

# 마크로라이드 치료에 반응하지 않는 마이코플라즈마 폐렴 증례에 대한 고찰

## *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia Unresponsive to Macrolide Treatment

지미숙<sup>1</sup> · 성흥섭<sup>1</sup> · 심태선<sup>2</sup> · 장우리<sup>3</sup> · 김미나<sup>1</sup>

Misuk Ji, M.D.<sup>1</sup>, Heungsung Sung, M.D.<sup>1</sup>, Tae Sun Shim, M.D.<sup>2</sup>, Woori Jang, M.D.<sup>3</sup>, Mi-Na Kim, M.D.<sup>1</sup>

울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과<sup>1</sup> · 호흡기내과<sup>2</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 진단검사의학과<sup>3</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Pulmonary and Critical Care Medicine<sup>2</sup>, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, Seoul, Korea

We present a case of community-acquired pneumonia (CAP) that developed in a previously healthy young woman. She was diagnosed with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, but did not respond to macrolide treatment. The pathogens of CAP was examined using chest radiographs, computed tomography, and various laboratory tests including *Mycoplasma* IgG and IgM antibodies, blood and sputum cultures, and PCR for *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, and *Chlamydia pneumoniae*. In this study, differential diagnosis of the pathogens and analysis of the mechanisms underlying their resistance to macrolide treatment were performed, and the results were discussed. After changing the antimicrobial to quinolone, the patients' clinical symptoms and radiographic findings improved, and she was discharged after 8 days.

**Key Words:** Community-Acquired Pneumonia, *Mycoplasma pneumoniae*, Macrolide, Resistance

### 증례 소개

평소 건강하던 24세 여자가 1주일 동안 지속된 기침과 누런색 가래를 주소로 2011년 12월 21일 응급실에 내원하였다. 흡연력은 없었으며, 39°C의 발열 및 오한이 동반되었다. 신체검사상에서 호흡음은 깨끗하였고 다른 특이 소견은 없었다. 내원 2일 전 타병원에서 시행한 흉부 X선 촬영 및 전산화단층촬영에서 우중엽에 경계가 불분명한 다발성의 반점형 경화(multifocal, ill-defined patchy consolidation) 소견을 보여(Fig. 1) 지역사회획득 폐렴으로 진단받

고 3일간 clarithromycin을 복용하였으나 증상은 전혀 호전되지 않았다. 응급실 내원 당시의 생체징후는 혈압 107/70 mmHg, 맥박 112회/분, 호흡수 18회/분, 체온 38.2°C이었다. 혈액검사 결과 백혈구 수는 정상 범위, C-반응성 단백은 증가되어 있었고 *Mycoplasma pneumoniae* 항체검사상에서 IgM 양성이었다(Table 1). 객담 검체에 대해 Seeplex PneumoBacter ACE detection kit (Seegene, Seoul, Korea)로 *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*에 대한 중합효소연쇄반응 검사를 시행하였고, *M. pneumoniae*에 양성이었으며 나머지는 음성이었다. 입원 후 azithromycin과 ceftriaxone으로 2일간 치료하였으나 발열, 기침 등의 증상이 지속되었고 흉부 X선 촬영에서 병변은 더 악화되었다(Fig. 1). 객담과 혈액배양검사 결과는 음성이었다(Table 1).

**Corresponding author:** Mi-Na Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-4511, Fax: +82-2-478-0884, E-mail: mnkim@amc.seoul.kr

Received: August 13, 2012

Revision received: August 15, 2012

Accepted: August 16, 2012

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2012, Laboratory Medicine Online

© 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.

### 증례 해결 과정

객담에서 *M. pneumoniae* 중합효소연쇄반응 검사 양성이었으므로 마이코플라즈마 폐렴으로 진단하고[1], clarithromycin과 azithromycin 등 마크로라이드 계열 항균제로 4-5일 이상 충분히 치료하였으나 임상적인 반응이 없어서 입원 3일째 ceftriaxone을 levofloxacin으로 대체하였다. 항균제 변경 다음날부터 발열 증상

