

국내 소아청소년 세균성 감염질환의 변천

최영준¹ · 이환중²

질병관리본부 예방접종관리과¹, 서울대학교 의과대학 소아과학교실²

Trends in Childhood Bacterial Infectious Diseases in the Republic of Korea

Bacterial infections have been the main threat to childhood health in Korea for the past 50 years. The economic growth and societal transition of the country during last century has made for an impressive story of success in the continuous reduction and effective control of both mortality from, and morbidity of, childhood bacterial infections. Many factors, including improved sanitation and living conditions, the introduction of antibiotics and vaccines, and the improvement of health care and settle down of surveillance systems, have contributed significantly to such success. However, childhood bacterial infections still play a significant role in child-health from a clinical perspective, since the etiologic agents of invasive bacterial infections have changed following the changes in the environment and human behavior in the country. In order to meet this challenge, solid scientific knowledge and understanding of childhood bacterial infectious diseases during the last century are necessary. With transitions in epidemiology and microbiological characteristics, careful monitoring and building of scientific evidence are also needed in the to sustain and decrease the disease burden of childhood bacterial infections in Korea.

Key Words: Infectious diseases, Bacterial infection, Children, Trend, Change, Korea

서론

특정 질병의 역학 및 양상은 지역에 따른 차이가 있으며 동일 지역 내에서도 시기에 따라 다른 분포를 나타낼 수 있다. 지난 세기 우리나라의 인구증가, 경제적 발전, 기타 환경의 급격한 변화로 특히 강한 역동성을 특징으로 하는 소아청소년 인구에서의 감염질환의 양상에도 많은 변화가 있었다. 이에 는 장기간에 걸친 미생물 분포 및 발생빈도의 복합적 변화와 백신의 도입, 항생제의 사용 양상, 그리고 새로운 진단 기술의 개발 및 보편화가 기여하였을 것으로 생각된다.

시기에 따른 감염 질환의 역학 및 양상의 변화를 살펴보는 데 있어서 가장 유용한 도구는 단위 인구당 발생 빈도를 측정하여 비교하는 것이다. 하지만 과거 행정 통계가 허술하였고 감염 질환의 발생 빈도를 산출하기 위한 질병감시체계가 필요한 정보를 제공할 만큼 정밀하게 운영되지 못한 우리나라에서는 이를 적용하기 어려운 것이 현실이다. 또한 소아에서 중요한 감염을 일으키는 b형 인플루엔자균(*Haemophilus*

Young June Choe¹, and Hoan Jong Lee²

¹Division of VPD control and NIP, Korea Centers for Disease Control and Prevention, ²Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: December 19, 2011

Accepted: December 19, 2011

Correspondence to Hoan Jong Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, 28 Yeongeon-dong, Jongro-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-3633, Fax: +82-2-745-4703

E-mail: hoanlee@snu.ac.kr

The content of this paper was presented in the Annual Autumn Meeting of the Korean Society of Infectious Diseases, November 11th, 2011.

www.icjournal.org

influenzae type b; Hib)이나 폐구균(*Streptococcus pneumoniae*) 등 법정감염병으로 지정되지 않은 세균성 감염 질환은 전국적인 집계가 이루어지지 않아 시기에 따른 변동 여부를 파악하는 데 어려움을 더한다. 이러한 경우에는 특별한 목적을 가진 역학조사를 통하여 특정 지역에서의 발생 빈도를 산출할 수 있으나 많은 비용과 노력이 소요된다는 단점이 있다. 따라서 자료의 해석에 한계가 있기는 하나 과거 생의학 학술지에 발표되었던 연구들의 시계열적 분석을 통해 변화의 양상을 추측해 볼 수 있겠다. 본고에서는 지난 50여 년간 국내에서 출간된 연구와 법정감염병 보고 자료들의 고찰을 통해 각 인체 부위 별 세균성 감염 질환에서의 주요 원인 병원체의 상대적인 분포와 함께 특정 병원체에 의한 입원 환자의 빈도를 분석해 우리나라 소아 청소년 연령 인구에서의 세균성 감염 질환에 대한 역학 및 양상의 변화를 기술하고자 하였다.

