부분의 보고에서는 진단 기준을 마이코플라스마 항체가 1:160 이상으로 정의하고 있다(Table 2). 2000년 이후에는 그 전에 비해 마이코플라스마 항체가 1:320 이상을 기준으로 진단을 내린 연구보고 건이 더 많았다($P < 0.01$).

3. 감염 주기

년도 별 분석이 가능한 논문은 총 58건 10,472명이었다. 각각의 보고를 토대로 마이코플라스마 폐렴 환자 수를 종합해 본 결과 매년마다 꾸준한 감염이 있었다는 것을 확인할 수 있었다. 28년간의 연구이기에 매 년마다 평균적으로 3.5%씩 환자가 있다고

Table 2. Diagnostic Cutoffs of Mycoplasma Antibody Titers for *Mycoplasma pneumoniae* Infection (Number of articles)

Decade	Mycoplasma Antibody titer				
	1:40	1:80	1:160	1:320	≥1:640
1980	4	4	0	2	0
1990	6	18	6	0	3
2000	0	0	4	7	3
Total	10	22	10	9	6

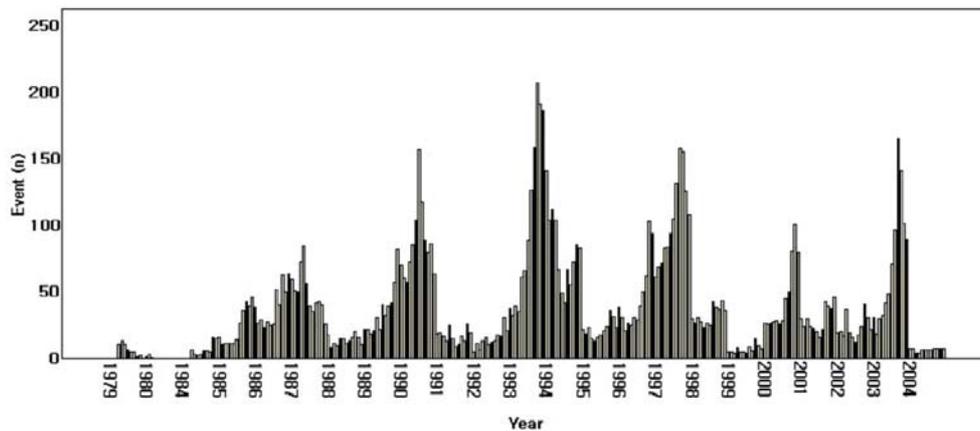


Fig. 1. This graph shows the yearly distribution of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia from 1979 to 2004. Outbreaks occurred every 3 years in Korean children, except in 1993-1994 and 1996-1997.

생각하였을 때 1년에 5% 이상의 감염이 있는 년도를 유행이 있다고 정의하였다. 1979년에 58명(0.5%)을 대상으로 한편의 보고 이후, 1987년 605명(5.7%), 1990년 1,048명(10%), 1993년 1,235명(12.8%), 1994년 987명(9.4%), 1996년 556명(5.3%), 1997년 1,249명(12.9%), 2000년 552명(5.2%)와 2003년 872명(8.3%)의 빈도를 보였다. 이로 보아 지난 30년 동안 1993년과 1994년, 1996년과 1997년을 제외하고 매 3년마다 높은 발생률을 보임을 알 수 있었다(Fig. 1). 그러나 1980년부터 1984년도까지는 발표된 논문이 없어서 정확한 주기를 확인할 수는 없었다.

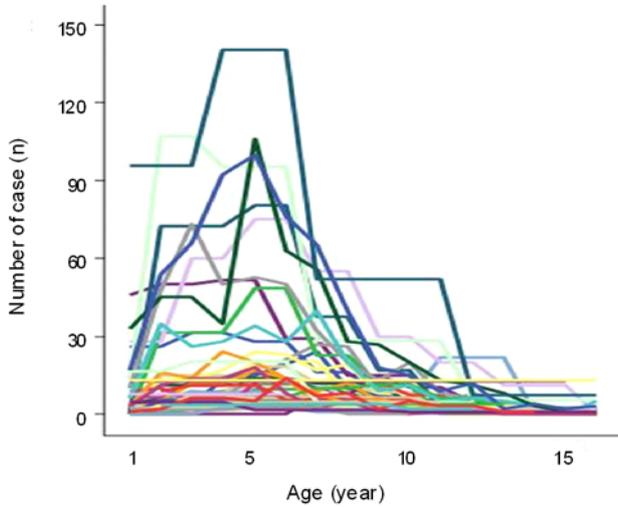


Fig. 2. Each line represents the age distribution in each report. The peak age for developing *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia is 4-5 years.