이 없어졌으며 C-반응성 단백도 점차 감소하는 양상을 보였다(Fig. 2). 환자는 입원 6일째부터 경구 levofloxacin 제제로 변경하여 입원 8일째 퇴원하였다. 총 2주간의 levofloxacin 투약 후 외래에서 확인한 흉부 X선에서 병변 부위는 호전되었다(Fig. 1). 입원 당시 *M. pneumoniae* IgM 항체 양성이었다고, 입원 7일째 시행한 *M. pneumoniae* IgG 검사 결과도 양성으로 전환되어, *M. pneumoniae* 감염을 확진할 수 있었다. 이 환자에서 치료로 실패의 원인을 규명하기 위하여 객담 검체에서 직접 핵산 추출 후 *M. pneumoniae* 23S rRNA 유전자 염기서열분석을 실시하였다. 기존 문헌보고[2]에 따라 제작된 시발체를 이용하여 *M. pneumoniae* 23S rRNA domain V 부위를 중합효소연쇄반응으로 증폭한 후 ABI 3730xl DNA Analyzer (Applied BioSystems, Foster City, CA, USA)를 이용하여 염기서열분석을 시행하였다. 마크로라이드에 감수성인 표준균주 ATCC29342 (accession no. X68422)와 염기서열을 비교하였을 때

A2063G 돌연변이가 관찰되었다(Fig. 3).

## 검사의학적 진단

마크로라이드 고도내성과 관련된 *M. pneumoniae* 23S rRNA 유전자 돌연변이[3, 4]가 폐렴 치료 실패의 원인이 되었을 것으로 판단하였다.

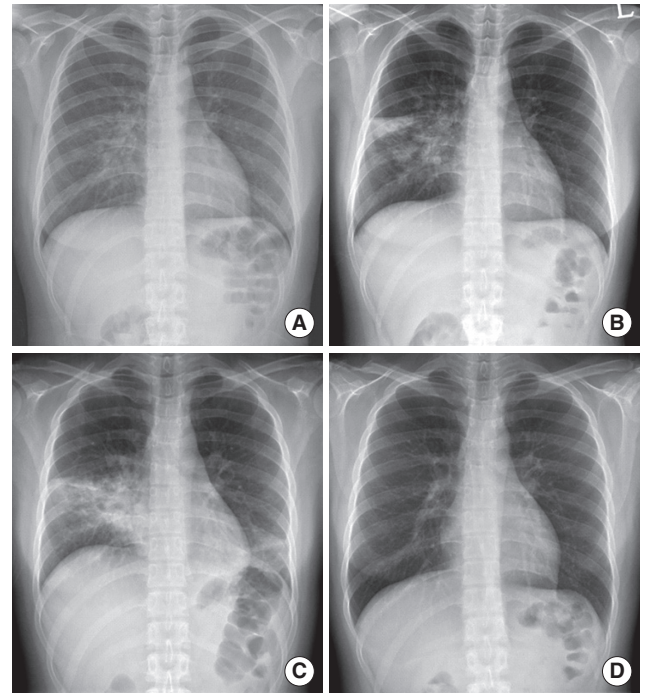


Fig. 1. Chronological changes observed in chest radiographs. (A) 2 days prior to admission at the local clinic, (B) day 1 of hospitalization, (C) day 3 of hospitalization, (D) 2 weeks after discharge.

Table 1. Laboratory results at the time of admission

Laboratory results at the time of ER admission	
WBC (/μL)	6.1 × 10 <sup>3</sup> (neutrophils: 82.4%)
Hemoglobin (g/dL)	12.0
Platelet (×10 <sup>3</sup> /μL)	217
C-reactive protein (mg/dL)	12.61
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgG*	Negative
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgM*	Positive
Culture and stain results	
Blood culture	No growth after 2 days
Sputum AFB stain	Negative
Sputum Gram stain	WBC > 25 /LPF, Epithelial cells < 1 /LPF, G(+) cocci Few
Sputum culture	Normal flora

\**Mycoplasma pneumoniae* antibodies were tested with the CHORUS Mycoplasma IgG/IgM kit (DIESSE Diagnostica Senese, Siena, Italy).

