

소아에서의 호흡기바이러스 감염과 비인두 폐렴구균 보균의 연관성

서울대학교병원 소아청소년과*, 충남대학교병원 소아청소년과†, 분당서울대학교병원 소아청소년과‡
서울대학교 의과대학 소아과학교실§

이현승* · 최영준* · 조은영† · 이현주‡ · 최은화*, § · 이환종*, §

Association between Respiratory Virus Infection and Pneumococcal Colonization in Children

Hyeon Seung Lee, M.D.*, Young June Choe, M.D.*, Eun Young Cho, M.D.†, Hyunju Lee, M.D., Ph.D.‡, Eun Hwa Choi, M.D., Ph.D.*, §, and Hoan Jong Lee, M.D., Ph.D.*, §

Department of Pediatrics*, Seoul National University Hospital

Department of Pediatrics†, Chungnam National University Hospital

Department of Pediatrics‡, Seoul National University Bundang Hospital

Department of Pediatrics§, Seoul National University College of Medicine

Purpose: This study aimed to investigate the association between respiratory virus infection and pneumococcal colonization in children.

Methods: From May 2009 to June 2010, nasopharyngeal (NP) aspirates were obtained from patients under 18 years old who visited Seoul National University Children's Hospital for respiratory symptoms. NP samples were used to detect respiratory viruses (influenza virus A and B, parainfluenza virus 1, 2 and 3, respiratory syncytial virus A and B, adenovirus, rhinovirus A/B, human metapneumovirus, human coronavirus 229E/NL63 and OC43/HKU1) by RT-PCR and pneumococcus by culture.

Results: Median age of the patients was 27 months old. A total of 1,367 NP aspirates were tested for respiratory viruses and pneumococcus. Pneumococcus was isolated from 228 (16.7%) of samples and respiratory viruses were detected from 731 (53.5%). Common viruses were rhinovirus (18.4%), respiratory syncytial virus (RSV) A (10.6%), adenovirus (6.9%), influenza virus A (6.8%). Pneumococcal isolation rate was significantly higher in the cases of positive virus detection than negative detection [21.3% (156/731) vs. 11.3% (72/636), $P<0.001$]. For individual viruses, pneumococcal isolation rate was positively associated with detection of influenza virus A [24.7% (23/93) vs 16.1% (205/1274), $P=0.001$], RSV A [28.3% (41/145) vs 15.3% (187/1222), $P=0.001$], RSV B [31.3% (10/32) vs 16.3% (218/1335), $P=0.042$], rhinovirus A/B [22.6% (57/252) vs 15.3% (171/1115), $P=0.010$].

Conclusion: The study revealed that pneumococcal isolation from NP aspirates is related with respiratory virus detection. The result of this study could be used to investigate how respiratory viruses and pneumococcus cause clinical diseases.

Key Words : Respiratory virus, *Streptococcus pneumoniae*, Colonization

서론

*The content of this paper was presented in the Annual Autumn Meeting of the Korean Society of Pediatric Infectious Diseases, 9 November 2014, Seoul, Korea

접수 : 2014년 4월 15일, 수정 : 2014년 5월 31일

승인 : 2014년 6월 3일

책임저자: 이환종, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)2072-3633, Fax : 02)2072-4703

E-mail : hoanlee@snu.ac.kr

인체의 상기도는 폐렴구균(*Streptococcus pneumoniae*), 인플루엔자균(*Haemophilus influenzae*), 모락셀라균(*Moraxella catarrhalis*) 등 여러 종류의 세균이 집락을 형성하는 곳이며, 호흡기바이러스 감염도 빈번히 일

어나는 장소이다. 호흡기바이러스와 호흡기 상재균 사이의 상호작용과 연관성에 대한 연구들이 진행되고 있다^{1, 2)}.

