AARD
Allergy Asthma Respir Dis 6(3):155-160, May 2018 https://doi.org/10.4168/aard.2018.6.3.155
pISSN: 2288-0402
eISSN: 2288-0410
ORIGINAL ARTICLE

소아에서 마이코플라스마 폐렴과 바이러스 폐렴의 임상적 특징 비교: 다기관 단면연구

안세환,[1] 조홍제,[1] 백혜성,[1] 성명순,[2] 윤정원,[3] 최선희,[4] 신윤호,[5] 한만용[6]

[1]강동성심병원 소아청소년과, [2]인제대학교 해운대백병원 소아청소년과, [3]서남대학교 명지병원 소아청소년과, [4]경희대학교병원 소아청소년과, [5]강남차병원 소아청소년과, [6]분당차병원 소아청소년과

Clinical features of *Mycoplasma pneumonia* in comparison with viral pneumoina in children: A multicenter, cross-sectional study

Se Hwan An,[1] Hong Je Cho,[1] Hey-Sung Baek,[1] Myong Soon Sung,[2] Jung Won Yoon,[3] Sun Hee Choi,[4] Youn Ho Sheen[5], Man Yong Han[6]

[1]Department of Pediatrics, Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul; [2]Department of Pediatrics, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan; [3]Department of Pediatrics, Myongji Hospital, Seonam University College of Medicine, Goyang; [4]Department of Pediatrics, Kyung Hee University Medical Center, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul; [5]Department of Pediatrics, CHA Gangnam Medical Center, CHA University School of Medicine, Seoul; [6]Department of Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea

Purpose: This study was conducted to compare clinical features between *Mycoplasma pneumonia* and viral pneumonia.
Methods: We retrospectively analyzed the medical records of 428 patients requiring hospitalization among children younger than 18 years of age in 5 hospitals in Seoul and Gyeonggi-do. There were 131 patients with *M. pneumonia* and virus coinfection, 167 patients with *M. pneumonia* without virus coinfection, and 130 patients with viral pneumonia. All subjects had radiographic evidence of pneumonia with specimens available for both *M. pneumonia* and viral testing. Virus was identified using the polymerase chain reaction assay in a nasopharyngeal or oropharyngeal swab. *M. pneumoniae* pneumonia was diagnosed serologically.
Results: Human rhinovirus was detected in 60.3% (79 of 131) of children with *M. pneumonia* accompanied by virus coinfection. Respiratory syncytial virus (RSV) was detected in 38.2% (50 of 130) of children with viral pneumonia. The mean age was significantly lower in the viral pneumonia group than in the *M. pneumonia* group with and without virus coinfection. The sex distribution did not differ significantly among the 3 study groups. The procalcitonin level was higher in viral pneumonia and erythrocyte sedimentation rate level was higher in the *M. pneumonia* group although no significant difference was found in C-reactive protein level between the *M. pneumonia* and viral pneumonia groups.
Conclusion: Clinical features and inflammatory markers between *M. pneumonia* and viral pneumonia may be useful for the treatment of community-acquired pneumonia. (*Allergy Asthma Respir Dis 2018;6:155-160*)

Keywords: *Mycoplasma pneumonia*, Viral pneumonia, Community acquired pneumonia, Child

서 론

지역사회획득 폐렴(community acquired pneumonia, CAP)은 소아기의 가장 흔한 감염질환 중 하나로 전 세계적으로 소아기 주요 입원 원인이며 사망 원인 중 하나를 차지하고 있다.[1,2] 원인 병원체로는 바이러스가 가장 흔하고, 마이코플라스마균과 세균이 다음을 차지하는데 동시에 여러 개의 병원체에 중복 감염되기도 한다. 마이코플라스마 폐렴은 전 세계적으로 4-7년 주기로 유행이 나타나며 국내에서 매 3-4년마다 유행하고 있으며[3] 최근 2006년, 2007년, 2011년, 2015년 유행이 관찰되었다.