예방접종 대상 감염병

예방접종은 감염병을 예방하고 관리하는데 사용하는 공중보건학적 개입도구 중 가장 중요한 방법으로 우리나라에서는 백신의 도입 이래 의료환경의 발달로 과거에 크게 유행하던 감염병을 감소시킬 수 있었다. 과거에 개발되어 오랫동안 사용되던 주요 백신들 중 바이러스 감염병이 아닌 세균성 질환에 대응하기 위해 개발된 주요 백신들로는 DTP와 BCG를 들 수 있다.

우리나라는 1958년 DTwP 및 1982년 DTaP 백신 도입 이후 연도별 디프테리아, 파상풍 및 백일해 환자의 수가 감소해 왔으며 특히 디프테리아는 1987년 이후 보고례가 없다[1]. 1976년부터 1980년 기간 동안 취합한 24개 수련병원 소아과 입원환자 통계 자료에 따르면 1976년 153례였던 디프테리아 환례가 1978년 40례, 1980년 31례로 감소하였으며

1976년 220례였던 파상풍은 1980년 142례로 나타났다[2]. 백일해의 보고 빈도 역시 과거에 비해 현저히 감소하였으나 최근 다소 증가하는 양상을 보이고 있다(Fig. 1)[1]. 이는 신고건수가 증가하는 데에도 일부 원인이 있을 수 있으나, 자연 감염 또는 백신 접종 후 면역력의 저하, 군주의 항원성의 변이 등이 원인으로 거론되고 있다[3]. 또한 소아 인구에서의 광범위한 백신 접종에 따른 군집면역의 형성으로 연령별 인구집단별 백일해 감염 역학의 변화에 따라 최근에는 면역이 취약한 젊은 성인 인구와 접촉을 통한 취약한 신생아 및 어린 영아로의 전파가 우려되고 있다[4].

한편 신생아 파상풍의 경우 1970년대 이전에는 분만 시 제대관리가 위생적으로 이루어지지 않는 가정 내 출산이 많아 매년 전국적으로 수백 건이 신고되었으나, 위생적인 분만환경이 갖추어진 1980년대 이후 현저히 감소하였으며 최근에는 보고가 거의 없다(Table 1)[5]. 1990년대 이후로는 상처를 통한 감염으로 인해 성인에서의 파상풍이 연간 십여 건 가량 보고되고 있는데 특히 60세 이상 노년층은 방어를 위한 항체가 충분치 못한 경우들로 파상풍에 취약한 집단으로 파악되고 있다 [6].

우리나라 전체인구에서 높은 질병부담을 보이는 결핵은 1948년 BCG의 도입 이래 예방접종 확대사업과 성인에서의 결핵 관리사업 시행

Table 1. Epidemiology of 68 Neonatal Tetanus Cases by Place of Birth and Mode of Umbilical Cord Cutting, Admitted to Seoul National University Hospital from 1959 to 1967

Place of birth Identified N=68		Mode of umbilical cord cutting identified N=61	
Home delivery	61 (89.7%)	Unsterilized scissors	59 (96.7%)
Midwives	2 (2.9%)	Teeth	1 (1.6%)
Clinic/hospitals	5 (7.4%)	Knife	1 (1.6%)

Adapted from reference [5] (J Korean Pediatr Soc 1969;12:91-7).