폐렴구균은 소아 및 성인에 발병하는 세균 감염질환의 주요 원인균으로, 5세 미만 소아에서의 수막염, 급성 중이염, 부비동염, 폐렴, 그리고 균혈증의 주요 원인이다. 비인두에 집락된 폐렴구균은 인접기관으로의 직접 전파로 중이염, 부비동염을 일으킬 수 있고, 호흡기로 흡입된 후 폐렴의 원인이 되기도 하며, 혈행감염이나 이에 이차적으로 수막염, 골수염, 관절염, 복막염 등을 일으킬 수 있다²⁻⁶⁾.

호흡기바이러스 감염과 호흡기 상재균 중 특히 폐렴구균의 상호작용에 대해서 많은 연구가 이루어져 있다. 호흡기바이러스 감염과 침습성 폐렴구균 감염의 연관성을 시사하는 다양한 연구결과가 있으며⁷⁻⁹⁾, 또한, 폐렴구균의 보균이 침습성 폐렴구균 감염에 중요한 인자라는 것도 알려져 있다¹⁰⁾. 하지만 호흡기바이러스 감염과 폐렴구균의 보균이 각각 독립적으로 침습성 폐렴구균 감염에 연관되는 것인지, 혹은 호흡기바이러스 감염과 폐렴구균의 보균 사이에도 연관성이 있는 것인지에 대한 국내 연구는 제한적이다.

본 연구에서는 호흡기 감염이 의심된 소아 중 호흡기 검체를 채취하여 세균배양과 호흡기바이러스 검사가 함께 시행하였던 사례들의 미생물학적 자료 및 임상자료를 분석하여 호흡기바이러스 감염과 폐렴구균 보균 간 연관성을 검토하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2009년 5월부터 2010년 6월까지 14개월간 서울대학교 어린이병원에 호흡기 증상을 주소로 내원하여 비인두 흡인물을 채취한 18세 미만의 소아환자 1,436명 중, 비인두 흡인물의 호흡기바이러스 RT-PCR과 폐렴구균 배양 검사를 모두 시행한 1,367명을 대상으로 하였다. 본 연구는 서울대학교병원 기관생명윤리심의위원회의 승인을 받은 후 진행하였다(H-1101-114-353).

2. 폐렴구균 보균 및 혈청형 검사

폐렴구균은 비인두 흡인물을 blood agar plate에 바른 후 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 16-18시간 이상 배양한 뒤 alpha-용혈을 보이는 집락을 선택하여 optochin 디스크에 감수성인 것을 확인하여 동정하였다. 폐렴구균의 혈청형은 기존연구에서 사용된 Quellung 방법과 PCR 방법으로 결정하였다¹¹⁾.

3. 호흡기바이러스 검출

호흡기바이러스의 검출은 RT-PCR 방법으로 12종의 호흡기바이러스(influenza virus A와 B, parainfluenza virus 1, 2와 3, respiratory syncytial virus A와 B, adenovirus, rhinovirus A/B, human metapneumovirus, human coronavirus 229E/NL63, OC43/HKU1)를 검출하는 상업적 kit (Seegene, Seoul, Korea)를 이용하였다.

4. 통계분석 방법

카이제곱 검정과 Fisher의 정확한 검정을 사용하여 바이러스 검출과 폐렴구균 보균의 연관성, 그리고 연령과 폐렴구균 보균의 연관성을 분석하였다. 연령은 2세 미만, 2세 이상에서 5세 미만, 5세 이상의 세 개 군으로 나누어 비교하였다. 로지스틱 회귀분석으로 연령에 따른 차이를 보정하고 각 호흡기바이러스와 폐렴구균 보균 사이의 교차비와 95% 신뢰구간을 구하였다. 폐렴구균 혈청형의 분포를 구하였고, 호흡기바이러스와 특정 혈청형과의 연관성을 분석하였다. 통계분석은 SPSS Windows Version 19.0을 이용하였다.