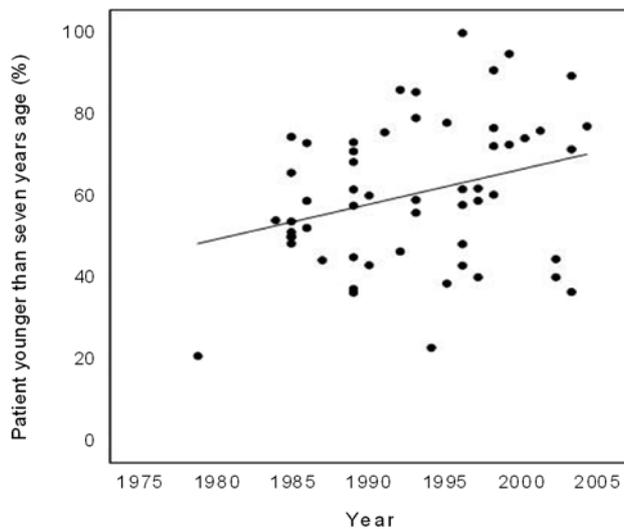


Fig. 3. Positive correlations existed between the percentage of patients younger than 7 years and the time period ($r=0.30$; $P=0.028$).

4. 감염 월

월 별로 마이코플라스마 폐렴 발생 건수를 확인하였을 때 1월 711명(6.8%), 2월 606명(5.8%), 3월 625명(6%), 4월 695명(6.6%), 5월 720명(6.9%), 6월 688명(6.5%), 7월 776명(7.4%), 8월 947명(9%), 9월 1,095명(10.5%), 10월 1,229명(11.7%), 11월 1,242명(11.9%), 12월 1,138명(10.9%)이었다(Fig. 3). 1월부터 7월까지 5-7%를 유지하다 8월 부터 마이코플라스마 폐렴이 증가하기 시작하여 10월과 11월에 가장 많았으며 12월까지도 감염이 지속되는 것을 확인할 수 있었다. 이 수치는 1995년 전 후로 보았을 때 비율에 차이가 없었다.

5. 감염 연령

연령을 제시한 논문은 57건에 대상자는 10,510명 이었다. 3세 이하가 2,700명(25.8%), 4세에서 6세까지가 4,014명(38.2%), 7세 이상이 3,796명(30%)이었다. 이를 10년 단위로 나누었을 때 3세 이하의 연령이 차지하는 비율이 점차로 증가하고 있다(Table 3, Fig 2). 전체 대상자의 절반이 속해있는 1998년을 기준으로 하였을 때, 1998년 이전에는 3세 이하가 1,311명(23.4%), 4-6세가 2,124명(37.9%), 7세 이상이 2,167건(38.7%)이었으며, 1999년 이후에는 각각 1,389명(28.3%), 1,890명(38.5%)과 1,629명(33.2%)이었다(Table 3). 1998년 이전과 이후로 나누어 세 군의 비율을 분석하였을 때 1998년 이후로 낮은 연령의 감염 빈도가 증가하는 것을 확인할 수 있었다($P<0.01$). 상관 분석 결과 전체 대상 환자 중 6세 이하의 비율이 발생 년도에 따라 의미 있게 증가하였다($r=0.30$, $P=0.028$) (Fig. 4).

6. 항체가 분석

효소면역측정법에 의해 확인된 마이코플라스마 IgM 양성을 현재 마이코플라스마 감염이라고 정의했을 때, 마이코플라스마 항체가 1:480 이 민감도 93%에 특이도 82%로 진단에 가장 적절한 수치를 보였다(Fig. 5).