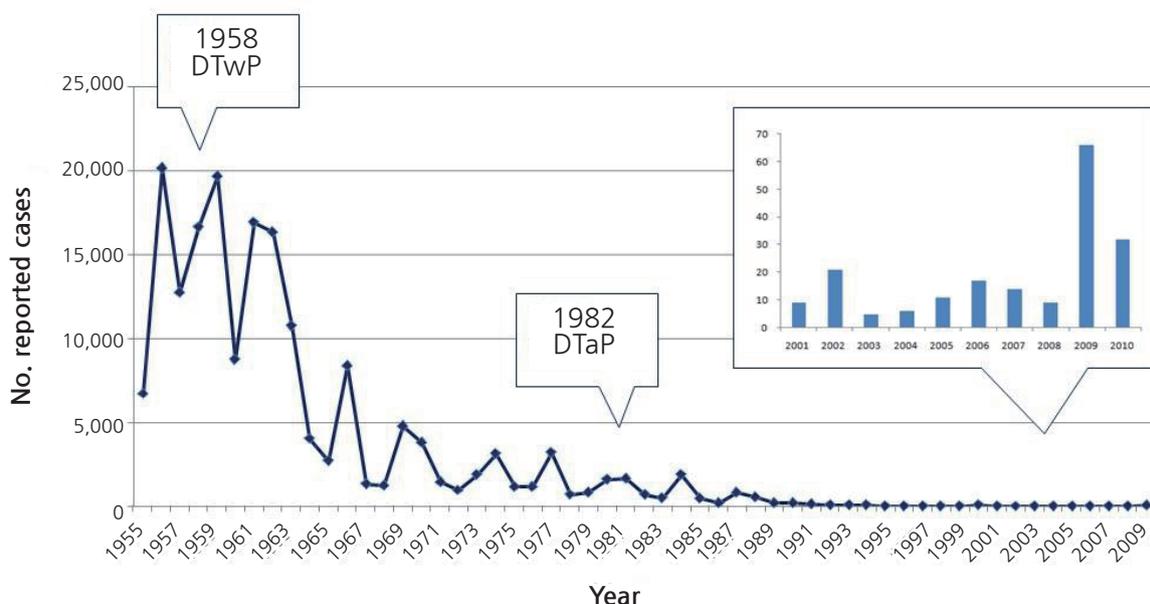


Figure 1. Trend of reported pertussis cases in Korea, 1955-2010. Adapted from reference [1] (National Notifiable Infectious Diseases Reports. Available at <http://www.cdc.go.kr> Accessed 29 November 2011).

의 결과 소아에서의 결핵 유병률의 꾸준한 감소를 보였으며 특히 결핵성 수막염과 파종성 결핵 등 폐외 결핵의 발생 빈도가 현저히 감소하였다(Fig. 2)[7]. 전체 소아과 입원환자 중 소아결핵 환자의 분포가 1970년대 5.16%에서 1987년 0.48%로 감소하였으며 소아청소년 인구 10만 명당 도말 양성 또는 배양 양성 환자의 유병률이 1965년 280명에서 1980년 74명, 1995년 11명으로 감소한 것으로 나타났다[8, 9]. 이와 같이 소아청소년에서의 폐외결핵의 발생 빈도가 감소함에 따라 최근에는 상대적으로 폐결핵 환자가 전체 청소년 결핵환자 중 높은 비율을 차지하고 있어 새로운 보건문제로 주목되고 있다[7].

세균에 의한 수인성·식품 매개 감염병

급성 위장관 감염은 소아에서 호흡기 감염만큼 흔한 감염성 질환으로써 주로 물이나 음식을 매개로 전파하는 특성을 지니며 경제 수준과 환경 위생 상태의 향상에 따라 이환과 사망의 위험이 낮아지는 경향을 보인다. 우리나라 감염병 예방법에서는 6종의 수인성 및 식품 매개 감염병을 제1군 감염병으로 분류하고 있으며 그 중 세균성이질, 장티푸스, 파라티푸스는 1954년부터, 장출혈성대장균감염증(Enterohemorrhagic *Escherichia coli*, EHEC)은 2000년부터 신고대상으로 지정되어 있다. 지난 50여 년 간 집계된 감염병 신고 자료에 따르면 1980년대 이후 *Shigella* 및 *Salmonella*의 보고 빈도가 감소하는 경

향을 보이거나 이는 실제 발생 빈도의 증감보다는 신고율에 따른 차이일 가능성이 있다[1]. 최근에는 집단 급식의 보편화, 외식 산업의 증가세, 육류 소비의 증가 등에 기인한 것으로 추정되는 *Shigella* 및 *Salmonella*의 감염의 일시 증가 현상이 나타나기도 하였다[1]. 최근에 이러한 일련의 변화들은 지역 또는 국가 간 교류의 증대로 병원체의 유입 기회 증가와 전지구적인 기후 변화로 발생 양상 및 원인이 다양해질 가능성도 있다[10]. 특히 식품 매개 감염병은 집단 식사 기회가 많고 단체 생활 시간이 길어 질병 전파의 기회가 많은 취약한 소아청소년 연령에서 더욱 빈번하게 발생하는 것으로 보고되어 더욱 체계적인 감시 및 관리가 필요할 것으로 보인다[10].