CAP의 유병률과 임상적 특징에 대한 자료는 엄격한 임상적 및 방사선학적 정의로 CAP에 대한 정의를 적용하기 어렵고 진단 검사가 체계적으로 수행되지 않아 상세한 병인 자료가 부족하여 병인학적 연구와 감염성질환의 표지자에 대한 자료는 제한적이다. 폐렴

Correspondence to: Hey-Sung Baek https://orcid.org/0000-0003-0297-9446
Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea
Tel: +82-2-2224-2251, Fax: +82-2-482-8334, E-mail:paviola7@gmail.com
Received: September 8, 2017 **Revised:** October 29, 2017 **Accepted:** October 31, 2017

© 2018 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

의 원인이 바이러스로 추정된다면 중등도가 심하지 않고 호흡 부전이 없는 환아에서는 수액 요법, 산소 요법 등의 대증요법을 실시하고 경험적 항생제는 사용하지 않는다. 인플루엔자 바이러스감염에는 항바이러스제를 사용할 수 있고 마이코플라스마 폐렴인 경우에는 일차 약제로 마크로라이드(macrolides)를 고려할 수 있다. 하지만 마크로라이드 내성 마이코플라스마가 보고된 이후[4] 최근 마크로라이드(macrolides) 내성인 마이코플라스마 감염이 증가 추세에 있음이 보고되었으며,[5,6] 마크로라이드 내성률은 동아시아에서 유럽과 북미보다 훨씬 높으며, 2011년 일본 소아 환자의 경우 87.1%까지 증가했다.[7] 최근 국내에서도 호흡기질환자에서 분리된 마이코플라스마의 마크로라이드 내성률이 2005년에 48.8%,[8] 2011년 62.9%,[9] 2015년 87.2%[10]로 크게 증가하였다.

CAP의 치료를 위해서는 병인학적 연구가 필요하지만 바이러스 폐렴은 임상적으로 마이코플라스마 폐렴과 완전한 감별이 불가능하다.[11] 이 연구는 다기관 단면연구로 2015년 국내 마이코플라스마 유행시기에 마이코플라스마 폐렴과 바이러스 폐렴 사이의 임상 양상과 염증 지표들을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2015년 7월부터 2016년 6월까지 서울, 경기도, 경상북도 구미시의 5개 병원에 폐렴으로 입원하고 바이러스 polymerase chain reaction (PCR) 검사와 마이코플라스마 검사를 모두 시행하여 병원체가 확인된 18세 이하의 환아 428명을 대상으로 임상 기록과 검사 소견을 후향적으로 분석하였다. 환자들은 폐렴에 이환되기 전 건강했던 환아들이었고 천식이 있거나 만성호흡기질환의 과거력이 있는 경우 환자군에서 제외하였고 혈액 또는 흉수 세균배양검사에서 세균이 배양되거나 비인두 PCR 검사에서 세균이 확인된 환아는 배제하였다.

2. 방법

입원 전후 72시간 이내에 촬영한 흉부 X선에서 폐렴 소견이 있으며, 바이러스 PCR 검사와 마이코플라스마 검사가 모두 시행된 환아를 대상으로 분석을 시행하였다. 분석에 포함된 모든 환아에서 바이러스 원인균의 확인을 위해 비인두 분비물에서 Seeplex RV Detection kit (Seegene, Seoul, Korea)를 이용하여 바이러스 다중 역전사 중합효소 연쇄반응(reversetranscription-polymerase chain reaction) 검사가 시행되었다. 마이코플라스마 폐렴 진단은 혈청학적 검사나 비인두 분비물에서 PCR 검사에서 진단된 환자를 대상으로 마이코플라스마 폐렴으로 정의하였다. 바이러스 검사는 아데노바이러스(adenovirus), 코로나바이러스(coronavirus), 사람 메타뉴모바이러스(human metapneumovirus), 리노바이러스(rhinovirus), 인플루엔자바이러스(influenza virus), 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza virus), 호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus, RSV)를 포함하였고, 세균감염을 배제하기 위해 혈액배양검사를 하지 않은 경우 또는 배양검사 결과 세균이 동정된 경우 연구 대상에서 제외하였다. 마이코플라스마 혈청학적 검사는 냉응집소검사방법이나 효소 면역 측정법(enzyme linked immunosorbent assays, Zeus Scientific, Raritan, NJ, USA or Diesse, Siena, Italy)에 의한 마이코플라스마 특이항체검사법을 시행하였다. 마이코플라스마 양성은 (1) 냉응집소검사방법으로 입원 시 측정한 항체가가 1: 640 이상이거나 입원 5–10일 후 항체가가 4배 이상 증가하였을 경우, (2) Zeus Scientific과 Diesse사가 제시한 각각 0.9 index와 1.2 index 이상이거나 5–10일 후 항체가가 4배 이상 증가하였을 경우[12], (3) 비인두 분비물에서 마이코플라스마 PCR 양성인 경우로 정의하였다. 대상군에 대해서 입원 기간 중 4–6시간 간격으로 활력징후를 측정하였으며, 환아의 혈액에서 백혈구 수와 감별 분포, 혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-반응단백(C-reactive protein, CRP), 프로칼시토닌(procalcitonin, PCT) 검사가 시행되었고 입원 중 가장 높았던 결과를 검토하였다.