고 찰

지난 28년 동안 국내에서 소아를 대상으로 마이코플라스마 폐렴에 대한 임상연구를 한 논문은 62건으로 총 환자수는 11,184명

Table 3. The Distribution of Age Groups before 1998 and after 1999

	<3 year (%)	4-6 year (%)	≥7 year (%)	Total
Before 1999	1,311 (23.4)*	2,124 (37.9)	2,167 (38.7)	5,602
1999 and after	1,389 (28.3)	1,890 (38.5)	1,629 (33.2)	4,908
Total	2,700	4,014	3,796	10,510

*P value<0.05

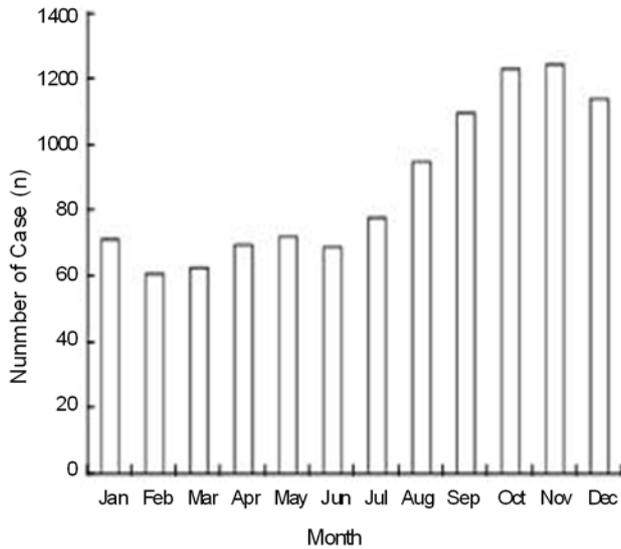


Fig. 4. The monthly distribution of infection showed an increased prevalence between August and December and a major outbreak occurred in October and November.

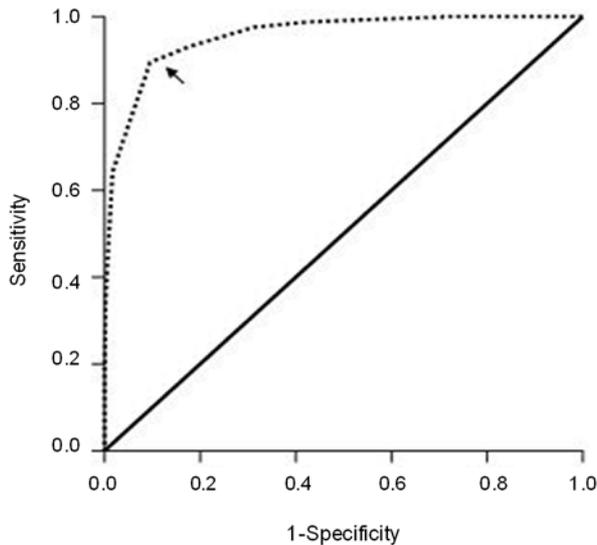


Fig. 5. Receiver operating characteristics (ROC) curve obtained with mycoplasma IgM-response slope of antibody titer. The arrow indicates the point on the curve closest to the ideal point (sensitivity, 93%; specificity, 82%).

이었다. 분석에 따르면 마이코플라스마 폐렴은 1987년 이후, 약 3년 간격으로 국내에서 유행하였으며, 10월과 11월에 가장 많이 발생하였다. 최근 감염 발생 연령이 어려워지는 경향이 있어, 6세 이하, 특히 3세 이하의 비율이 증가하였다. 대부분의 연구에서 indirect hemagglutinin test로 마이코플라스마 폐렴을 진단하였으며, 최근 보고일수록 높은 항체가를 기준으로 잡았다. 효소면역측정법을 이용한 마이코플라스마 IgM 양성이 마이코플라스마 감염이라고 정의했을 때, indirect hemagglutinin test를 이용한

항체가는 1:640 이상을 진단기준으로 정하는 것이 적절하지 않을까 여겨진다.

마이코플라스마 폐렴은 지역적인 차이 없이 전 세계적으로, 대개 2-6년의 불규칙한 기간으로 유행되며, 보통 일년 내내 감염되거나 도시에 거주하는 사람에서는 특히 늦가을과 초겨울에 많이 발생한다고 보고되어 있다²⁸⁾. 서울지역 연구에 따르면^{1, 2, 10)} 1980년대 중반부터 1990년대 중반까지 마이코플라스마 폐렴이 3년 주기로 유행하였다. 1990년대 중반 이후 보고에서도¹¹⁾ 2-4년 주기를 보였다. 본 연구에서는 국내에서 마이코플라스마 폐렴이 1987년, 1990년, 1993년, 1994년, 1996년, 1997년, 2000년, 2003년에 유행하였으며 1993년과 1994년, 1996년과 1997년 연속 유행한 시기를 제외하고는 3년마다 유행했음을 확인 할 수 있었다.