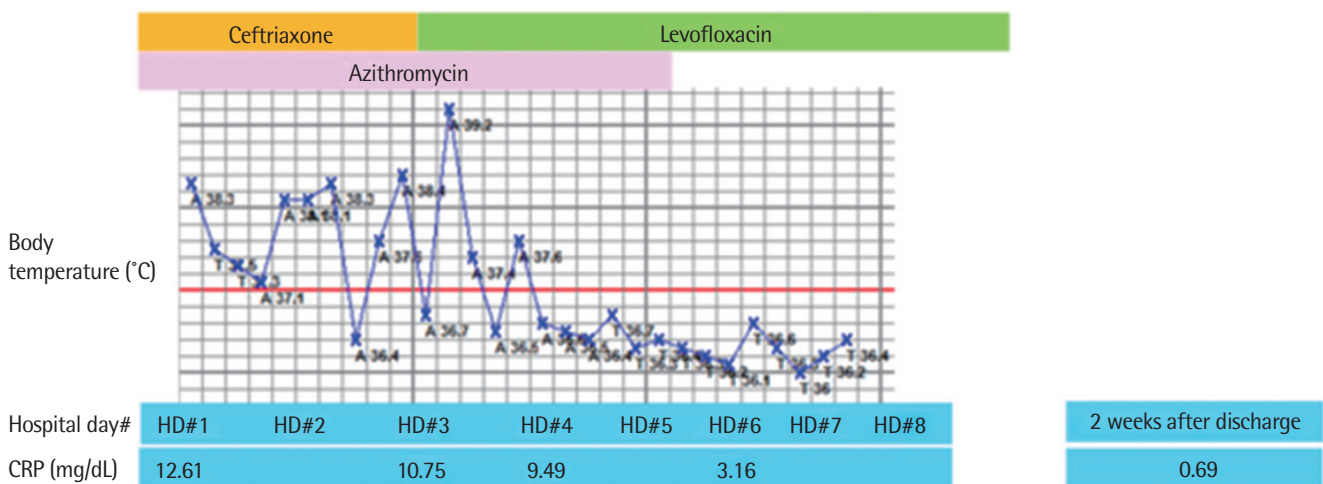


Fig. 2. Antimicrobial therapy and clinical course.

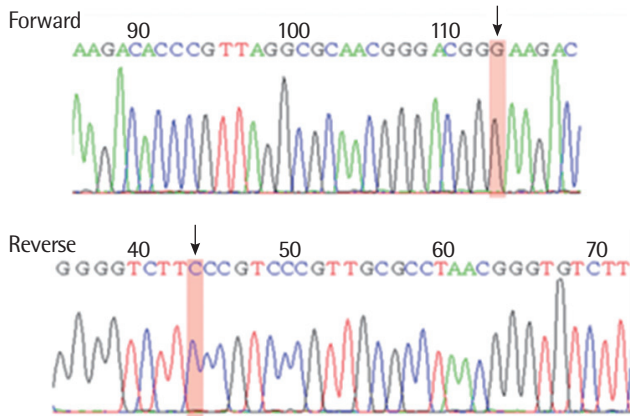


Fig. 3. Electropherograms obtained with 23S rRNA gene sequencing of *Mycoplasma pneumoniae* isolated from sputum. A2063G mutation is shown by arrows.

## 상호 토론

**지미숙(진단검사의학과):** 이 환자에서 지역사회획득 폐렴의 원인을 무엇이라고 진단할 것인가? *M. pneumoniae* 감염을 진단할 수 있는 검사실적 방법은?

**장우리(진단검사의학과):** 평소 건강하던 젊은 여성에서 호흡기 증상이 1주일 이상 지속되었으며, 방사선학적 검사상 반점형 경화 소견을 나타내어 비정형폐렴이 의심되었으나, 누런색의 다량의 객담이 있었던 것은 특이하였다. 마이코플라즈마 폐렴의 검사실 진단을 위해 배양법, 직접 항원 검출, 혈청학적 검사, 핵산 추출을 기반으로 한 분자진단 검사 등이 시행 가능하나 현재 가장 널리 사용되는 방법은 혈청학적 검사와 분자진단 검사법이다. 혈청학적 검사는 전통적으로 널리 시행되어 왔으며 보체결합반응법, 입자응집법, 효소면역측정법 등이 있는데 현재 가장 널리 이용되고 있는 방법은 효소면역측정법이다. 효소면역법에서는 IgM 양성이거나 급성기 및 회복기의 짝지은 검체에서 IgG의 혈청전환이 관찰되면 진단적이다. 호흡기 검체로 실시하는 분자진단 검사는 민감도가 매우 높고 특이도도 높아서 진단적이다[5-7]. 또한 호흡기 검체 이외에 체액에서도 검사 가능하므로 폐외 증상이 있을 때 그 원인을 밝히는 데 도움을 줄 수 있다[5]. 이 환자에서처럼 평소 건강한 젊은 사람에서 지역사회획득 폐렴이 의심될 때 중합효소연쇄반응을 이용한 분자진단 검사법은 매우 유용할 것이다. 이 환자는 *M. pneumoniae* 중합효소연쇄반응 검사 양성이고, 혈청학적 검사소견과 종합해 보면 폐렴 원인균은 *M. pneumoniae*로 확진할 수 있다.