결 과

1. 호흡기바이러스와 폐렴구균의 검출

총 1,367명의 연구대상 중 228명(16.7%)에서 폐렴구균 보균이 확인되었으며 731명(53.5%)에서 한 가지 이상의 호흡기바이러스가 검출되었다. 폐렴구균이 검출된 연

령의 중앙값은 36개월(1개월-15년 7개월)이었고, 호흡기바이러스가 검출된 연령의 중앙값은 24개월(0개월-18년)이었다.

폐렴구균의 혈청형은 빈도순으로 nontypeable (45/228, 19.7%), 19A (29/228, 12.3%), 6A (27/228, 11.8%), 19F (20/228, 8.8%), 6D (12/228, 5.3%), 35B (12/228, 5.3%)가 흔히 분리되었다. 폐렴구균 백신형에 따라서는 7가 폐렴구균 백신에 포함된 혈청형이 15.8% (35/

228)를 차지하였으며, 10가에 추가로 포함된 혈청형은 검출되지 않았고, 13가에 추가로 포함된 혈청형이 24.6% (56/228)였다(Table 1).

호흡기바이러스가 검출된 731명 중 13.0% (95명/731명)에서는 2가지의 호흡기바이러스가 검출되었고 0.5% (4명/731명)에서는 3가지의 호흡기바이러스가 검출되었다. 바이러스 종류별 검출빈도는 rhinovirus A/B (252건/834건, 30.2%), respiratory syncytial virus (RSV) A (145건/834건, 17.4%), adenovirus (95건/834건, 11.4%), influenza virus A (93건/834건, 11.2%) 순으로 나타났다(Table 2).

2세 미만에서의 폐렴구균 분리율(114/631, 18.1%)과 2세 이상 5세 미만의 폐렴구균 분리율(78/332, 23.5%)은 5세 이상(36/404, 8.9%)에 비하여 유의하게 높았다(data not shown).

2. 호흡기바이러스 양성과 폐렴구균 보균과의 연관성

호흡기바이러스가 검출된 731명의 환자 중 폐렴구균 보균이 확인된 경우는 156건(21.3%)이었으며, 바이러스가 검출되지 않은 636명의 환자 중에서는 폐렴구균 보균이 확인된 경우가 72건(11.3%)으로, 바이러스가 검출된

Table 1. The serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolated from nasopharyngeal aspirates of study population, Seoul National University Children's Hospital, 2009-2010 (N=228)

Serotype	N (%)
PCV7	
Subtotal	36 (15.8)
19F	20 (8.8)
23F	8 (3.5)
6B	4 (1.8)
9V	2 (0.9)
4	1 (0.4)
14	1 (0.4)
PCV10*	
Subtotal	0 (0.0)
PCV13 [†]	
Subtotal	56 (24.6)
19A	29 (12.3)
6A	27 (11.8)
Non-PCV13	
Subtotal	136 (59.6)
6D	12 (5.3)
35B	12 (5.3)
15C	9 (3.9)
34	9 (3.9)
11A	8 (3.5)
15A	8 (3.5)
15B	8 (3.5)
23A	7 (3.1)
6C	2 (0.9)
others	16 (7.0)
Nontypeable	45 (19.7)
Total	228 (100.0)

*The serotypes which were added to PCV10, when compared with PCV7.

[†]The serotypes which were added to PCV13, when compared with PCV10.

Abbreviation: PCV, pneumococcal conjugate vaccine.

Table 2. The Detection Rates of Respiratory Viruses Isolated from the Children with Acute Respiratory Illnesses, Seoul National University Children's Hospital

Viruses	N (%*)
Rhinovirus A/B	252 (30.2)
Respiratory syncytial virus A	145 (17.4)
Adenovirus	95 (11.4)
Influenza virus A	93 (11.2)
Parainfluenza virus 3	72 (8.6)
Metapneumovirus	36 (4.3)
Respiratory syncytial virus B	32 (3.8)
Influenza virus B	31 (3.7)
Parainfluenza virus 2	23 (2.8)
Coronavirus OC43/HKU1	23 (2.8)
Coronavirus 229E/NL63	17 (2.0)
Parainfluenza virus 1	15 (1.8)
Total	834 (100.0)

*The percentages of each virus among the 834 detected viruses.

