

# 한국 영유아의 비강 내 집락된 *Moraxella catarrhalis*

고은지<sup>1</sup> · 김혜진<sup>1</sup> · 한승범<sup>1</sup> · 이현주<sup>2\*</sup> · 김정효<sup>2</sup> · 강진한<sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실<sup>1</sup>, 이화여자대학교 의과대학 소아과학교실<sup>2</sup>

## Nasopharyngeal Colonization of *Moraxella catarrhalis* in Young Korean Children

**Background:** Nasopharyngeal bacterial flora can cause respiratory tract diseases as well as invasive bacterial diseases. *Moraxella catarrhalis* colonizing in the nasopharynx is considered an important potential pathogen with an increasing production of  $\beta$ -lactamase. This study examined the nasopharyngeal colonization rate of *M. catarrhalis* and the antibiotic susceptibility of *M. catarrhalis*.

**Materials and Methods:** Healthy children who visited one of the three University hospitals in the Republic of Korea or attended a day-care center around the participating hospitals were enrolled in this study. The nasopharyngeal samples were obtained by nasopharyngeal washing with normal saline and *M. catarrhalis* was isolated. The nasopharyngeal colonization rate of *M. catarrhalis* was investigated and the minimal inhibitory concentrations (MICs) were measured for commonly used oral antibiotics (amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, cefaclor, cefixime, cefdinir, cefditoren, erythromycin and trimethoprim).

**Results:** Three hundred and seventy-nine children aged between 6 months and 5 years were enrolled, and the nasopharyngeal colonization rate of *M. catarrhalis* was 33% (124 children). All isolated *M. catarrhalis* produced  $\beta$ -lactamase. The MIC<sub>90</sub> of the antibiotics were as follows: amoxicillin, >16 mg/L; amoxicillin/clavulanate, 0.5 mg/L; cefaclor, 8 mg/L; cefixime, 0.125 mg/L; cefdinir, 0.25 mg/L; cefditoren, 0.25 mg/L; erythromycin, 0.5 mg/L; and trimethoprim, >16 mg/L.

**Conclusions:** *M. catarrhalis* was colonized in 33% of the children aged 6 months to 5 years, and showed low MICs for amoxicillin/clavulanate and oral 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins.

**Key Words:** *Moraxella catarrhalis*, Nasopharynx, Child, Drug resistance

## 서론

피부와 점막의 상재균 집락은 출생 직후부터 시작되며, 비강 내 점막 역시 다양한 비병원성 세균 및 잠재적 병원균의 집락이 이루어지게 된다. 대부분의 경우 건강한 소아에서 비강 내 집락균은 질병을 유발하지 않으며 존재하지만, 일부에서는 급성 중이염, 부비동염 등의 급성 상기도 질환뿐 아니라 침습성 세균 감염을 일으킬 수 있

Eun Ji Go<sup>1</sup>, Hye Jin Kim<sup>1</sup>, Seung Beom Han<sup>1</sup>, Hyunju Lee<sup>2</sup>, Kyung-Hyo Kim<sup>2</sup>, and Jin Han Kang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

\*Current affiliation: Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: June 29, 2012

Revised: October 8, 2012

Accepted: October 15, 2012

Correspondence to Jin Han Kang

Department of Pediatrics, Seoul St. Mary's Hospital, 222, Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul, Korea

Tel: +82-2-2258-2828, Fax: +82-2-537-4544

E-mail: kjhan@catholic.ac.kr

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

고 기도 분비물을 통해 타인에게 전파되기도 한다[1]. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*는 주요 비강 내 잠재적 병원균으로서, 이들 세균은 각각 건강한 소아의 19-70%, 10-72%, 7-81%에 집락되어 있으며[2-5], 대표적인 소아 상기도 감염 질환인 급성 중이염의 경우에는 환자의 중이 삼출액에서 각각 25-50%, 15-57%, 1-20% 빈도로 검출 되고 있다[6-9]. 특히, 급성 중이염에 선행하는 최근 1-2개월 이내의 상기도 감염 시기에 비강 내 병원균의 집락이 증가하고 이들이 급성 중이염의 발생과 관련이 있으며[10-12], 이러한 질병 발생 및 병원균 전파에서의 역할로 인해 비강 내 집락균에 대한 정보가 필요한 상황이다. 국내에서 주요 병원균 중 *S. pneumoniae*의 소아 비강 내 집락에 관한 연구는 이미 이루어졌으나 [13, 14], 아직까지 소아에서 *M. catarrhalis*의 비강 내 집락 및 집락 균주의 항균제 감수성에 대한 자료는 전무한 상황이다. 이에 저자들은 국내 영유아에서 비강 내 *M. catarrhalis*의 집락 상태 및 집락균의 항균제 감수성에 대해 알아보고자 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 대상자