3. 통계 분석

통계적 분석은 IBM SPSS ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 두 군 간의 비교에서 연속형 변수는 정규분포를 따르지 않아 Mann-Whitney 검사로 분석하였다. 범주형 변수는 chi-square test를 수행하였고 n (%)으로 표현하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상자의 특징

바이러스 PCR 검사와 마이코플라스마 검사를 모두 시행하여 병원체가 확인된 전체 폐렴 대상 환아 428명 중 131명(30.6%)의 환아에서 마이코플라스마와 바이러스가 모두 검출되었고 167명(39.0%)은 바이러스 음성, 마이코플라스마 양성이었고 130명(30.4%)은 마이코플라스마 검사에서 음성, 바이러스 양성이었다. 대상 환아의 평균 연령은 바이러스 음성이면서 마이코플라스마 양성인 집단에선 5.5 ± 2.9세, 마이코플라스마와 바이러스 동시감염 집단은 3.9 ± 2.7세, 마이코플라스마 음성이면서 바이러스 양성인 집단에선 3.4 ± 2.7세로 바이러스 음성이면서 마이코플라스마 양성인 집단에서 통계적으로 의미 있게 높았다(Table 1). 바이러스 음성이면서 마이코플라스마 양성인 집단에서 10세 이상 비율이 의미 있게 높았고 마이코플라스마 양성이면서 바이러스 양성, 마이코플라스마 음성이면서 바이러스 양성인 집단에서 2세 미만 영아 비율이 통계적으로 의미 있게 높았다(Table 1, Fig. 1). 성별은 마이코플

Table 1. Characteristics of subjects studied

Characteristic	*Mycoplasma pneumonia* (n=298)		Viral pneumonia (n=130)	*P*-value*
	Without virus coinfection (n=167)	With virus coinfection (n=131)		
Age (yr)	5.5±2.9	3.9±2.7	3.4±2.7	<0.001
Age group (yr)				<0.001
<2	27 (16.2)	50 (38.2)	58 (44.6)	
2–4	41 (24.6)	36 (27.5)	34 (26.2)	
5–9	82 (49.1)	37 (28.2)	35 (26.9)	
≥10	17 (10.2)	8 (6.1)	3 (2.3)	
Male sex (%)	42.2	56.5	60.6	0.007
Hospitalization				
Length of stay (day)	4.29±2.78	4.22±2.83	3.88±2.06	0.362
Invasive mechanical ventilation	1 (0.6)	2 (1.5)	7 (5.4)	0.019

Values are presented as mean±standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.
*Chi-square test.

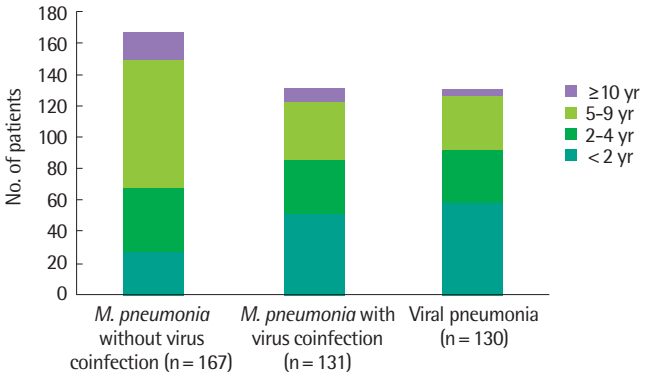

Fig. 1. Distribution of age according to age groups. *M. pneumonia*, *Mycoplasma pneumonia*.