환자에서의 폐렴구균 보균율이 유의하게 더 높았다($P<0.001$, Table 3).

두 가지 이상의 호흡기바이러스가 중복 검출된 집단과 한 가지의 호흡기바이러스만 검출된 집단 간의 폐렴구균 보균율의 차이는 유의하지 않았다(24.2% vs. 20.9%, $P=0.449$, data not shown).

3. 호흡기바이러스의 종류와 폐렴구균 보균의 연관성

호흡기바이러스 종류에 따른 폐렴구균 보균과의 연관성을 분석한 결과, influenza virus A, RSV A와 B, rhinovirus가 양성인 소아는 이 바이러스들이 음성인 소아에 비하여 폐렴구균 보균율이 유의하게 높았으며(influenza virus A, $P=0.031$; RSV A, $P<0.001$; RSV B, $P=0.025$; rhinovirus, $P=0.005$), 연령군에 따른 폐렴구균 보균율의 차이를 보정한 뒤에도 상기 4가지 바이러스는

폐렴구균 보균과 유의한 연관성을 보였다(Table 4).

4. 호흡기바이러스와 폐렴구균 혈청형의 연관성

폐렴구균 혈청형에 따른 호흡기바이러스 검출률의 차이를 분석하기 위해 다빈도로 분포되었던 nontypeable, 19A, 6A, 그리고 19F 혈청형과 호흡기바이러스 검출률을 비교한 결과 혈청형에 따른 호흡기바이러스 검출률의 차이는 없었다(Data not shown).

고 찰

본 연구는 호흡기 증상으로 응급실이나 입원하여 치료 받은 소아 1,367명의 비인두 흡인물로부터 호흡기바이러스와 폐렴구균을 검출하여 호흡기바이러스 감염과 폐렴구균 보균 간의 연관성을 분석하였다. 그 결과, 소아에서 호

Table 3. Association between Isolation of Respiratory Viruses and Colonization of *Streptococcus pneumoniae*

	Pneumococcus		Total	P-value
	Positive	Negative		
Respiratory virus				
Positive	156 (21.3%)	575 (78.7%)	731	
Negative	72 (11.3%)	564 (88.7%)	636	
Total	228 (16.7%)	1,139 (83.1%)	1,367	<0.001

Table 4. Association between Types of Respiratory Viruses Isolated and Colonization of *Streptococcus pneumoniae*

	P-value	Adjusted OR*	95% CI of Adjusted OR	Adjusted P-value
Any virus	<0.001	2.02	1.49-2.75	<0.001
Influenza A	0.031	2.37	1.40-4.01	0.001
RSV A	<0.001	1.95	1.30-2.92	0.001
Rhinovirus	0.005	1.57	1.12-2.21	0.010
RSV B	0.025	2.23	1.03-4.86	0.042
Influenza B	0.168	1.85	0.80-4.28	0.153
Metapneumovirus	0.175	1.43	0.66-3.10	0.372
Parainfluenza 3	0.998	0.95	0.50-1.80	0.867
Parainfluenza 2	1.000	0.91	0.30-2.72	0.862
Parainfluenza 1	1.000	0.64	0.16-3.16	0.700
Coronavirus 229E/NL63	0.335	0.30	0.04-2.27	0.241
Coronavirus OC43/HKU1	0.406	0.40	0.09-1.73	0.218
Adenovirus	0.273	0.67	0.36-1.25	0.207

*Adjusted for age factor by logistic regression analysis.

Abbreviations: RSV, respiratory syncytial virus; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

흡기바이러스가 검출된 환자에서 폐렴구균 보균율이 의미 있게 높았고, 호흡기바이러스 종류별로는 특히 influenza virus A, RSV A와 B, rhinovirus가 검출된 환자에서 폐렴구균 보균율이 유의하게 높았다.