9년간 마이코플라스마 폐렴의 월별 분포를 보고한 1995년 논문⁸⁾에 따르면 8월과 9월이 가장 많았다. 그러나 2005년의 보고에서는⁵⁹⁾ 10월, 11월과 12월에 증가하였다. 이러한 월별 분포는 지역에 따른 차이가 없어 보이는데, 경남 지역의 연구에서도¹⁰⁾ 7-12월(79.7%)이 가장 많았고 10월에 정점을 이루었다. 본 연구에서 월별분포를 보면 8월부터 증가하여 10월과 11월이 가장 많은 발생을 보였고, 이는 이전의 결과^{2, 11, 36)}와 일치한다. Hong 등¹⁾은 마이코플라스마 폐렴이 주로 늦은 봄부터 발생이 증가하기 시작하여 여름에 정점을 보인 후 늦가을까지 유행이 지속되다가 겨울에는 감소하는 양상을 보였다고 보고하였다. 이러한 차이가 시기별 발생빈도의 변화하였는지를 확인하고자 하였으나 차이 없었다. 다른 요인, 즉 진단기준에 의한 것인지, 지역적인 차이인지는 본 논문에서 확인할 수는 없었다.

본 연구에서 마이코플라스마 폐렴으로 보고된 환자의 호발 연령은 5세였으며 6세와 4세가 그 다음으로 많았다. 연구자마다 호발 연령에 차이가 있었는데 중앙 연령 값이 4세⁹⁾인 연구, 5년 8개월¹⁰⁾인 연구, 2-3세⁵⁹⁾인 연구와 4-7세 사이²⁸⁾로 보고한 연구가 있었다. 이러한 호발 연령의 변화는 최근에 와서 나타나고 있는 것으로 여겨지는데, 전체 마이코플라스마 폐렴 환자 중에서 학동전기 아동의 비율이 점차 증가하고 있는 것을 확인할 수 있었다. 1993년부터 2003년의 호발 연령을 비교한 연구¹¹⁾에서 1994년에 최대 발생 연령군이 5-6세였으나, 2003년에는 3-4세로 낮아졌다. 한 연구에서⁶⁵⁾ 점차 감염 나이가 어려져서 3-4세의 나이 비중이 증가하였다는 보고를 하였다. 본 연구에서도 발생 년도에 따라 6세 이하의 비율이 점차 증가하였다는 점과 1998년 전 후를 비교하였을 때 나이별 분포에 통계적인 차이가 있는 것으로 확인할 수 있었다. 하지만 각각의 논문에서 밝히고 있는 마이코플라스마 감염의 진단 기준이 다르며 시대별로 진단 기준이 차이가 나기 때문에 이 결과의 해석에 대해서는 좀 더 신중해야 할 것으로 사료된다.

이처럼 마이코플라스마 폐렴의 호발 연령이 낮아지고 있는 원인은 명확하지 않다. 어린이 집과 같은 보육시설이 많아져 학동 전기에 단체 생활의 증가가 한 원인이 될 수 있다⁶⁶⁾. 또한 연장에 비해 6세 이하의 소아에서 입원치료와 혈청학적 검사의 빈도

가 증가하면서 6세 이하 환자가 차지하는 비율이 높아졌을 수 있으나, 본 연구를 통해서 이를 확인할 수는 없었다.

세균 배양에 의한 마이코플라스마 폐렴의 확진은 100% 특이도를 보이는 검사이긴 하나, 민감도가 낮고 많은 시간이 소요되어 임상에서 사용하기 어려운 점이 있다. 따라서 혈청학적 방법이 마이코플라스마 폐렴의 진단에 널리 이용되고 있다⁵⁸⁾. 본 연구의 분석 대상 논문 중에서 배양검사법을 통해서 진단한 연구는 한 건도 없었다. 대부분의 연구가 한랭응집소 검사와 간접혈구응집소 검사를 많이 활용하였는데, 최근 연구일 수록 한랭응집소 검사의 사용이 적어지고 있었다.