2010년 1월부터 10월까지 가톨릭의대 서울성모병원, 이화의대 목동병원, 제주의대병원의 소아청소년과 외래를 방문하였거나 연구기관 지역 내 유아원에 다니는 소아 중 최근 2주 이내에 항균제에 노출이 없었던 만 6개월 이상 5세 이하의 건강한 소아 379명을 대상으로 하여, 이들에게서 *M. catarrhalis*의 비강 내 집락률을 조사하였다. 본 연구는 각 연구 기관 임상연구심의위원회의 승인을 받아 시행하였다 (OCMC08BR013).

### 2. 비강 검체 채취 및 균주의 분리 동정

각 대상 소아에서, 다음과 같은 방법으로 비강 내 검체를 채취하고 균주를 동정하였다. 비강 점액 흡인기 내부에 0.5-1.0 mL 생리식염수를 채우고 이를 피험자의 비강에 주입한 후 1-2분 뒤 다시 비강 점액 흡인기로 흡입하여 생리식염수 1.0 mL를 더해서 잘 희석하였다. 이 검체를 혈액배지에서 48시간 동안 상온에 배양한 뒤, 백금으로 밀었을 때 부서지지 않고 밀리는(hockey puck sign) 3-5 mm의 흰색 균 집락을 확인하였다. 이를 그람 염색하여 그람 음성 쌍구균을 확인한 뒤 oxidase, catalase, DNase, carbohydrate 생화학 검사를 실시하여 *M. catarrhalis*를 동정하였다.

### 3. 동정된 *M. catarrhalis*에 대한 항균제 최소 억제 농도(minimal inhibitory concentration: MIC) 및 $\beta$ -lactamase 측정

동정된 균주는 2010년 미국 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 기준에 의한 *Haemophilus* spp. 시험 배지 희석법으로 항균제 감수성 검사를 다음과 같이 실시하였다[15]. 균 집락을 생리 식염수에 부유하여 최종 접종균 수가  $10^4$  CFU/mL가 되도록 0.5 McFarland Standard에 맞춘다. 이 시험 균액 100  $\mu$ L를 *Haemophilus*

spp. 시험 배지에 가하여 희석한 뒤, 이 희석액 50  $\mu$ L를 microplate well에 접종하고 5% CO<sub>2</sub>, 35°C 환경에서 16-18시간 동안 배양하여, 경구용 항균제인 amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, cefaclor, cefixime, cefdinir, cefditoren, erythromycin, trimethoprim의 MIC를 측정하였다. 표준 대조균은 *H. influenzae* ATCC 49247, *H. influenzae* ATCC 49766, *E. coli* ATCC 35218을 사용하였다. 동시에 cefinase™ disc (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)를 사용하여  $\beta$ -lactamase 생성 여부를 확인하였으며,  $\beta$ -lactamase 양성 반응은 멸균 루프로 유사 집락을 디스크에 묻혀 1분 후 황색 디스크가 적색으로 변형된 것으로 판정하였다.

### 4. 자료의 분석

대상 소아에서 *M. catarrhalis* 집락 여부에 따른 평균 나이와 성별 분포를 비교하였다. 또한 소아들을 나이에 따라 6-12개월, 13-24개월, 25-36개월, 37-48개월, 49-60개월의 5개 집단으로 구분하여 각 연령군별 *M. catarrhalis*의 집락률을 비교하였다. 통계 분석은 SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 대상자의 평균 나이에 대해서는 Mann-Whitney test, 연령군에 따른 비교와 성별 분포에 대해서는 Chi-square analysis로 분석을 시행하였고, 각 통계 분석에서의 유의 수준은  $P(0.05)$ 로 정하였다. 이미 기술한 각 항균제에 대한 MIC 결과에서 MIC<sub>50</sub>과 MIC<sub>90</sub>을 도출하였으며, 아직까지 *M. catarrhalis*에 대해서는 CLSI에서 제공하는 항균제 감수성의 기준점이 정해져 있지 않기 때문에, CLSI에서 *H. influenzae*에 대해 제공하는 기준점을 연구 결과와 함께 기술하였다[15].