상기도에서 호흡기바이러스와 폐렴구균 검출에 관한 연구들이 최근 보고된 바 있다^{1, 12-15}. South Africa에서¹² 2010년 급성하기도감염증으로 진단된 소아와 성인 총 969명의 비인두/구인두 검체를 채취하여 분석한 결과, 호흡기바이러스 중 influenza virus, adenovirus, rhinovirus가 검출된 환자에서 폐렴구균 검출률이 유의하게 높았고, 호흡기바이러스가 검출된 환자에서 폐렴구균 핵산의 밀도도 유의하게 높았다. Portugal에서¹¹ 2009년 어린이집을 출석하는 건강한 소아를 대상으로 문진표를 작성하여 SNOT (symptoms of nasal outflow tally) score를 측정하고 비인두 검체를 수집하여 시행한 연구에서, 호흡기바이러스가 검출된 경우와, picornavirus가 검출된 경우에 폐렴구균의 검출률이 의미있게 높았다. 안테스 지역에서 2009년부터 2011년까지 2년 동안 3세 미만의 소아를 대상으로 매주 호흡기 증상에 대한 문진을 시행하고 비인두 검체를 채집한 연구에서는, 급성 호흡기 증상을 보이면서 influenza virus가 검출된 군과 급성 호흡기 증상을 보이면서 parainfluenza virus가 검출된 군에서 ($P=0.014$) 폐렴구균 검출률이 유의하게 높다고 보고한 바 있다¹³.

상기 연구들과 본 연구에서는 rhinovirus 또는 influenza virus가 검출된 경우 폐렴구균 보균율이 높은 경우가 빈번히 관찰되어 호흡기바이러스 중에서도 rhinovirus와 influenza virus는 폐렴구균 보균과의 연관성이 두드러졌다. 반면 상기도감염 증상을 보인 경우 오히려 폐렴구균 보균율이 낮음을 보고한 연구도 있었고¹⁴, adenovirus의 경우 adenovirus가 양성인 대상자에서 폐렴구균 보균율이 높았던 연구도 있었지만 낮았던 연구도 있었다^{12, 15}. 이러한 차이점은 연구대상자의 호흡기 증상의 유무, 연령, 거주지역과 연구시기에 따른 보건환경의 차이에 의한 것으로 생각된다.

본 연구를 포함하여 상기 연구들에서 호흡기바이러스의 검출과 폐렴구균 보균이 동시에 검출되는 여부를 연구하

였으나, 두 병원체 간의 상호작용에 대한 인과관계를 설명하지는 못했다. 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서는 H1N1 influenza virus를 비강에 접종시키고 접종 전, 2일 후, 4일 후, 6일 후, 27-30일 후 인두 도찰을 하여 세균배양 검사를 시행한 결과, 접종 전(0/27, 0%)에 비해 접종 6일 후의 검체에서 폐렴구균 검출률이 증가하였다고 보고하였다¹⁶. 이로 미루어 보면 본 연구에서 호흡기바이러스가 검출된 환자가 폐렴구균 보균율이 높았던 것은, 호흡기바이러스에 감염되었을 때 호흡기바이러스가 폐렴구균의 비인두 집락을 돕기 때문일 수 있다.