Indirect hemagglutinin test는 가장 많이 쓰이는 마이코플라스마 항체 측정 방법 중 하나이다. 1980년대 후반과 1990년대 초반에는 마이코플라스마 항체가가 1:80 이상이면 양성으로 판정하고 1:320 이상이면 최근에 감염이 있다고 정의하고 있다^{22, 37)}. 한 연구자는 건강한 소아들에서도 마이코플라스마 항체가가 1:320 까지 나올 수 있어, 1:640 이상을 마이코플라스마 감염 진단기준으로 제시하였다⁴⁶⁾. 마이코플라스마 PCR 양성물을 이용하여 마이코플라스마 감염의 항체가를 1:160으로 하고 치료를 권고한 논문도 있다³⁾.

마이코플라스마 IgM의 특이도⁶⁴⁾와 민감도⁶⁷⁾가 100%라는 논문에 따라, 본 연구에서는 IgM 양성을 기준으로 하여 마이코플라스마 항체가에 대한 수용자 작업특성곡선을 그렸다. 마이코플라스마 항체가는 1:640 이상일 때 진단에 적절한 민감도와 특이도를 가지는 것으로 여겨진다.

본 연구에서 활용한 논문이 서울지역에 집중(66%, 40건)되었기에 전국적인 평균 양상을 보는데 어려움이 있었다. 또한 배양 검사로 마이코플라스마 감염을 확인한 보고가 없었기에 정확한 양성률을 판정하기는 어려움이 있었다. 그럼에도 지난 28년 동안의 국내에서 발생한 마이코플라스마 폐렴의 호발 시기, 발병 연령의 변화, 진단 방법의 변화와 진단을 위한 적절한 항체가를 확인할 수 있었다.

요 약

목적 : 소아에서 발생한 마이코플라스마 폐렴에 대한 지난 30년동안의 국내 보고들을 분석하여 유행 시기, 호발 연령, 진단 방법과 기준의 변화를 알아보고자 한다.

방법 : 국내에서 발간되는 학회지를 검색하여 찾은 총 261편 중, 본 연구 목적과 맞는 62편 11,388명을 분석하였다. 각 문헌의 발표 년도, 발표 잡지, 연구 기간, 연구 대상군의 나이, 연구 지역, 마이코플라스마 폐렴의 진단 방법과 검사기준을 확인하였다. 마이코플라스마 IgM을 절대적인 기준으로 하였을 때 적절한 마이코플라스마 항체가 기준치를 확인하고자 하였다.

결과 : 국내에서 지난 30여 년 동안 마이코플라스마 폐렴은 3년 간격으로 유행하였으며, 1년 중 10월과 11월에 가장 많은 환자가 발생하였다. 3세 이하의 환자가 차지하는 비율이 점차 높아

지고($P<0.01$), 6세 이하 학동기 이전의 소아가 차지하는 비율도 증가하고 있었다. 마이코플라스마 감염의 기준으로 마이코플라스마 항체가를 1:640 이상을 선택하는 것이 적절하였다.

결론 : 지난 30여 년 동안 유행한 마이코플라스마의 보고를 분석하였다. 앞으로 확진을 통한 진단기준 확립과 호발시기의 변화, 3-4년 주기 원인에 대한 연구가 필요하다.