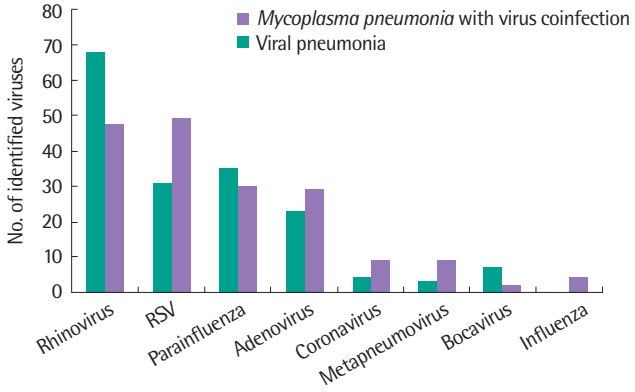

Fig. 2. Number of identified viruses in viral pneumonia and *Mycoplasma pneumonia* coinfected with virus groups. RSV, respiratory syncytial virus.

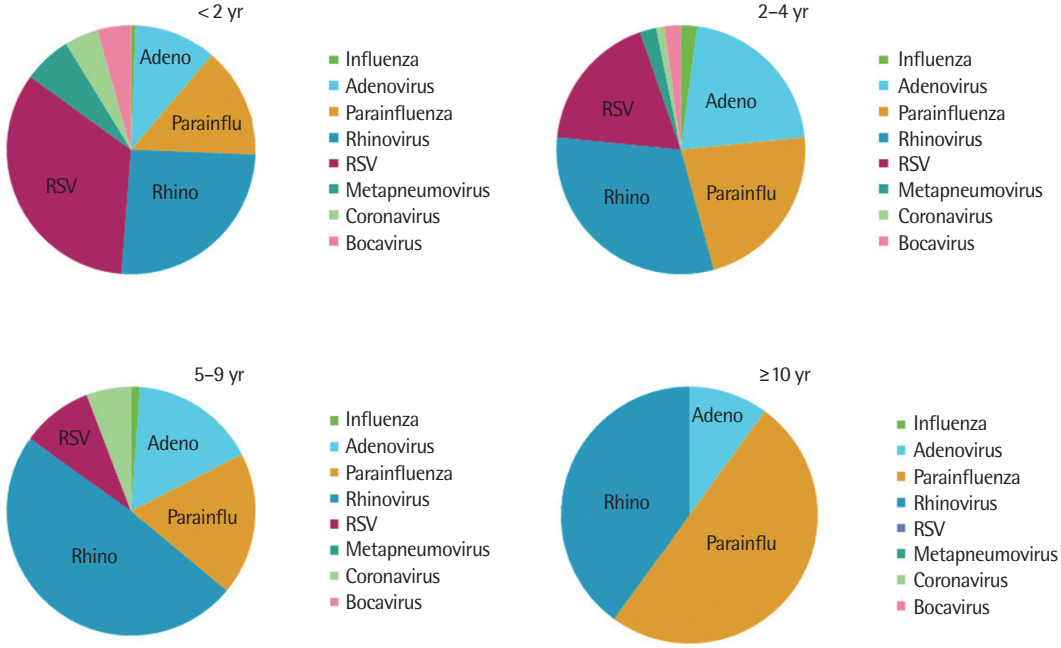

Fig. 3. Identified viruses according to age group. RSV, respiratory syncytial virus.

라스마 검사에서 음성이고 바이러스 양성인 군에서 남아 비율이 의미 있게 높았다. 입원 기간은 세 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다(Table 1).