호흡기바이러스 감염이 폐렴구균 보균을 촉진시키는 기전은 아직 충분히 이해되어 있지 않지만 실험실적 연구들이 진행되고 있다. 한 연구에서는 rhinovirus serotype 16을 감염시킨 human nasal epithelial cell (HNEC)에 폐렴구균, 인플루엔자균, 모락셀라균을 추가 접종하여 배양하였을 때, rhinovirus를 감염시키지 않은 대조군에 비하여 HNEC에 fibronectin의 발현이 증가하였고, 폐렴구균, 인플루엔자균, 모락셀라균으로의 부착이 각각 2.53배, 1.51배, 2.74배 증가함을 보였다¹⁷. Mouse 모델에서 폐렴구균이 집락될 때 1형 인터페론의 반응이 활성화된다는 것이 잘 알려져 있는데, influenza virus 감염 후에 폐렴구균이 집락될 때는 1형 인터페론 반응이 더욱 증가한다고 보고되었다. 이 강화된 1형 인터페론 반응은 CCL2의 발현을 감소시킴으로써 세균의 식작용에 필요한 대식세포의 동원을 감소시켜 폐렴구균의 제거를 억제하는 효과를 나타낸다고 밝혀진 바 있다¹⁸.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 갖는다. 첫째, 상관성 분석 연구 자체에 내재된 문제로, 호흡기바이러스 검출과 폐렴구균 분리 사이에 보인 통계적 연관성이 인과관계를 의미하는 것인지는 알 수 없다. 둘째, 호흡기 증상이나 치료기간, 합병증의 발생, 사망률 등의 임상양상을 분석하지 않았기 때문에 RT-PCR로 검출된 호흡기바이러스가 감염을 일으키고 있는 것인지가 불확실하며, 연구로 도출된 호흡기바이러스 검출과 폐렴구균 보균의 연관성이 가지는 임상적 의미를 해석하기 어렵다. 이러한 한계점들에도 불구하고 이 연구는 우리나라 소아에서 전향적으로 수집

된 자료를 바탕으로 호흡기바이러스 감염과 폐렴구균 보균의 연관성을 분석한 첫 자료라는 의미가 있으며 추후 폐렴구균의 병인론을 이해하는데 기초적인 자료가 될 수 있다. 추후 임상양상의 검토가 보강된 연구가 이루어진다면 호흡기바이러스 감염과 폐렴구균 보균의 관계를 이해하는데 더 도움이 될 것이다.

본 연구를 통해 소아에서 폐렴구균 보균과 influenza virus A, RSV A와 B, rhinovirus 분리 간의 유의한 상관관계를 확인하였으며 향후에도 소아 호흡기 감염 환자를 대상으로 적극적인 미생물학적 검사와 임상 양상을 체계적으로 연구하여 폐렴구균 보균과 감염 병인론을 고찰하기 위한 추가적인 자료를 확보하는 노력이 필요할 것이다.

요 약

목적: 본 연구는 소아에서 호흡기바이러스 감염과 폐렴구균의 상기도 보균율 간의 연관성을 분석하고자 하였다.

방법: 2009년 5월부터 2010년 6월까지 서울대학교 어린이병원에 호흡기 증상을 주소로 내원한 18세 미만 소아로부터 채취한 비인두 흡인물을 대상으로 폐렴구균을 배양하고 RT-PCR을 통해 호흡기 바이러스(influenza virus A와 B, parainfluenza virus 1, 2와 3, respiratory syncytial virus A와 B, adenovirus, rhinovirus A/B, human metapneumovirus, human coronavirus 229E/NL63, OC43/HKU1)를 검출하여 호흡기바이러스 검출과 폐렴구균 보균 사이의 연관성을 분석하였다.

결과: 대상 환자의 중앙 연령은 27개월이었다. 총 1,367건의 비인두 흡인물 중 폐렴구균이 배양된 검체는 228개(16.7%)이었고, 호흡기바이러스가 검출된 검체는 731개(53.5%)이었다. 흔히 분리된 바이러스는, rhinovirus (18.4%), respiratory syncytial virus (RSV) A (10.6%), adenovirus (6.9%), influenza virus A (6.8%) 순으로 나타났다. 폐렴구균 보균율은 호흡기바이러스 양성인 경우가 21.3% (156/731)로 음성인 경우 11.3% (72/636)보다 높았다($P<0.001$). 검출된 호흡기바이러스의 종류에 따라서는 influenza virus A [24.7% (23/93) vs

16.1% (205/1274), $P=0.001$], RSV A [28.3% (41/145) vs 15.3% (187/1222), $P=0.001$], RSV B [31.3% (10/32) vs 16.3% (218/1335), $P=0.042$], rhinovirus A/B [22.6% (57/252) vs 15.3% (171/1115), $P=0.010$]가 양성인 소아는 음성인 소아에 비하여 폐렴구균 보균율이 높게 나타났다.