References

- Hong JY, Nah SY, Nam SK, Choi EH, Lee JH, Park YJ. Clinical characteristic mycoplasma pneumoniae pneumonia in Seoul from 1986 to 1995. J Korean Pediatr Soc 1997;40:607-11.
- Pyun BY, Kim HH, Choung JT, Lee JS. A study as epidemiologic and clinical aspect of mycoplasma pneumoniae pneumonia during the last 5 years. Pediatr Allergy Respir Dis 1998;8:240-7.
- Lee EY, Lee DJ, Lee JA, Kim SW, Chang MW. Comparison of PCR, culture and serologic tests for diagnosis of mycoplasma pneumoniae infection. Pediatr Allergy Respir Dis 2005;15:359-67.
- Daxboeck F, Kruse R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of mycoplasma pneumoniae infection. Clin Microbiol Infect 2003;9:263-73.
- Shin MJ. Mycoplasma pneumonia in children. Med J Red Cross Hospital 1980;7:53-7.
- Eun BL, Lee HK. Clinical observation on pneumonia due to mycoplasma pneumoniae in children. J Korean Pediatr Soc 1987;30:651-7.
- Kim SS, Kang H, Ahn BM, Lee WW, Kim ER, Kim SY, et al. Study of exchange phenomenon of mycoplasma pneumoniae in children from 1997-2002. Korean J Pediatr 2004;47:24-30.
- Park HY, Woo CW, Choung JT, Son CS, Tockgo YC. Trend of the mycoplasma pneumoniae-during recent 9 years period. Pediatr Allergy Respir Dis 1995;5:49-59.
- Seo WH, Ahn SH, Kim SJ, Hwang SJ, Park HY, Lee JS, et al. An epidemiological study of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children from 1995 to 2004 in a tertiary hospital in Seoul. Pediatr Allergy Respir Dis 2005;15:53-60.
- Kang KS, Woo HO. Pattern of occurrence of mycoplasma pneumoniae pneumonia in admitted children: southern central korea, from 1989 to 2002. J Korean Pediatr Soc 2003;46:474-9.
- Lee SH, Noh SM, Lee KY, Lee HS, Hong JH, Lee MH, et al. Clinico-epidemiologic study of mycoplasma pneumoniae pneumonia (1993 through 2003). Korean J Pediatr 2005;48:154-7.
- Hong CU. Text book of pediatrics. 9 ed. Seoul: Daehan Co., 2007:437-9
- Ra YH, Cha SH, Chung SJ, Choi YM, Ahn CI. A clinical study on patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia in childhood. J Korean Pediatr Soc 1987;30:759-68.
- Lee JK, Hong CH, Sohn YM, Kim KE, Kim DH, Kim PK, et al. Mycoplasma pneumoniae in children. Yonsei Med J 1986;27:300-6.