*Shigella*는 전체적인 감염 빈도의 감소와 함께 균종의 변화가 관찰되었는데 1980년대 이전에는 전체적으로 *S. flexneri*가 주종을 이루었으나, 1990년대 이후부터는 *S. sonnei*가 상대적으로 많아졌다[11]. 특히 1970년대 이후부터 *S. dysenteriae*의 상대 빈도가 감소 추세에 들면서 1980년대에는 *S. flexneri*가 75.7%로 대부분을 차지하였다[11, 12]. 한편 *S. sonnei*는 1950년대 2.2%로 적었던 비율이 급격한 증가를 하였고 2000년대에 79-96.2%로 높은 비율로 나타나 최근 분리되는 균종 중 가장 많은 비율을 차지하고 있다(Table 2)[11, 12].

Salmonella 역시 시기에 따른 균종 분포의 변화가 있었다. 1980년대까지는 사람이 유일한 숙주인 *S. typhi*가 차지하는 분포가 더 높았으나 1990년대 이후에는 non-typhoidal *Salmonella*가 차지하는 빈도가 더 많아졌으며 이는 개인위생 및 환경위생의 향상, 전반적인 인구집단 건강상태의 증진에 기인한 것으로 추정된다[13]. 1986년부터 1995년까지 자료를 분석한 연구에 따르면 매년 10-18에 가장 진단되었던 *Salmonella* 감염증은 1994년, 1995년 각각 29예, 26예로 빈도가 증가하였는데 이중 *S. typhi*가 차지하는 비율은 1986년에는 44%, 1987년에는 25%로 점차 감소하여 1995년에는 3.7%만이 *S. typhi*에 의한 감염으로 보고되었다. 이는 non-typhoidal *Salmonella*의 병소가 되는 육류 소비 증가 및 외식 기회의 증대 등 식생활의 변화에서 비롯된 현상으로 사료된다(Fig. 3)[14].

1994년 우리나라에서 처음으로 균의 혈청학적 검사와 Vero cell cytotoxicity assay로 확인된 혈청형 O157 EHEC 역시 육류 소비의 증가와 관련이 있을 것으로 추측된다[15]. Shiga-like toxin의 유전자 증명을 통한 EHEC 진단례는 1998년 처음으로 보고되었고 이후에도 산발적인 보고가 이어지고 있다[16]. 또한 EHEC과 관련된 용혈-요독증 환례나 집단 감염 발생례 등 공중보건학적으로 중요한 사례들이 보고된 바 있으며 다른 혈청형인 O26 EHEC 감염에 의한 출혈성 장염도 발생하였다[17]. 이에 따라 1999년부터는 *Shiga* 독소 생성 *E. coli* (O157, O26,

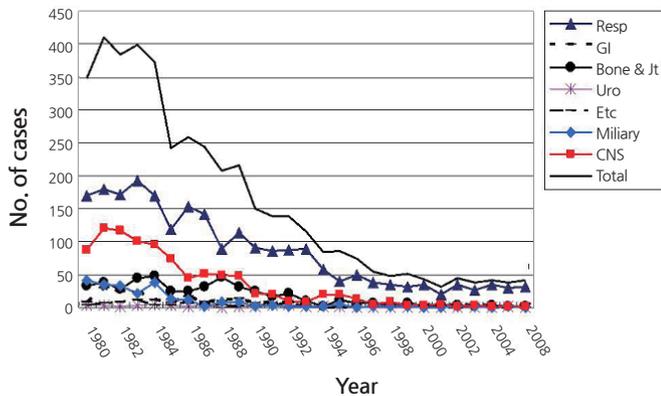


Figure 2. Change in prevalence of tuberculosis in children at nine general hospitals in Korea from 1980 to 2006. Adapted from reference [7] (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:107-114).

Resp, respiratory tuberculosis; GI, gastrointestinal tuberculosis; Bone & Jt, bone & joint tuberculosis; Uro, urogenital tuberculosis; CNS, central nervous system tuberculosis.