**김미나 교수(진단검사의학과):** 혈청학적 기법이 발전하기 이전에는 한랭응집소의 검출이 감염 진단에 유용하게 이용되었으나 *M. pneumoniae* 감염 환자의 50-60%에서만 양성 반응을 보이고 Epstein-Barr virus, cytomegalovirus 등과 같은 다른 감염원에 의

해서도 비특이성 반응을 나타낼 수 있는 단점이 있다[6]. 성인에서 재감염 시에는 IgM 항체 생성반응이 약할 수 있으므로, 효소면역법을 사용할 경우 1회 검사에서 IgM 음성이라고 해서 *M. pneumoniae* 현증감염을 확실히 배제할 수 없다[3, 5]. 또한 국내에서 입자응집법으로 건강인의 *M. pneumoniae* 항체가를 측정 한 연구에 따르면, 건강인에서 항체가 1:160 이상이 13.8%, 1:320 이상이 4.8%로 기준치가 높으므로 급성기 검체에서 1:160 또는 1:320 이상이어도 현증감염이 아닐 수 있다[8]. 입자응집법으로 측정하는 경우에도 1회 검사만으로는 감염 여부를 판단하기 어려우며, 급성기와 회복기 검체를 동시에 검사해서 급성기에 비해 회복기에 항체가가 4배 이상 상승해야만 진단적이다[8, 9]. 그러나 환자의 면역반응이 부적절하거나 특이항체 생성 전 채취된 검체는 혈청학적 검사 상 음성일 수 있다. 1980년대 후반부터 마이코플라즈마 폐렴의 진단을 위해 분자진단 검사법이 개발되어 평가되었으며 200개 이상의 보고가 있다[5]. 성인에서의 지역사회획득 폐렴 관리에 대한 영국흉부학회 British Thoracic Society (BTS)의 2009년 지침에서는 마이코플라즈마 폐렴의 진단을 위하여 객담 등에서 시행한 중합효소연쇄반응 검사가 가장 좋은 방법(method of choice)으로 되어 있다[1]. 그러나 소아에서는 중합효소연쇄반응 검사만으로는 불충분하고 혈청학적 검사를 함께 시행하는 것이 더 바람직하며 [5, 9], 소아에 대한 BTS 2011년 지침에서는 비정형폐렴 원인균의 검출을 위해 짝지은 검체를 이용한 혈청학적 검사를 추천하고 있다[10]. 중합효소연쇄반응 검사에서는 급성감염 이후 증상 없이 지속적으로 검출될 수 있으므로[7], 임상 증상 및 방사선학적 소견 등을 종합적으로 고려해야 할 것이다.

**지:** 이 환자에서 치료 실패의 원인으로 고려해야 할 것은? 이를 위해 어떤 검사가 필요한가?

**장:** 이 환자에서는 마크로라이드 항균제 치료를 충분히 했음에도 방사선학적 소견이 악화되었고 임상증상도 전혀 호전되지 않았으므로, 마크로라이드에 내성인 균주에 의한 감염일 가능성을 먼저 고려해야 할 것으로 생각한다. 이를 확인하기 위해서는 *M. pneumoniae* 23S rRNA 유전자의 돌연변이 유무를 확인해 보는 것이 필요하다[3, 4].

**지:** 이 환자의 검체로 중합효소연쇄반응-직접염기서열분석을 시행하여 A2063G 변이가 발견되었다. *Mycoplasma*는 일반 세균과는 달리 세포벽이 없기 때문에 penicillin이나 cephalosporin과 같은 세포벽 합성 저해제는 효과가 없으며, 일반적으로 tetracycline, macrolide, ketolide, quinolone 제제에는 감수성이라고 알려져 있다[4, 11]. 마이코플라즈마 폐렴의 치료에는 마크로라이드계 항균제가 일차 약제로 사용되는데, 임상검사실에서 배양법으로 표현형적 항균제감수성검사를 시행하는 것은 어렵다. 균의 배양조



건이 까다롭고 배양에 시간이 많이 걸리므로[6], 진단적 목적으로 사용하기 어렵고, 환자 치료에도 도움을 주지 못한다. 따라서 마크로라이드 내성에 대한 분자진단 검사가 필요하나, 국내에서는 아직 임상검사로써 도입되어 있지는 않다.