- 15) Kim CS, Lee CH, Jeon CH, Bae EK, Hong SI. Diagnostic significance of cold agglutinin and antimycoplasma antibody for mycoplasma pneumoniae infection. *Yeungnam Univ J Med* 1987;4:97-103.
- 16) Song HJ, Lee HR, Han KS. A clinical study of mycoplasma pneumoniae. *J Korean Acad Fam Med* 1987;8:1-7.
- 17) Shin JC, Lee MI, Kim SW, Sohn KC, Jung KE. Clinical study of mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Infect Chemother* 1987;19:47-56.
- 18) Choi YJ, Oh KK. Radiologic and clinical findings of mycoplasma pneumonia in children. *J Korean Radiol Soc* 1987;23:371-7.
- 19) Yook JW, Kim SO, Kim MS, Lee HS, Ahn YM, Kim DY. A clinical study of mycoplasma pneumoniae pneumonia. *J Korean Pediatr Soc* 1988;31:1603-11.
- 20) Lee KW, Seo YO, Kim HB, Oh JS. Clinical study of patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *J Korean Pediatr Soc* 1988;31:167-76.
- 21) Kim IK, Kwon HJ, Seong H, Choi CH. Clinical consideration on pneumonia cause by mycoplasma pneumoniae in children. *J Korean Pediatr Soc* 1989;32:1-10.
- 22) Shin JC, Kim JY, Lee MI, Kim SW, Sohn KC. Clinical study of interrelationship between cold agglutinin titers and indirect hemagglutination titers in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia during recent 3 years. *J Korean Pediatr Soc* 1989;32:915-25.
- 23) Choi JW, Lee HJ, Park BK, Moon HR. Clinical study of mycoplasma pneumoniae infection in children. *J Korean Pediatr Soc* 1990;33:315-23.
- 24) Choeh HJ, Park JH, Chung CS, Choeh KC. The diagnosis of mycoplasma pneumoniae pneumonia by high density composite particles agglutinin (HDPa) test. *J Korean Pediatr Soc* 1991;34:1102-9.
- 25) Joo IJ, Juong JS, Kim SW. A clinical study of pneumonia presented with positive cold agglutinin test. *J Korean Pediatr Soc* 1991;34:1093-101.
- 26) Huh SM, Suh JD, Suh ES, Kang CM. Clinical study of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *Infect Chemother* 1991;23:181-8.
- 27) Kim HH, Min HK, Han SH, Kang JH, Lee JS, Cho SH. Clinical study of mycoplasma pneumonia syndrome in children. *J Korean Pediatr Soc* 1992;35:451-8.
- 28) Park IS, Lee HB. A clinical study of mycoplasma pneumonia in children during recent 5 years. *J Korean Pediatr Soc* 1992;35:1082-8.
- 29) Kim BY, Lee HS, Kim IK, Choi CH. Clinical consideration between the type of pneumonia and cold agglutinin titer, and mycoplasma antibody titer caused by mycoplasma pneumonia in children. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:959-67.
- 30) Lee EK, Hong YJ, Lee MI, Ahn DH, Sohn KC. A clinical study on mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1993;3:11-9.
- 31) Kwon JE, Yoon JH, Lee JO, Lee HS, Kang IJ. A clinical study on wheezing of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:1366-74.
- 32) Seo BD, Kim DN, Lee HB. Mycoplasma respiratory infection precipitated asthma in children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1994;4:59-67.
- 33) Eun BL, Park SH, Tockgo YC. Detection of mycoplasma pneumoniae in clinical samples from pediatric patients by polymerase chain reaction. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:1077-86.
- 34) Yoo HS, Kang HY, Jeoung BJ, Kim KE, Lee KY. A clinical study of mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1995;5:112-22.
- 35) Seo IK, Bae WJ, Lee JO, Kang IJ. A study of relationship between bronchial hyperreactivity and atopic findings in mycoplasma pneumoniae pneumonia. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:1210-9.
- 36) Oh KY, Lee SK, Kwon WJ, Oh SM, Yoon MK, Hyun JH, et al. A clinical study on mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1995;5:125-36.
- 37) Yoon SH, Jung JK, Oh MH. Cold agglutinin and mycoplasma antibody titers in children with mycoplasma pneumonia during recent 5 years. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:943-50.
- 38) Park SJ, Ko TS, Moon HN, Hong CY. Neurologic complications associated with mycoplasma pneumoniae infection. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:346-53.
- 39) Rim SS, Cho MH, Moon BM, Kim KS, Kim KB. Relationship between complications of mycoplasma pneumoniae pneumonia and titers of cold agglutinin and mycoplasma antibody in children. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:1680-9.
- 40) Jeong MJ, Jeong SE, Kim JS, Hur G, Park JU. Mycoplasma pneumonia in children : radiographic pattern analysis and difference in resolution. *J Korean Radiol Soc* 1997;37:923-6.
- 41) Kim CK, Chung CY, Kim JS, Hur G, Lee HE, Koh YY. The development of bronchiolitis obliterans after mycoplasma pneumoniae pneumonia : relationship with antibody titer and X-ray pattern. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1998;8:64-71.
- 42) Kang HW, Ahn BM, Song MY, Kim ER, Choi SH, Kim IS. The diagnostic value of polymerase chain reaction in mycoplasma pneumoniae pneumonia. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:1351-8.
- 43) Son JA, Park W, Lee DJ. Efficacy of mycoplasma antibody test cold agglutinin test in the diagnosis of mycoplasma pneumonia in children. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:179-84.
- 44) Lee JB, Whang KT, Kim JH, Ko KO, Cho JH, Yoo YD. Clinical change of mycoplasma pneumonia. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:315-22.
- 45) Choe JH, Shin YK, Lee KH, Choung JT, Park SH, Tockgo YC. Association of mycoplasma pneumoniae pneumonia and allergy in preschool children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 1998;8:55-63.
- 46) Choi SK, Jung JA, Kim KH, Kim GH. Study of seroprevalence of antimycoplasma antibody in healthy children and diagnostic value. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:489-97.
- 47) Ham YD, Yoo JI, Jeong JH, Lee JH, Cho JD. Relationship between chest radiography and cell-mediated immunity in mycoplasma pneumoniae pneumonia. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:1509-16.
- 48) Lee GW, Ryu HJ, Kim IK, Seong H, Choi CH. Clinical characteristics of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children during recent 10 years. *Korean J Pediatr Infect Dis* 1999;6:86-91.
- 49) Lim HK, Chung YH. Significance of polymerase chain reaction test for diagnosis of mycoplasma pneumoniae pneumonia.