Table 2. Prevalence of *Shigella* species in Korea during the Last Five Decades

Serogroup	1952-1954	1961-1968	1970-1979	1980-1987	1991-1997	1998-2004
<i>S. dysenteriae</i>	6.4%	9.6%	1.5%	0.5%	-	-
<i>S. flexneri</i>	90.9%	83.0%	83.5%	75.7%	13.5%	3.6-20.0%
<i>S. boydii</i>	0.5%	3.0%	0.3%	0.2%	1.3%	0.2-1.0%
<i>S. sonnei</i>	2.2%	4.8%	14.7%	23.6%	77.1%	79.0-96.2%
Total	100% (N=3,865)	100% (N=271)	100% (N=713)	100% (N=2,223)	100% (N=617)	100% (N=8,448)

Adapted from reference [11] (J Bacteriol Virol 2006;36:41-9)

O111, 기타 혈청군)에 의한 장출혈성대장균감염증은 발견 즉시 환자 격리가 필요한 제1군 법정감염병으로 지정되었고 이후 매년 40-50건 가량이 보고되고 있으며 육류의 소비가 증가하면서 발생률이 더욱 증가할 우려가 있어 앞으로도 면밀한 관찰이 필요하다[1].

한편, 설사 및 장간막 림프절염의 원인으로 잘 알려져 있으며 가와사키병과 유사한 임상증상을 보여 감별을 요하는 *Yersinia pseudotuberculosis*는 1987년 서울대학교병원과 서울적십자병원에 입원한 급성 신부전 또는 발열, 발진성 질환 소아 환자 7명에서 분리되어 처음으로 보고되었다[18]. 이 7명의 환례 모두에서 발병 전 약수를 음용한 병력이 확인되었으며 이후의 후속 연구에서도 균주가 약수에서 분리되어 연관성을 확인한 바 있다[19]. 약수를 마시는 인구가 증가하면서 1980-1990년대 증가 추세를 보였으나 최근에는 다시 감소하고 있어 소아 급성 위장관염에서 분리되는 균주 중 차지하는 상대빈도가 적는데, 이는 생수 소비의 증가와 관련이 있는 것으로 판단된다[20].

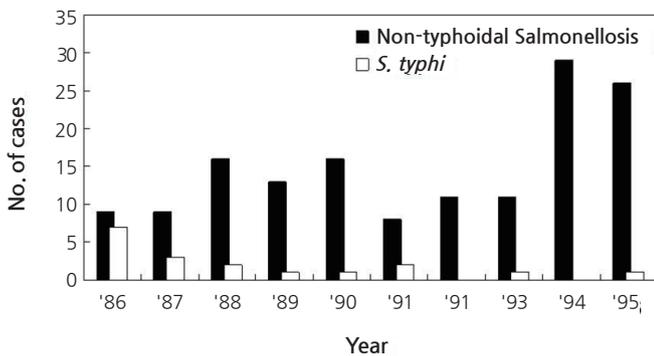


Figure 3. Yearly distribution of 18 *Salmonella typhi* and 148 non-typhoidal Salmonellosis cases admitted to Seoul National University Children's Hospital from 1986 to 1995. Adapted from reference [14] (Korean J Infect Dis 1999;31:129-35).

침습성 세균 감염

침습성 세균 감염은 원인균이 혈액이나 뇌척수액, 흉막강 등 정상적으로 무균적인 공간에서 분리되는 경우로 소아에서 이환 및 사망의 중요한 원인이다. 면역 저하나 기저 질환이 없는 건강한 소아에서 발생하는 침습성 세균 질환은 이환된 소아 개인에게 중한 질환을 유발하며 또한 가정 또는 지역 사회 내 감염의 과급에 중요한 전파 숙주로서의 역할을 할 가능성이 있어 관심과 우려가 높아지고 있다. 소아 침습성 세균 감염 발생 자료는 개별 환자에서의 경험적 항생제의 투여 및 질환의 감별 등 임상 영역에서 의사 결정을 위한 기초 자료로써 사용뿐만 아니라 지역 사회에서의 보건 정책을 수립하는 데에 활용할 수 있어 매우 중요하다.

주로 세균성 폐렴의 합병증으로 발생하는 농흉은 백신의 도입과 항생제의 개발 및 사용 양상, 의료기관의 접근성 변화에 따른 원인균의 변화가 예상되는 질환이다. 과거 1970-1980년대 자료에 따르면 국내 소아 농흉의 주요 원인균이 *Staphylococcus aureus*가 47-77%로 가장 많았으나, 최근에는 현저히 감소하고 있고 현재는 폐구균이 45%로 주된 원인을 차지하고 있다[21-23].