**심태선 교수(내과):** 기침, 발열 등의 증상이 지속되는 경우 결핵일 가능성도 배제되어야 한다. 이 환자는 객담 AFB 염색에서 음성이었고, 흉부 X선도 결핵보다는 비특이적 폐렴을 시사하는 소견이었다. 또한 초기에 항균제 용량이 적절하지 못한 경우에도 치료에 실패할 수 있다.

**지:** 23S rRNA 점돌연변이가 마크로라이드 약제 내성을 일으키는 기전은 무엇인가? 이 돌연변이가 다른 계열 항균제의 작용에도 영향을 미치는가?

**장:** 마크로라이드 항균제는 감수성이 있는 세균의 50S 리보솜에 결합하여 세균의 단백질 합성을 방해하는 항균제로, 약물의 결합부위는 23S rRNA의 domain II와 V의 구조에 의해 형성된다[12]. 특히 domain V에 있는 peptidyl transferase loop (central loop) 부위 핵산 번호 2063, 2064 위치가 약물 결합에 매우 중요한 부위로 A2063 또는 A2064에서 점돌연변이가 발생하면 약물과 리보솜의 결합력이 감소하게 되어 마크로라이드에 고도내성을 나타내게 된다[3, 13, 14].

**성홍섭 교수(진단검사의학과):** 이 환자에서 발견된 A2063G 변이는 마크로라이드 내성과 관련된 변이 중 가장 흔한 것으로 알려져 있다. 마크로라이드에 감수성인 균주의 최소억제농도가 0.04 µg/mL 미만인데 비해 변이가 있는 내성 균주의 최소억제농도는 erythromycin과 clarithromycin이 32 µg/mL 이상, azithromycin과 telithromycin이 16 µg/mL 이상으로 상승한다[3, 15]. 그 외 A2064G 변이가 두 번째로 흔하며 A2063C 변이도 드물지만 고도내성과 관련되어 있다[3]. 또한 약물 결합 중심 부위에서 조금 떨어져 있는 A2067과 C2617 위치에서 변이가 발생하면 저도내성이 나타나게 된다. *M. pneumoniae* 감염에서 마크로라이드의 대체 항균제인 minocycline과 quinolone의 경우에는 감수성인 균주와 A2063G 등 변이가 있는 균주의 최소억제농도가 비슷했으며, 임상 검체에서 분리된 *M. pneumoniae* 중 이들 약제에 내성인 균주는 없었다[3]. 따라서 마크로라이드 내성 균주들이 다른 계열의 항균제에 교차 내성을 보이지는 않는 것으로 생각된다[4].

또한 23S rRNA 이외에 리보솜 단백질인 L4와 L22의 돌연변이가 보고된 바 있으나, 이들 돌연변이와 마크로라이드 내성과의 관련성은 확실하지 않은 것으로 보고되었다[16].