## 결과

### 1. 연구 대상자의 특성

비강 검체를 채취한 379명 소아 중 124명(33%)에서 *M. catarrhalis*가 분리되었으며, 이들의 평균 나이는  $35 \pm 14$ 개월이었고, 남자는 62명(50%)이었다. *M. catarrhalis*가 분리되지 않은 255명(67%)의 평균 나이는  $33 \pm 15$ 개월이고, 이 중 남자는 126명(49%)이었다. 비강 검체

**Table 1.** Proportions of Children with Nasopharyngeal Colonization of *Moraxella catarrhalis* and Those without Colonization

Characteristics	With nasopharyngeal colonization (n=124)	Without nasopharyngeal colonization (n=255)	P-value
Age, mean $\pm$ SD <sup>a</sup> , months	35 $\pm$ 14	33 $\pm$ 15	0.122 <sup>b</sup>
Age group			0.275 <sup>c</sup>
6-12 months	7 ( 6 )	23 ( 9 )	
13-24 months	28 (23)	69 (27)	
25-36 months	28 (23)	55 (22)	
37-48 months	35 (28)	49 (19)	
49-60 months	26 (21)	59 (23)	
Gender, male, n (%)	62 (50)	126 (49)	0.914 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>SD, standard deviation.

<sup>b</sup>The P-value was calculated using Mann-Whitney test.

<sup>c</sup>The P-value was calculated by Chi-square analysis

에서 *M. catarrhalis*가 분리된 집단과 분리되지 않은 집단 사이에 나이와 성별의 유의한 차이는 없었다(Table 1). *M. catarrhalis*가 분리된 124명 중, 33명(27%)에서는 *S. pneumoniae*가, 19명(15%)에서는 *H. influenzae*가 함께 동정되었고, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* 세 균주가 모두 동정된 경우는 23명(19%)이었다.

## 2. 비강에서 분리된 *M. catarrhalis*의 항균제 감수성

MIC는 비강에서 분리된 124개 균주 중 118개 균주에서 측정되었다. 118개 *M. catarrhalis* 균주는 모두  $\beta$ -lactamase를 생성하였다. Amoxicillin에 대한 MIC<sub>50</sub>은 8 mg/L, MIC<sub>90</sub>은 >16 mg/L이었다(Table 2). 하지만 26개(22%) 균주에서는 amoxicillin에 대해 2 mg/L 이하의 상대적으로 낮은 MIC가 측정되었다. Amoxicillin/clavulanate, cefaclor, cefixime, cefdinir, cefditoren, erythromycin에 대해서는 낮은 MIC<sub>50</sub>와 MIC<sub>90</sub>가 측정되었으며, trimethoprim에 대해서는 MIC<sub>50</sub>와 MIC<sub>90</sub> 모두 16 mg/L 이상으로 높았다(Table 2). CLSI에서 제시한 *H. influenzae*에 대한 항균제 감수성의 기준점을 적용할 경우, amoxicillin/clavulanate, cefixime, cefdinir는 100%, cefaclor는 94% 감수성을 보였으며, amoxicillin, cefditoren, erythromycin, trimethoprim에 대해서는 CLSI에서 제시하는 기준점이 없어 평가할 수 없었다(Table 2).

## 고찰

*M. catarrhalis*는 그람 음성 쌍구균으로, 그 모양이 *Neisseria* spp.와 유사하여 초기에 *Neisseria catarrhalis*로 명명되었고, *Branhamella catarrhalis*를 거쳐 DNA 분석 이후 현재의 *M. catarrhalis*로 명칭이 변경되었다[16]. *M. catarrhalis*는 소아에서 급성 중이염 및 부비동염을 일으키는 주요 원인균 중 하나이며, 드물게 균혈증, 기관지염, 폐렴, 수막