1980년대까지의 소아에서 발생하는 균혈증의 주요 원인균이었던 *S. typhi*는 1990년대 이르러 상대적인 빈도가 현저히 감소하였다[24]. 한 연구에 따르면 1986-1995년 기간 동안 침습성 감염의 23.4%를 차지했던 *Salmonella* 균종은 1996-2004년 기간 동안 침습성 감염의 4.7%로 상대 빈도가 크게 감소하였다[25].

비록 아직 국가필수예방접종에 포함되지 않았으나 1990년대 국내에 도입된 Hib 백신의 접종률이 증가함에 따라 2000년대에 와서는 수막염 등 b형 인플루엔자균에 의한 침습성 감염이 현저히 감소한 것으로 예측되었다. 백신이 도입되기 시작할 무렵 전라북도 지역에서 수행된 현장 역학연구에 따르면 1999-2001년 인구 10만명 당 세균성 수막염의 증 환자 발생률은 258.4명이었으며, 그 중 b형 인플루엔자균 확진 또는 의증 환자 발생률은 6.0명으로 나타나 환자의 수는 많지 않았지만 세균

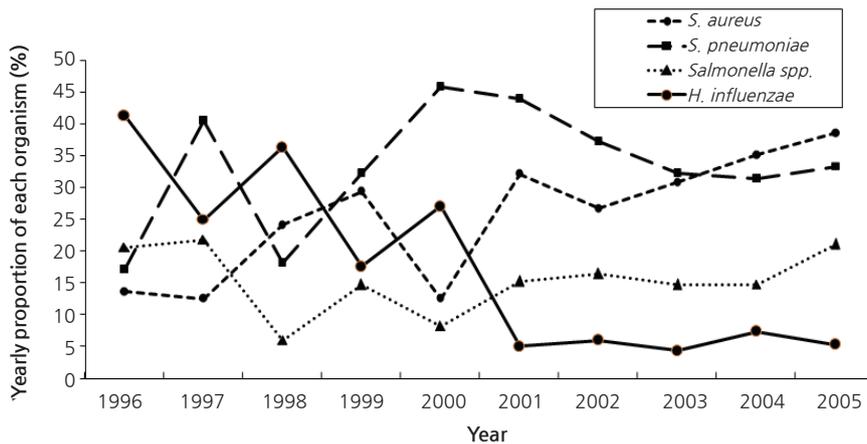


Figure 4. Temporal changes in the relative proportions of the 4 most prevalent organisms in immunocompetent children above 3 months of age, admitted to 18 university-affiliated hospitals and diagnosed as invasive bacterial infections from 1996 to 2005, Korea. Adapted from reference [28] (J Korean Med Sci 2011;26:174-83).

이 분리된 환례 중 가장 많은 비율을 차지하였다[26]. 한편 입원 환자 중 세균성 수막염의 원인균 분포를 보고한 연구에 따르면 1986-1995년 기간 동안 13개 의료기관에서 b형 인플루엔자균이 분리되었던 수막염은 34.3%였으나 백신 도입 후 사용량이 증대된 1996-2005년 기간 동안 집계된 18개 의료기관에서의 상대 빈도는 26.1%로 나타났다[27]. 1996년부터 2005년간 18개 의료기관에서 면역 기능의 이상이 발견되지 않은 소아에서 진단된 침습성 감염의 원인으로 인플루엔자균이 차지하는 비율이 2000년대에는 현저히 감소하였다(Fig. 4)[28].

국내 발병 빈도에 대한 자료가 거의 없어 정확한 감소 정도는 알 수 없으나 2003년에 국내에 도입된 7가 폐구균 단백결합 백신 접종률이 증가하면서 폐구균에 의한 침습성 감염의 빈도 역시 감소하였을 것으로 추측된다. 특히 침습성 감염을 일으킨 폐구균 균주와 건강한 소아의 구인강에서 분리된 균주 중 7가 백신에 포함된 혈청형이 차지하는 상대빈도가 감소하고 있어 전체적으로 백신 혈청형에 의한 질병이 감소하고 있음을 짐작할 수 있다[29].

신생아 패혈증 및 수막염의 주된 원인으로 과거에는 그람 음성 세균 중에서는 *E. coli*가 주종을 이루었으며 그람 양성 세균 중에서는 *S. aureus*가 주된 원인균이었으나 1990년대부터는 서구와 유사하게 B군 연쇄상구균에 의한 증례 보고가 점차 증가하고 있어 서구와 유사한 군고대 현상이 나타나는 것으로 생각된다(Fig. 5)[30, 31].