2. 바이러스와 마이코플라스마 검사

바이러스가 검출된 261명의 폐렴 환아 중 rhinovirus는 116명(44.4%)이었고, RSV 80명(30.7%), parainfluenza virus 65명(24.9%), adenovirus 52명(19.9%), coronavirus 13명(5.0%), metapneumovirus 12명(4.6%), bocavirus 9명(3.4%), influenza virus 8명(3.0%) 순으로 검출되었다(Fig. 2). 마이코플라스마 양성이면서 바이러스 양성인 군에서 rhinovirus가 가장 많이 검출되었고 마이코플라스마 음성이면서 바이러스 양성인 군에서는 RSV가 가장 많이 검출되었다. RSV는 2세 이하의 환아군에서 가장 흔하게 검출되었으며, 2세에서 10세 사이의 환아군에선 rhinovirus가 가장 흔하게 검출되었고, 10세 이상의 환아군에선 parainfluenza virus가 가장 흔하게 검출되었다(Fig. 3). parainfluenza virus, RSV, bocavirus는 10–11월에 가장 많이 검출되었으며 rhinovirus는 5월과 9월에 가장 많이 발생하였고 metapneumovirus는 4월에 가장 많이 발생하였다. 마이코플라즈마는 10월과 11월에 가장 많이 발생되었다(Fig. 4).

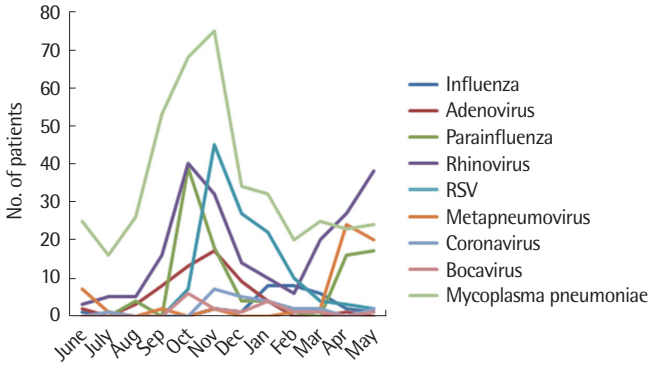

Fig. 4. Pathogens detected, according to month in children with pneumonia June, 2015 through May, 2016. RSV, respiratory syncytial virus.

3. 백혈구 수와 감별 분포, 적혈구침강속도(ESR), C-반응단백(CRP), 프로칼시토닌(PCT)

일반혈액검사에서 바이러스성폐렴 환아군에서 림프구의 분율이 34.9%, 단핵구의 분율이 6.5%로 통계적으로 유의하게 높았으며 바이러스 음성이면서 마이코플라스마 양성 환아군에서 바이러스 양성이면서 마이코플라스마 음성인 환아군에 비해 호산구의 분율이 2.6%로 유의하게 높았다. 세 그룹 간의 혈소판, 단백질, 알부민, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase 수치는 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다(Table 2). CRP 수치는 세 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이가 없었고 ESR은 바이러스 음성, 마이코플라즈마 양성 환아군에서 46.55 mm/hr로 타 환아군에 비해 통계적으로 유의하게 높았고 PCT는 바이러스 양성, 마이코플라스마 음성 환아군에서 2.1 ng/mL로 다른 두 환아군에 비해 유의하게 높았다(Table 2).

고 찰

이 연구는 다기관 연구에서 지역사회 폐렴으로 입원하여 바이러스 폐렴과 마이코플라스마 폐렴의 임상 특징과 염증 지표를 비교하

Table 2. Comparisons of laboratory findings of study subjects

Variable	*Mycoplasma pneumonia* (n=298)		Viral pneumonia (n=130)	*P*-value*
	Without virus coinfection (n=167)	With virus coinfection (n=131)		
WBC count (×10³/μL)	7,995±3,885†,‡	9,991±5,206	9,846±4,405	<0.001
Neutrophil (%)	62.4±13.6‡	60.2±16.1‡	54.8±17.2	<0.001
Lymphocyte (%)	27.4±12.4‡	29.9±14.1‡	34.9±16.2	<0.001
Monocyte (%)	5.1±2.4‡	5.5±2.9‡	6.5±2.9	<0.001
Eosinophil (%)	2.6±2.6‡	2.4±3.1‡	1.6±2.0	0.005
Hemoglobin (g/dL)	12.34±0.80	12.40±1.03	12.34±0.97	0.840
Platelet count (×10³/μL)	291±88	299±107	274±93	0.098
Protein (g/dL)	7.0±0.6	6.9±0.3	6.9±0.4	0.974
Albumin (g/dL)	4.3±0.25	4.2±0.2	4.2±0.2	0.773
AST (IU/L)	35.1±7.78	28.7±8.4	40.0±34.3	0.372
ALT (IU/L)	15.7±6.8	14.3±7.6	29.7±70.0	0.456
CRP (mg/dL)	3.3±3.8†	2.5±3.2	2.7±2.9	0.121
ESR (mm/hr)	46.6±22.5†,‡	40.6±25.5‡	31.5±19.4	<0.001
Procalcitonin (ng/mL)	0.8±2.8‡	0.9±2.4‡	2.1±7.5	<0.001