뇌염, 관절염, 심내막염 등을 일으키기도 한다[16, 17]. *M. catarrhalis*에 의한 감염은 *S. pneumoniae* 또는 non-typable *H. influenzae*에 의한 경우에 비해 발생 빈도가 낮고 중증도가 심하지 않아 그 중요성이 간과되어 왔지만[18], 최근 20-30년 동안 *M. catarrhalis*에서  $\beta$ -lactamase 양성률이 증가하여 최근에는 거의 100%에 이르게 되면서 병원균으로서 *M. catarrhalis*의 중요성이 대두되었다[16, 19-21]. 이에 본 연구에서는 생후 6개월에서 만 5세 이하의 건강한 영유아를 대상으로 비강 내 *M. catarrhalis* 집락에 대한 연구를 시행하였으며, 전체 대상 영유아 379명 중 124명(33%)에서 *M. catarrhalis*가 검출되었다.

이전의 연구들에서 소아의 비강 내 *M. catarrhalis* 집락률은 7-81%로 다양한 결과를 보였다[2-5, 10, 22-24]. *M. catarrhalis*의 비강 내 집락은 다양한 요인의 영향을 받으며[1], 성인에 비해 소아에서[22], 불우한 사회 경제적 환경 및 많은 형제를 가진 경우[1, 24], 어린이집에 다니는 경우[24], 간접 흡연을 경험한 경우[24] 집락률이 높게 보고되었다. 또한 검체를 채취하는 사람의 기술 숙련도에 따라 배양 양성률이 달라짐으로써 집락률에 영향을 줄 수 있다[22]. 소아에서는 나이가 증가하면서 집락률이 감소하는 것으로 알려졌는데, Gunnarsson 등[22]은 7세, Quiñones 등[4]과 Mackenzie 등[5]은 5세 이상에서 집락률이 유의하게 감소한다고 하였다. 이번 연구는 만 5세(60개월) 이하의 소아를 대상으로 하였으며 전체 대상자 379명 중 5세 이상의 소아는 만 60개월 소아 1명에 불과하여 이전 연구에서와 같은 나이에 따른 집락률의 차이는 발견할 수 없었다. 또한, 이번 연구에서는 *M. catarrhalis*의 단순 집락률 및 균주의 항균제 감수성에 중점을 두면서 *M. catarrhalis* 집락과 연관된 다양한 개인 및 사회적 인자에 대한 조사가 충분히 이루어지지 않아 *M. catarrhalis* 집락과 연관된 다양한 인자에 대한 평가를 할 수 없었던 제한점이 있었다.

$\beta$ -lactamase 생성 *M. catarrhalis*는 1977년 최초의 보고 이후 전세계적으로 그 빈도가 급격히 증가하여 최근 호주와 대만에서는 98%, 미국에서는 95%의 양성률이 보고되었으며[21, 25, 26], 이번 연구에서도 이와 비슷하게 *M. catarrhalis* 집락균의 100%에서  $\beta$ -lactamase 양성을 보였다. 한편  $\beta$ -lactamase 억제제인 clavulanate를 amoxicillin에 더하게 되면 MIC<sub>90</sub>이 0.5 mg/L로 낮아지고, 여기에 CLSI에서 제시하는 *H. influenzae*의 기준점을 적용하면[15], 100% 감수성이 있을 것으로 예상되어 *M. catarrhalis* 감염에서의 일차 약제로 amoxicillin/clavulanate를 고려할 수 있을 것이다. 2세대와 3세대 세팔로스포린 계열인 cefaclor, cefixime, cefdinir, cefditoren은 최근의 대만, 미국 등에서 발표된 결과들과 비교하여 동일하거나 낮은 수준의 MIC를 보이고[21, 26], *H. influenzae*의 기준점을 적용했을 때 cefaclor는 94%, cefixime과 cefdinir는 100% 감수성을 보여서, *M. catarrhalis* 감염 증 치료에 2세대 또는 3세대 세팔로스포린 계열의 항균제 사용도 고려할 수 있다. 하지만, 이번 연구를 비롯하여 외국의 연구들도 MIC를 이용한 실험실 내 결과를 바탕으로 하였고 환자에서 채취한 가검물을 이용하여 미생물적 치료 반응을 조사한 연구는 최근에 보고되지 않아, 환자를 치료하는데 있어서의 실제적인 효과를 단정지을 수는 없다. Erythromycin은 CLSI에서 *H. influenzae*에 대해 제시하는 감수성의 기준점이 없으나, MIC<sub>90</sub>가 0.5 mg/L로 낮았고 최근 연구들에서도