**심:** 마이코플라스마 폐렴의 진단에도 분자진단 검사가 중요하지만, 치료 중 임상적으로 마크로라이드 내성이 의심될 때에도 필요한 경우 유전자 돌연변이 여부를 검사할 수 있었으면 한다.

**장:** 국내에서 *M. pneumoniae*의 마크로라이드 내성에 대한 자료가 있는가?

**성:** 2000년대 이전에는 마크로라이드 내성균주에 대한 보고가 드물었다[4, 17]. 그러나 2000년 이후 마크로라이드 내성이 유럽과 미국, 중국, 일본 등 각지에서 보고되고 있으며, 특히 일본과 프랑스에서는 마크로라이드 내성균주의 비율이 증가 추세에 있다[3, 4]. Morozumi 등의 보고에 따르면, 2002년에는 일본에서 내성균주가 발견되지 않았으나(0/47주), 2003년 5% (6/120주), 2004년 12.5% (5/40주), 2006년 30.6% (37/121주), 2008년 39.1% (27/69주)로 마크로라이드 내성균주의 빈도가 급격히 증가하였다[3, 15]. 또한 중국에서는 2003년에서 2009년 사이에 마크로라이드 내성균주가 69-92%에 이르는 것으로 보고되었다[4, 18, 19]. 국내에서는 2000년에서 2003년 사이 마이코플라스마 폐렴으로 진단된 소아 환자 중 1.6% (1/61)에서 A2064G 변이가 발견되었다는 보고가 있고[20], 2002년에서 2005년 사이 호흡기 질환 환자에서 분리된 *M. pneumoniae* 균주 중 48.8%가 erythromycin에 내성이었고 내성균주 모두에서 23S rRNA 유전자 돌연변이가 발견되었다는 보고가 있으나[21], 최근 국내 보고는 없는 실정이다. 전세계적으로 마크로라이드 내성이 증가하고 있고, 지리적으로 가까운 중국의 내성률을 고려하면 국내 자료도 필요한 상황으로 생각된다. 이렇게 마크로라이드 내성균주가 증가한 것은 마크로라이드 사용 증가로 인한 항균제 선택 압력 때문으로 생각되는데, *M. pneumoniae* 외의 다른 호흡기 감염원에서도 유사하게 마크로라이드 내성률이 증가하였다[4].

**지:** *M. pneumoniae*는 성인과 소아 모두에서 지역사회획득 폐렴의 중요한 원인균이다. 비정형 폐렴의 대표적 원인균으로, 감염 시 일반적으로 증상이 경미하고 특별한 치료가 필요 없는 경우가 많다[9]. 마크로라이드 내성 여부가 임상적으로 중요한가? 일반적인 마이코플라스마 폐렴과 비교할 때 환자 치료에 있어 차이가 있는가?

**장:** 마이코플라스마 폐렴에서 항균제 치료가 필요한 경우에는 성인과 소아 모두에서 경험적으로 마크로라이드를 일차 약제로 사용하며 성인의 경우 tetracycline이나 quinolone 등의 항균제도 사용할 수 있다[22]. 마이코플라스마 폐렴에서 항균제 치료를 하면 증상 지속기간을 줄여주는 효과는 있었으나, 종종 폐렴으로 진행하는 것을 줄이지는 못한다[9].

**심:** 마크로라이드 내성균주에 감염된 환자들은 발열, 기침 등 임상 증상이 더 오래 지속되는 경향이 있으나, 마크로라이드 치료 시 질병의 경과가 악화되는 소견은 일반적으로 발견되지 않았으며[3, 9], 증상 지속 또는 흉부 X선 소견 악화 등으로 인해 마크로라이드에서 minocycline 또는 levofloxacin으로 항균제를 변경하는 비율이 감수성인 균주에 감염된 환자들에 비해 더 높았다는 일본 보

고가 있다[3, 15]. 최근에는 마이코플라스마 폐렴에서 항균제 치료에 반응하지 않고 경과가 더 진행되는 경우 corticosteroid를 추가하는 것이 효과적이었다는 보고가 많다[9, 23-25]. 마크로라이드 내성균주에 의한 감염은 소아에서 주로 많이 평가되었기는 하지만, 지금까지의 자료로는 소아와 성인에서 분리된 마크로라이드 내성균주들 간에 차이는 없었다[4].

**김미나 교수:** 최근 국제적 임상진료 지침서에서 보듯이 지역사회 획득 폐렴의 원인균을 진단할 때 비정형폐렴 원인균에 대한 분자진단 검사를 시행하는 것이 필수적이다. 임상검사실에서 분자진단 검사를 실시함으로써 임상적으로 비정형폐렴 원인균에 대한 정확한 항균제 치료에 도움이 될 뿐 아니라, 항균제 남용을 줄이는 데도 기여할 것이다. 또한 국내에서도 마이코플라스마 폐렴에서 마크로라이드 내성이 상당히 확산되어 있는 상황을 고려할 때 마크로라이드 내성 유전자 검사는 임상검사실에서 향후 도입해야 할 검사이다.

## 증례 중요점

1) 마이코플라스마 폐렴 환자에서 적절한 용량의 마크로라이드 치료를 했음에도 반응하지 않는 경우에는 마크로라이드 내성균주에 의한 감염일 가능성을 고려해야 함. 일본, 중국에서의 내성률이 39-92%에 이르는 것으로 보고됨.