결론: 본 연구 결과, 호흡기 증상이 있는 소아에서 호흡기바이러스가 검출된 경우 폐렴구균 보균율이 높았다. 향후 호흡기바이러스와 폐렴구균의 보균에 의한 호흡기 감염병의 임상발현 기전을 밝히는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

References

- 1) Rodrigues F, Foster D, Nicoli E, Trotter C, Vipond B, Muir P, et al. Relationships between rhinitis symptoms, respiratory viral infections and nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* in children attending daycare. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:227-32.
- 2) Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54.
- 3) Holmes SJ, Morrow AL, Pickering LK. Child-care practices: effects of social change on the epidemiology of infectious diseases and antibiotic resistance. *Epidemiol Rev* 1996;18:10-28.
- 4) Kim SM, Hur JK, Lee KY, Shin YK, Park SE, Ma SH, et al. Epidemiological study of pneumococcal nasal carriage and serotypes among Korean children. *Korean J Pediatr* 2004;47:611-6.
- 5) Kim KH, Lee JE, Whang IT, Ryu KH, Hong YM, Kim GH, et al. Serogroup and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from oropharynx in children attending day care center. *Korean J Pediatr* 2002;45:346-53.
- 6) Lee JA, Kim NH, Kim DH, Park KW, Kim YK, Kim KH, et al. Serotypes and penicillin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from clinical specimens and healthy carriers of Korean children. *Korean J Pediatr* 2003;46:846-53.
- 7) Zhou H, Haber M, Ray S, Farley MM, Panozzo CA, Klugman KP. Invasive pneumococcal pneumonia and

- respiratory virus co-infections. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:294-7.
- 8) Ampofo K, Bender J, Sheng X, Korgenski K, Daly J, Pavia AT, et al. Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection. *Pediatrics* 2008;122:229-37.
- 9) McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:571-82.
- 10) Vu HT, Yoshida LM, Suzuki M, Nguyen HA, Nguyen CD, Nguyen AT, et al. Association between nasopharyngeal load of *Streptococcus pneumoniae*, viral coinfection, and radiologically confirmed pneumonia in vietnamese children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:11-8.
- 11) Yun KW, Cho EY, Hong KB, Choi EH, Lee HJ. *Streptococcus pneumoniae* type determination by multiplex polymerase chain reaction. *J Korean Med Sci* 2011;26:971-8.
- 12) Wolter N, Tempia S, Cohen C, Madhi SA, Venter M, Moyes J, et al. High nasopharyngeal pneumococcal density, increased by viral co-infection, is associated with invasive pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2014 In Press.
- 13) Grijalva CG, Griffin MR, Edwards KM, Williams JV, Gil AI, Verastegui H, et al. The role of influenza and parainfluenza infections in nasopharyngeal pneumococcal acquisition among young children. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1369-76.
- 14) Rawlings BA, Higgins TS, Han JK. Bacterial pathogens in the nasopharynx, nasal cavity, and osteomeatal complex during wellness and viral infection. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:39-42.
- 15) Moore HC, Jacoby P, Taylor A, Harnett G, Bowman J, Riley TV. The interaction between respiratory viruses and pathogenic bacteria in the upper respiratory tract of asymptomatic Aboriginal and non-Aboriginal children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:540-5.
- 16) Wadowsky RM, Mietzner SM, Skoner DP, Doyle WJ, Fireman P. Effect of experimental influenza A virus infection on isolation of *Streptococcus pneumoniae* and other aerobic bacteria from the oropharynges of allergic and nonallergic adult subjects. *Infect Immun* 1995;63:1153-7.
- 17) Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously. *Laryngoscope* 2009;119:1406-11.
- 18) Nakamura S, Davis KM, Weiser JN. Synergistic stimulation of type I interferons during influenza virus coinfection promotes *Streptococcus pneumoniae* colonization in mice. *J Clin Invest* 2011;121:3657-65.