- J Korean Pediatr Soc 1999;42:173-9.
- 50) Yoon KN, Park SW, Lee EH, Lee WB, Whang KT, Lee HJ. Clinical utility of the sputum polymerase chain reaction obtained by nebulizer in the diagnosis of mycoplasma pneumoniae pneumonia. J Korean Pediatr Soc 1999;42:348-54.
 - 51) Lee SH, Kim JS, Yoon JH, Hur G, Kim CG. Late lung parenchymal changes on HRCT in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia. J Korean Radiol Soc 1999;41:407-11.
 - 52) Lee SS, Youn KL, Kang HH, Cho BS, Cha SH. Clinical findings of mycoplasma pneumoniae pneumonia under 3 year-old children. Korean J Pediatr Infect Dis 1999;6:78-85.
 - 53) Rah YG, Lee DK, Lim IS, Choi ES, Chae SA. Clinical significance of serum ECP in mycoplasma pneumoniae pneumonia. J Korean Pediatr Soc 1999;42:672-8.
 - 54) Choi YM, Kim JH, Kwon MJ, Park SS, Lim DH, Son BK. Clinical manifestations of mycoplasma pneumoniae pneumonia in infants. Pediatr Allergy Respir Dis 2000;10:61-8.
 - 55) Oh KC, Yoo JS, Ahn SI, Kim BR, Kim SS, Kim YH, et al. Epidemiological pattern of mycoplasma pneumoniae pneumonia from 1993 through 2002 and clinical characteristics during recent five years. Korean J Pediatr Infect Dis 2004; 11:101-10.
 - 56) Choi WS, Han SR, Lee SB, Sung YS, Jung JA, Cho KL, et al. Clinical considerations about mycoplasma pneumonia in children in south gyeongnam area. Pediatr Allergy Respir Dis 2004;14:215-25.
 - 57) Yoo Y, Suh DI, Kim DK, Yoo JH, Koh YY, Kim CK. Association of HRCT findings suggestive of bronchiolitis obliterans with bronchial hyperresponsiveness after mycoplasma pneumoniae pneumonia. Pediatr Allergy Respir Dis 2004;14:350-7.
 - 58) Lee HJ, Kim ES, Jeong HJ, Rha YH, Chung SJ, Cha SH. Diagnostic availability of PCR in the mycoplasma pneumoniae pneumonia of children. Pediatr Allergy Respir Dis 2005; 14:358-65.
 - 59) Kim JH, Chae SA, Lee DK. Clinical findings of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children, from 1998 to 2003. Korean J Pediatr 2005;48:969-75.
 - 60) Lee SM, Lee SM, Tchah H, Jeon IS, Ryoo E, Cho KH, et al. Hepatitis complicated with mycoplasma pneumoniae infection in children. Korean J Pediatr 2005;48:832-8.
 - 61) Kim SS, Lee IK, Ko JH, Oh MH, Bae CW. Human surfactant protein-A(SP-A) gene locus associated with mycoplasma pneumoniae pneumonia in Korean children. Korean J Pediatr 2005;48:376-9.
 - 62) Jung YK, Ko HY, Chung HL, Kim WT, Kim JK, Choi EJ, et al. Increased serum endothelin (ET)-1 in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia. Pediatr Allergy Respir Dis 2005;15:133-41.
 - 63) Byun SY, Bae YJ, Yoo JH, Jung JA. Comparison of clinical characteristics of mycoplasma pneumoniae pneumonia according to the pleural effusion. Pediatr Allergy Respir Dis 2006;16:327-34.
 - 64) Shin YH, Lee BC, Song TW, Kim KW, Lee KE, Kim ES, et al. Diagnostic availability of PCR and ELISA in mycoplasma pneumoniae pneumonia. Pediatr Allergy Respir Dis 2006;16: 47-56.
 - 65) Eun BW, Kim NH, Choi EH, Lee HJ. Mycoplasma pneumoniae in Korean children: the epidemiology of pneumonia over an 18-year period. J Infect 2008;56:326-31.
 - 66) Korea National Statistical Office. Social indicators in Korea. In: Korea Education Development Institute, Kindergarten enrollment ratio. 29 ed. Daejeon: KNSO, 2007:140-2.
 - 67) Waris ME, Toikka P, Saarinen T, Nikkari S, Meurman O, Vainionpää R, et al. Diagnosis of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. J Clin Microbiol 1998;36:3155-9.