WBC, white blood cell; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CRP, C-reactive protein; ESR, Erythrocyte sedimentation rate.
*Kruskal-Wallis test. †$P<0.5$ vs. with virus coinfection. ‡$P<0.5$ vs. with viral pneumonia.

였다. PCR 검사와 마이코플라스마 검사를 모두 시행하여 병원체가 확인된 전체 폐렴 대상 환아 428명 중 131명(30.6%)의 환아가 마이코플라스마와 바이러스가 모두 검출되었고 167명(39.0%)은 바이러스 음성, 마이코플라스마 양성이었고 130명(30.4%)은 마이코플라스마 검사에서 음성, 바이러스 양성이었다. Rhinovirus는 바이러스가 검출된 261명의 폐렴 환아 중 116명(44.4%)으로 가장 많이 검출되었다. 지금까지의 문헌에서 보면 rhinovirus는 단독 병원체로서 또는 다른 병원체와의 상승 작용으로 폐렴과의 연관성이 알려져 있다.[13,14] 하지만 rhinovirus는 같은 기간 같은 장소에서 시행한 연구에서 대조군의 17%에서 검출, 폐렴 환자에서 22%에서 검출되고 감염 후 2주까지도 검출될 수 있어 폐렴이 있는 소아에서 rhinovirus 감염을 해석하는 것은 쉽지 않다.[15]

RSV는 바이러스가 검출된 261명 중 80명(30.6%)의 어린이에서 발견되었고 마이코플라스마 음성이면서 바이러스 양성인 폐렴군에서는 가장 많이 검출되었고 2세 미만의 어린 영아에서 많았다. 이러한 결과는 이전의 다른 연구 결과들과 일치한다.[16,17]

이 연구에서 파라인플루엔자바이러스, 아데노바이러스, 메타뉴모바이러스 및 코로나바이러스는 발견된 병원균의 25%를 차지했으며 5세 미만의 유아 중 가장 높은 비율을 보였다. 유사한 소아 CAP 연구에서 이들 병원균은 검출된 병원균의 25%–40%를 차지한 결과와 일치하였다.[16-18]