**Table 2.** *In vitro* Activity of Common Oral Antibiotics against *Moraxella catarrhalis* Isolated from the Nasopharyngeal Cavities of the Healthy Children

Antibiotics	MIC <sup>a</sup> (mg/L)				Susceptibility <sup>c</sup> (%)
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Breakpoint by CLSI <sup>b</sup>	
Amoxicillin	0.06->16	8	>16	NA <sup>d</sup>	NA
Amoxicillin/clavulanate	0.015-8	0.25	0.50	8/4	100
Cefaclor	0.06-16	1	8	S: ≤8 R: ≥32	94
Cefixime	0.015-0.25	0.06	0.125	≤1	100
Cefdinir	0.015-1	0.125	0.25	≤1	100
Cefditoren	0.007-1	0.125	0.25	NA	NA
Erythromycin	0.06->32	0.25	0.5	NA	NA
Trimethoprim	0.15->16	>16	>16	NA	NA

<sup>a</sup>MIC, minimal inhibitory concentration.

<sup>b</sup>The breakpoint is for *Haemophilus influenzae*, and is recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

<sup>c</sup>The susceptibility was calculated based on the breakpoint for *Haemophilus influenzae* recommended by the CLSI.

<sup>d</sup>NA, not available.



100% 감수성을 보였던 것을 감안하면[21, 25], 대부분의 군주에서 감수성이 있을 것으로 생각한다. Trimethoprim은 이미 20여 년 전부터 100% 내성이 보고되었으며[20, 27], 이번 연구에서도 MIC<sub>50</sub>와 MIC<sub>90</sub> 모두 16 mg/L 이상의 높은 수치를 보여 trimethoprim 단독으로는 *M. catarrhalis* 감염증 치료에 사용될 수 없을 것이다.

이번 연구는, 국내에서 시행 된 비강 내 *M. catarrhalis* 집락에 대한 첫번째 연구로서, 건강한 소아에서 비강 내 *M. catarrhalis*의 집락률과 이들에게서 분리된 *M. catarrhalis*의 항균제 감수성에 대한 결과를 보고하였다. 하지만 이번 연구는 *M. catarrhalis* 감염에 의한 질환이 발생하지 않은 건강한 보건자를 대상으로 하였고 항균제의 효과는 MIC를 측정하는 *in vitro* 방법으로 간접적인 판단을 하였으며 *M. catarrhalis*의 항균제 감수성을 판단할 수 있는 MIC 기준점도 아직 정립되지 않았기 때문에, 이번 연구의 항균제 감수성 결과를 임상에서 환자의 치료에 직접적으로 적용하기에는 제한점이 있다. 본 연구에서는 만 5세 이하의 소아만을 대상으로 하였으나 학령기 소아, 청소년, 또는 성인의 비강 내 집락균이 영유아에 전달됨으로써 질환을 유발할 수 있고 항균제 내성을 전달할 수도 있기 때문에 5세 이상 연령대의 비강 내 집락균에 대한 기초 조사도 향후 이루어져야 할 것이다.