맺음말

지금까지 지난 50여 년 동안 우리나라에서의 소아 청소년 세균성 감염질환의 역학 및 미생물학적 특성의 변천을 살펴보았다. 향후에도 소아 감염병의 원인균에 대한 지속적인 감시를 통해 빈도의 증감을 관찰하고, 균주의 분포 변동 파악을 통해 환경의 변화에 따른 소아청소년 세균성 감염질환의 진화양식을 이해해야 할 것이다. 또한 예방접종 및 항생제를 통한 보건의료 개입전략 역시 역동적으로 변동하는 세균성 감염질환에 대응할 수 있도록 꾸준히 보완해야 할 것이다.

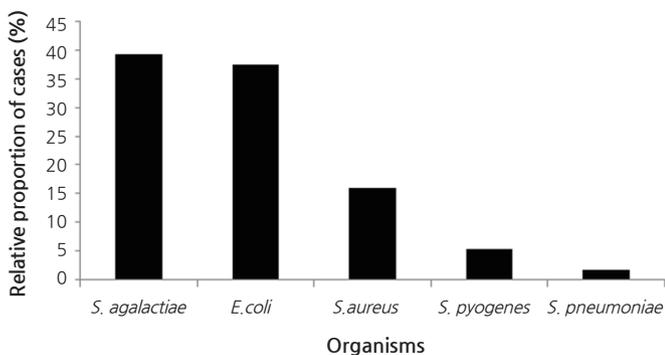


Figure 5. Relative proportion of causative organisms of invasive bacterial infections in 56 neonates less than 3 months of age admitted to 25 hospitals from January to August 2011, Korea (Unpublished data).

References

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. National notifiable infectious diseases reports. Available at: <http://www.cdc.go.kr/> Accessed 29 November 2011.
2. Sohn KC, Cho SS, Doh KC, Choi Y, Chung KS, Kum DH, Kim ST. Statistical observation for pediatric inpatients. J Korean Pediatr Soc 1984;27:1-8.
3. Kim HH, Shin KH, Kim SN, Lee MS, Yoo SH, Kim JY, Kang JH. Investigation on the immunity to pertussis in the Korea. J Korean Soc Microbiol 1999;34:583-9.
4. Seo HK, Kim RH, Kim SH, Kim HY, Park SE, Park HJ, Lee SJ, Kim HJ. Three cases of pertussis in infants younger than three months without immunization of DTaP. Pediatr Allergy Respir Dis 2011;21:56-60.
5. Kwon YJ, Choi JY, Chang JS. Clinical observation of neonatal tetanus. J Korean Pediatr Soc 1969;12:33-9.
6. Korea Advisory Committee on Immunization Practices. Tetanus. In: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 4th ed. Seoul: Young Chang Press; 2011 123-38.
7. Kim JH. Update on tuberculosis in children and adolescents. Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:107-14.
8. Lee KS, Chung KS, Ryoo KY, Lee WG, Kang SJ, Lee SB, Sung IK. Statistical analysis of pediatric diseases in Korea (1987). J Korean Pediatr Soc 1989;32:885-96.
9. Lew WJ. Tuberculosis situation in Korea. Tuberc Respir Dis 1999;46:301-10.
10. Kwun JW, Lee CH. Trends of recent food-borne disease outbreaks in Korea. J Korean Med Assoc 2007;50:573-81.
11. Lee JC, Jeong YS, Oh JY, Kang HY, Kim KH, Kim J, Lee YC, Cho DT, Seol SY. Epidemiology of shigellosis in Korea. J Bacteriol Virol 2006;36:41-9.
12. Korea National Institute of Health. The annual frequency of shigellosis in Korea. Available at: <http://www.cdc.go.kr> Accessed 30 November 2011.
13. Yoo S, Pai H, Byeon JH, Kang YH, Kim S, Lee BK. Epidemiology of *Salmonella* enterica serotype typhi infections in Korea for recent 9 years: trends of antimicrobial resistance. J Korean Med Sci 2004;19:15-20.
14. Nah SY, Park JY, Lee HJ, Seo JK. Epidemiologic and clinical features of salmonellosis in children over 10 years(1986-1995). Korean J Infect Dis 1999;31:129-35.
15. Kim HH, Kang YH, Kim SH, Park MS, Yu JY, Lee BK. Serogroup and verocytotoxin productivity of *Escherichia coli* isolated from diarrheal patients in Korea. Korean J Infect Dis 1998; 30:460-4.
16. Cho HS, Cho MC, Noh S, Kim MN, Kim KM. A case of verotoxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 with hemorrhagic colitis in an infant, diagnosed by multiplex PCR. Korean J Clin Microbiol 2010;13:85-9.
17. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC).