이 연구에서 PCT는 바이러스 음성인 마이코플라스마군에서 의미 있게 낮았고 마이코플라스마 음성인 바이러스 폐렴군에서 의미 있게 높았다. 호흡기 바이러스는 CAP에서 가장 흔하게 검출된다.[17,19] 바이러스 폐렴과 마이코플라스마 폐렴은 세균성폐렴과 감별이 어렵기 때문에 경험적 항생제가 일반적으로 처방되므로 세균성 폐렴 위험이 낮은 소아에게 항생제의 과다 처방을 방지하고 적절한 치료를 위해 이들 환자를 식별하는 신속하고 신뢰성 있는 방법이 필요하다. PCT은 갑상샘에서 C세포와 폐와 장에서 신경 내분비 세포에 의해 생성되는 호르몬 칼시토닌의 펩타이드 전구로[20,21] 건강한 사람의 혈청 PCT 농도는 낮거나 감지할 수 없으나(< 0.1 ng/mL) 일반적으로 확인된 세균감염 환자에서 현저히 증가한다.[22] PCT는 세균감염 후 혈액 내 2–4시간 안에 증가하여 6–24시간 안에 최대에 도달하고 감염이 조절되면 24시간 이내에 감소(일일 50% 수치 감소)하여 성인에서 PCT 농도는 CAP 환자의 항생제 치료의 시작과 지속 시간을 안내하는 데 사용되어왔다.[23] CAP 소아에 대한 PCT의 임상적 유용성을 평가한 연구 결과는 서로 상충된다.[24-27] 초기 연구는 PCT 분석의 민감성과 다양한 병인 시험 방법에 의해 제한되었지만 최근 미국에서 방사선학적으로 확인된 CAP로 입원한 코호트 집단에서 검출된 병원체의 유형 및 질병의 중증도와 혈청 PCT 농도의 관련성을 본 연구에서 CAP로 입원한 소아의 PCT 농도는 마이코플라스마 폐렴과 클라미디아 폐렴 환아에서 바이러스 폐렴이나 세균성폐렴에 비해 의미 있게 낮았다고 보고하였다.[28] 이는 이번 연구 결과와 일치한다. 이러한 결과는 성인과 어린이 모두에 대한 이전의 연구에서도 보고된 바 있다.[29,30] 이번 연구에서 바이러스 음성인 마이코플라스마 폐렴군은 마이코플라스마 음성인 바이러스 폐렴군에서 CRP는 유의한 차이를 보이지 않지만 PCT가 통계적으로 의미 있게 낮은 것을 볼 때 마이코플라스마 폐렴을 바이러스 폐렴과 구분하는 데 더 유용할 수 있음을 제시하였다. 이번 연구에서 세균성폐렴에서 PCT를 측정하지는 않았지만 PCT가 세균감염을 시사하는 염증 표지자로 알려져 있으므로 마이코플라스마에서 낮은 PCT 수치는 세균성감염을 배제하는 데 도움을 줄 것이라 생각한다.

이 연구의 한계점으로는 첫째, CAP의 중요한 원인이 되는 세균성폐렴을 대상군으로 포함하지 않았다. 세균성폐렴의 경우 비침습적인 현재 검사의 민감도가 최적이 아니고 윤리적 및 실행 가능성 고려 사항 때문에 폐에서 직접 샘플을 얻기 위한 침습적인 절차는 일반적으로 수행되지 않았기에 세균성폐렴 환자를 연구에 포함하지 않았다. 직접 샘플을 얻기 위한 침습적인 절차는 일반적으로 수행되지 않았다. 둘째, 비인두 면봉이나 구강 인두 면봉의 병원균 검출은 PCR 분석법을 사용하여 상부 호흡기 또는 회복기 상피에 제한된 감염을 나타낼 수 있으며, 따라서 검출은 원인을 나타내지 않을 수 있다. 셋째, 다기관 연구로 시행되었지만 이번 연구 결과는 국내 소아를 대표하지 못하는 한계가 있을 수 있다. 넷째, 마이코플라스마 감염의 증거가 없는 군에서는 항마이코플라스마 IgM의 검사 시기에 따른 위음성의 진단적 제한점 때문에 마이코플라스마 폐렴을 완전히 배제하지 못한 제한점이 있다. 또한 마이코플라스마 폐렴군에서는 과거의 마이코플라스마 감염의 위양성의 진단적 제한점이 있다. 다섯째, 이번 연구에서 CRP, PCT, ESR 등의 염증 지표가 연속적으로 추적 관찰되지 못하여 전체 경과를 대변하지 못한 제한점이 있고 각 폐렴의 중증도 차이에 따른 영향을 반영하지 못한 제한점이 있다.

결론적으로 입원을 필요로 하는 CAP 환아에서 RSV와 rhinovirus가 가장 흔하게 검출되며 특히 어린 영아에서 빈도가 높았다. 마이코플라스마 폐렴은 CAP의 중요한 원인이지만 최근 마크로라이드에 내성률이 높고 임상적으로 세균과 바이러스 폐렴에서 바이러스의 완전한 감별이 불가능하므로 마이코플라스마 폐렴과 바이러스 폐렴 사이의 임상 양상과 염증 지표들에 대한 자료가 CAP 치료에 유용할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Pfuntner A, Wier LM, Stocks C. Most frequent conditions in U.S. Hospitals, 2011: Statistical Brief #162. In: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2006.
2. Lee GE, Lorch SA, Sheffler-Collins S, Kronman MP, Shah SS. National

hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications. Pediatrics 2010;126:204-13.
3. 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.
4. Niitu Y, Hasegawa S, Suetake T, Kubota H, Komatsu S, Horikawa M. Resistance of Mycoplasma pneumoniae to erythromycin and other antibiotics. J Pediatr 1970;76:438-43.
5. Dumke R, von Baum H, Luck PC, Jacobs E. Occurrence of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae strains in Germany. Clin Microbiol Infect 2010;16:613-6.
6. Peuchant O, Ménard A, Renaudin H, Morozumi M, Ubukata K, Bébéar CM, et al. Increased macrolide resistance of Mycoplasma pneumoniae in France directly detected in clinical specimens by real-time PCR and melting curve analysis. J Antimicrob Chemother 2009;64:52-8.
7. Okada T, Morozumi M, Tajima T, Hasegawa M, Sakata H, Ohnari S, et al. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infection in a 2011 outbreak among Japanese children. Clin Infect Dis 2012;55:1642-9.
8. Chang MW, Kim KH, Park ID, Song GY, Kim SW, Lee EY, et al. Isolation of Mycoplasma pneumoniae and antimicrobial susceptibilities of the isolates(III). J Life Sci 2005;15:479-85.
9. Hong KB, Choi EH, Lee HJ, Lee SY, Cho EY, Choi JH, et al. Macrolide resistance of Mycoplasma pneumoniae, South Korea, 2000-2011. Emerg Infect Dis 2013;19:1281-4.
10. Lee E, Cho HJ, Hong SJ, Lee J, Sung H, Yu J. Prevalence and clinical manifestations of macrolide resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in Korean children. Korean J Pediatr 2017;60:151-7.
11. Ahn HS, Shin HY, editors. Hong Chang Eui pediatrics. 11th ed. Seoul: Mirae N, 2016:697.
12. Sensini A, Zuccherini F, Cerboni1 G, Galullo M, Meli L, Maso GD, et al. Serological diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection: a complicated puzzle. Microbiol Med 2012;27:171-6.
13. Iwane MK, Prill MM, Lu X, Miller EK, Edwards KM, Hall CB, et al. Human rhinovirus species associated with hospitalizations for acute respiratory illness in young US children. J Infect Dis 2011;204:1702-10.
14. Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. Rev Med Virol 2004;14:17-31.
15. Jartti T, Lee WM, Pappas T, Evans M, Lemanske RF Jr, Gern JE. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. Eur Respir J 2008;32:314-20.
16. García-García ML, Calvo C, Pozo F, Villadangos PA, Pérez-Breña P, Casas I. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2012;31:808-13.
17. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. N Engl J Med. 2015;372:835-45.
18. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. Clin Infect Dis 2011;52 Suppl 4:S284-9.
19. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;53:e25-76.
20. Jacobs JW, Lund PK, Potts JT Jr, Bell NH, Habener JF. Procalcitonin is a glycoprotein. J Biol Chem 1981;256:2803-7.
21. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. Intensive Care Med 2000;26:1193-200.
22. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1512-25.
23. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Crit Care Med 2000;28:977-83.
24. Baer G, Baumann P, Buettcher M, Heininger U, Berthet G, Schäfer J, et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial. PLoS One 2013;8:e68419.
25. Esposito S, Tagliabue C, Picciolli I, Semino M, Sabatini C, Consolo S, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotictreatment in pediatric pneumonia. Respir Med 2011;105:1939-45.
26. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. Arch Dis Child 2001;84:332-6.
27. Toikka P, Irjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:598-602.
28. Stockmann C, Ampofo K, Killpack J, Williams DJ, Edwards KM, Grijalva CG, et al. Procalcitonin accurately identifies hospitalized children with low risk of bacterial community-acquired pneumonia. J Pediatric Infect Dis Soc 2018;7:46-53.
29. Menéndez R, Sahuquillo-Arce JM, Reyes S, Martínez R, Polverino E, Cillóniz C, et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia. Chest 2012;141:1537-45.
30. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Barral A, Araújo-Neto CA, Guerin S, Saukkoriipi A, et al. Procalcitonin is useful in identifying bacteraemia among children with pneumonia. Scand J Infect Dis 2010;42:644-9.