## References

- García-Rodríguez JA, Fresnadillo Martínez MJ. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. J Antimicrob Chemother 2002;50 (Suppl S2):59-73.
- Berner R, Schumacher RF, Brandis M, Forster J. Colonization and infection with *Moraxella catarrhalis* in childhood. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:506-9.
- De Lencastre H, Kristinsson KG, Brito-Avô A, Sanches IS, Sá-Leão R, Saldanha J, Sigvaldottir E, Karlsson S, Oliveira D, Mato R, Aires de Sousa M, Tomasz A. Carriage of respiratory tract pathogens and molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* colonization in healthy children attending day care centers in Lisbon, Portugal. Microb Drug Resist 1999;5:19-29.
- Quiñones D, Llanes R, Toraño G, Pérez M. Nasopharyngeal colonization by *Moraxella catarrhalis* and study of antimicrobial susceptibility in healthy children from Cuban day-care centers. Arch Med Res 2005;36:80-2.
- Mackenzie GA, Leach AJ, Carapetis JR, Fisher J, Morris PS. Epidemiology of nasopharyngeal carriage of respiratory bacterial pathogens in children and adults: cross-sectional surveys in a population with high rates of pneumococcal disease. BMC Infect Dis 2010;10:304.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004;113:1451-65.
- Vergison A. Microbiology of otitis media: a moving target. Vaccine 2008;26 (Suppl 7):G5-10.
- Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. Pediatr Infect Dis J 2004;23:824-8.
- Casey JR, Adlowitz DG, Pichichero ME. New patterns in the otopathogens causing acute otitis media six to eight years after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 2010;29:304-9.
- Faden H, Duffy L, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D, Tung Y. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. Tonawanda/Williamsville Pediatrics. J Infect Dis 1997;175:1440-5.
- Revai K, Mamidi D, Chonmaitree T. Association of nasopharyngeal bacterial colonization during upper respiratory tract infection and the development of acute otitis media. Clin Infect Dis 2008;46:e34-7.
- Syrjänen RK, Auranen KJ, Leino TM, Kilpi TM, Mäkelä PH. Pneumococcal acute otitis media in relation to pneumococcal nasopharyngeal carriage. Pediatr Infect Dis J 2005;24:801-6.
- Kim SM, Hur JK, Lee KY, Shin YK, Park SE, Ma SH, Min AY, Kang JH. Epidemiological study of pneumococcal nasal carriage and serotypes among Korean children. Korean J Pediatr 2004;47: 611-6.
- Kim KH, Hong JY, Lee H, Kwak GY, Nam CH, Lee SY, Oh E, Yu J, Nahm MH, Kang JH. Nasopharyngeal pneumococcal carriage of children attending day care centers in Korea: comparison between children immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and non-immunized. J Korean Med Sci 2011;26:184-90.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae*. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20th informational supplement. Document M100-S20. Wayne, PA; CLSI; 2010;30:80-3.
- Murphy TF, Parameswaran GI. *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. Clin Infect Dis 2009;49:124-31.
- McGregor K, Chang BJ, Mee BJ, Riley TV. *Moraxella catarrhalis*: clinical significance, antimicrobial susceptibility and BRO beta-lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:219-34.
- Broides A, Dagan R, Greenberg D, Givon-Lavi N, Leibovitz E. Acute otitis media caused by *Moraxella catarrhalis*: epidemiologic and clinical characteristics. Clin Infect Dis 2009;49: 1641-7.
- Verduin CM, Hol C, Fleer A, van Dijk H, van Belkum A. *Moraxella catarrhalis*: from emerging to established pathogen. Clin Microbiol Rev 2002;15:125-44.

20. Berk SL, Kalbfleisch JH. Antibiotic susceptibility patterns of community-acquired respiratory isolates of *Moraxella catarrhalis* in western Europe and in the USA. The Alexander Project Collaborative Group. J Antimicrob Chemother 1996;38 (Suppl A):85-96.
21. Hsu SF, Lin YT, Chen TL, Siu LK, Hsueh PR, Huang ST, Fung CP. Antimicrobial resistance of *Moraxella catarrhalis* isolates in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2012;45:134-40.
22. Gunnarsson RK, Holm SE, Söderström M. The prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from healthy children and adults. Scand J Prim Health Care 1998;16:13-7.
23. van Gils EJ, Veenhoven RH, Rodenburg GD, Hak E, Sanders EA. Effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage with *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in a randomized controlled trial. Vaccine 2011;29:7595-8.
24. Jourdain S, Smeesters PR, Denis O, Dramaix M, Sputael V, Malaviolle X, Van Melderden L, Vergison A. Differences in nasopharyngeal bacterial carriage in preschool children from different socio-economic origins. Clin Microbiol Infect 2011;17:907-14.
25. Pingault NM, Bowman JM, Lehmann D, Riley TV. Antimicrobial susceptibility of *Moraxella catarrhalis* isolated from children in Kalgoorlie-Boulder, Western Australia. Pathology 2010;42:273-9.
26. Harrison CJ, Woods C, Stout G, Martin B, Selvarangan R. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. J Antimicrob Chemother 2009;63:511-9.
27. Ahmad F, McLeod DT, Croughan MJ, Calder MA. Antimicrobial susceptibility of *Branhamella catarrhalis* isolates from bronchopulmonary infections. Antimicrob Agents Chemother 1984;26:424-5.