2) 이때, 호흡기 검체로 *M. pneumoniae* 23S rRNA 유전자 염기서열분석을 시행하면 마크로라이드 내성 관련 돌연변이가 유무를 확인할 수 있음.

## 국문요약

저자들은 평소 건강하던 젊은 여성에서 발생한 *Mycoplasma pneumoniae* 폐렴에서 마크로라이드 초기치료에 실패한 증례를 보고한다. 환자의 객담 검체로 시행한 *M. pneumoniae* 23S rRNA 유전자 염기서열분석에서 마크로라이드 고도내성과 연관되어 있는 돌연변이가 발견되었으며, 이 돌연변이가 치료 실패의 원인이 되었을 것으로 생각되었다. 환자는 quinolone 제제로 항균제를 변경한 후 임상적인 증상과 흉부 X선에서 호전 소견을 보였으며 입원 8일째 퇴원하였다.

## 참고문헌

1. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneu-

- monia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64(S3):S1-55.
- Wolff BJ, Thacker WL, Schwartz SB, Winchell JM. Detection of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* by real-time PCR and high-resolution melt analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3542-9.
- Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2010;16:78-86.
- Bebear C, Pereyre S, Peuchant O. *Mycoplasma pneumoniae*: susceptibility and resistance to antibiotics. *Future Microbiol* 2011;6:423-31.
- Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *FEMS Microbiol Rev* 2008;32:956-73.
- Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:263-73.
- Nilsson AC, Björkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiol* 2008;8:93.
- Bae SM, Jang MJ, Song HJ, Jeon DY, Kweon SS, Kang YH. Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* antibodies in healthy residents of Jeonnam Province. *Korean J Clin Microbiol* 2007;10:109-13.
- Youn YS and Lee KY. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Korean J Pediatr* 2012;55:42-7.
- Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66(S2):S1-23.
- Waites KB, Crabb DM, Duffy LB. In vitro activities of ABT-773 and other antimicrobials against human mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:39-42.
- Hansen LH, Mauvais P, Douthwaite S. The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23S ribosomal RNA. *Mol Microbiol* 1999;31:623-31.
- Poehlsgaard J and Douthwaite S. Macrolide antibiotic interaction and resistance on the bacterial ribosome. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:140-8.
- Vester B and Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1-12.
- Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, Chiba N, Takayanagi R, Matsubara K, et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Antimi-*

- crob Agents Chemother 2008;52:348-50.
16. Béb  ar CM and Pereyre S. Mechanisms of drug resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. Curr Drug Targets Infect Disord 2005;5:263-71.
  17. Pereyre S, Charron A, Renaudin H, B  b  ar C, B  b  ar CM. First report of macrolide-resistant strains and description of a novel nucleotide sequence variation in the P1 adhesin gene in *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains isolated in France over 12 years. J Clin Microbiol 2007; 45:3534-9.
  18. Liu Y, Ye X, Zhang H, Xu X, Li W, Zhu D, et al. Characterization of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolated from children in Shanghai, China. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;67:355-8.
  19. Xin D, Mi Z, Han X, Qin L, Li J, Wei T, et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* from China. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:2158-9.
  20. Oh CE, Choi EH, Lee HJ. Detection of genetic mutations associated with macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae*. Korean J Pediatr 2010;53:178-83.
  21. Chang MW, Kim KH, Park ID, Song GY, Kim SW, Lee EY. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* and antimicrobial susceptibilities of the Isolates (III). J Life Science 2005;15:479-85.
  22. Kim SW. Antibiotic resistance and treatment update of community-acquired pneumonia. Korean J Med 2011;81:690-8.
  23. Tamura A, Matsubara K, Tanaka T, Nigami H, Yura K, Fukaya T. Methylprednisolone pulse therapy for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. J Infect 2008;57:223-8.
  24. Miyashita N, Obase Y, Ouchi K, Kawasaki K, Kawai Y, Kobashi Y, et al. Clinical features of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults admitted to an intensive care unit. J Med Microbiol 2007;56: 1625-9.
  25. Kim DH, Lee KY, Kim MS, Youn YS, Hwang JY, Rhim JW, et al. Corticosteroid treatment in siblings affected with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Infect Chemother 2009;41:190-5.