- Outbreak of EHEC in Gwangju. Communicable Diseases Monthly Report 2004;15:163-4.
18. Lee HJ, Cheong HI, Choi Y, Shin MJ, Moon HR. Epidemic of acute renal failure and Kawasaki disease-like illness caused by *Yersinia pseudotuberculosis* infection. J Korean Med Assoc 1988;31:747-56.
 19. Paik IK, Cho CR, Kim MA. Epidemiological investigation of *Yersinia pseudotuberculosis* infection in Korea. Korean J Clin Pathol 1997;17:1068-75.
 20. Chang JY, Choi JE, Shin S, Yoon JH. Diagnosis of enteropathogens in children with acute gastroenteritis: one year prospective study in a single hospital. Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;9:1-13.
 21. Huh S, Yang MH, Kim BK, Park KS. The clinical observations of empyema thoracis in childhood. J Korean Pediatr Soc 1970;13:503-9.
 22. Kim AR, Kee BK, Lee MH. Clinical observation of pediatric empyema. J Korean Pediatr Soc 1981;24:48-53.
 23. Yum HY, Kim WK, Kim JT, Kim HH, Rha YH, Park YM, Sohn MH, Ahn KM, Lee SY, Hong SJ, Lee HR. The causative organisms of pediatric empyema in Korea. Korean J Pediatr 2007;50:33-9.
 24. Nam SG, Lee HJ. Etiology of invasive bacterial infections in apparently healthy children. Korean J Infect Dis 1998;30:227-34.
 25. Lee JH, Song EK, Lee JA, Kim NH, Kim DH, Park KW, Choi EH, Lee HJ. Clinical entities and etiology of invasive bacterial infections in apparently healthy children. Korean J Pediatr 2005;48:1193-200.
 26. Kim JS, Jang YT, Kim JD, Park TH, Park JM, Kilgore PE, Kennedy WA, Parke E, Nyambat B, Kim DR, Hwang PH, Kim SJ, Eun SH, Lee HS, Cho JH, Kim YS, Chang SJ, Huang HF, Clemens JD, Ward JI. Incidence of *Haemophilus influenzae* type b and other invasive diseases in South Korean children. Vaccine 2004;22:3952-62.
 27. Kim KH, Sohn YM, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim JH, Kim CH, Shin YK, Oh SH, Lee HJ, Cha SH, Hong YJ, Sohn KC. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children, 1986-1995. J Korean Med Sci 1998;13:60-4.
 28. Lee JH, Cho HK, Kim KH, Kim CH, Kim DS, Kim KN, Cha SH, Oh SH, Hur JK, Kang JH, Kim JH, Kim YK, Hong YJ, Chung EH, Park SE, Choi YY, Kim JS, Kim HM, Choi EH, Lee HJ. Etiology of invasive bacterial infections in immunocompetent children in Korea (1996-2005): a retrospective multicenter study. J Korean Med Sci 2011;26:174-83.
 29. Choi E. Direct and indirect effects of pneumococcal protein conjugate vaccine. J Korean Med Assoc 2008;51:119-26.
 30. Kwak YH, Kim YJ, Jung HS, Hong JY, Lee HJ. Clinical features of Group B β -hemolytic streptococcal infection in infants and children. Korean J Pediatr Infect Dis 1999;6:194-202.
 31. Park KH, Kim KH, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim YK, Kim JS, Kim JH, Kim CH, Kim HM, Oh SH, Chung EH, Cha SH, Choi YY, Hur JK, Hong YJ, Park SE, Lee HJ. Current status and clinical presentations of invasive neonatal Group B streptococcal infections in Korea. Pediatr Int 2011;53:236-9.