소아에서 이루를 동반한 중이염의 원인 및 항균제 감수성

정도석 ·김헌상 ·박철원* ·오성희

한양대학교 의과대학 소아과학교실, 이비인후과학교실*

= Abstract =

The Causative Organisms of Otitis Media Accompanying Otorrhea in Children and Their Antimicrobial Susceptibility

Do Seok Jung, M.D., Heon Sang Kim, M.D.
Chul Won Park, M.D.* and Sung Hee Oh, M.D.

Department of Pediatrics, Department of Otolaryngology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea*

Purpose : A great deal of youngsters suffer from otitis media, for which antimicrobials are frequently prescribed. Increased antimicrobial resistance forces physicians to judiciously use antimicrobial agents in treating patients with acute otitis media. There have however been few references with regard to otitis media in Korean children, and authors proceeded investigation to look for the causative agents of otitis media in Korean children and their antimicrobial susceptibility.

Methods : The study included 65 patients younger than 15 years old who had been cared at the department of pediatrics and otolaryngology in Hanyang University Hospital from July 1994 to June 1999, and diagnosed of otitis media with otorrhea which contained microorganisms isolated in otorrhea culture. The medical records were reviewed for demographic data, isolated organisms and their antimicrobial susceptibility.

Results : Among 65 patients, 37(57%) were boys and 28(43%) girls. Distribution of the patients was reciprocal to the age of the patients; 27 patients(41.5%) were younger than 1 year old, 24(36.9%) were 1 to 3 years old with the average of 2.9 years of age. *Staphylococcus aureus* was isolated in 32 patients(49.2%), *Streptococcus pneumoniae* in 19 patients(29.2 %) *Haemophilus influenzae* in 9 patients(13.8%), *Streptococcus oralis* in 3 patients(4.6%), *Moraxella catarrhalis* in 1 patient(1.5%). The isolated microorganisms were not different whether patients had cleft lip/palate or not. The antibiotic resistance rates of *S. aureus* were $\geq$90 % to erythromycin, imipenem, cephalothin, and clindamycin, 86.2% to oxacillin, 25% to chloramphenicol, 12.5% to trimethoprim/sulfamethoxazole(TMP/SMX), and 0% to vancomycin and teicoplanin. The antibiotic resistance rates of *S. pneumoniae* were 71.4% to penicillin and

* 본 연구 논문은 1999년 대한소아과학회(추계학술대회)에서 구연 발표되었음.

책임저자 : 오성희, 한양대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2290-8388 Fax : 02)2297-2380

greater than 60% to erythromycin, tetracycline, TMP/SMX, 7.1% to chloramphenicol, and 0% to vancomycin and teicoplanin. The antibiotic resistance rates of *H. influenzae* were 55% to ampicillin and TMP/SMX, and 0% to chloramphenicol, ceftriaxone, aztreonam, imipenem and ciprofloxacin.

Conclusion : With otorrhea culture, the causative organisms of otitis media appear to be *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *H. influenzae*. The high antibiotic resistance rates of the isolated organisms should affect the choice of antibiotics in treating patients with otitis media. Prospective investigations utilizing tympanocentesis in microbiologic studies are needed.

Key Words : Otitis media, Antibiotic resistance, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*

서 론

급성 중이염은 소아에서 가장 흔한 감염병으로 3세 이하의 환아 중 약 30%가 매년 급성 중이염으로 병원을 방문하며[3] 외래에서 항생제를 처방하는 가장 흔한 원인이라고 보고되고 있다. 그러나 급성 중이염이라고 진단되면 항생제 처방이 당연시 되어 왔던 관례가 최근 세균의 항생제 내성률의 증가로 인하여 변화의 국면을 맞게 되었으며, 다른 종류의 상기도 감염에서와 마찬가지로 항생제 사용이 신중히 결정되어야 함이 강조되고 있다[3,4]. 국내에서는 중이염에 대한 소아과 의사들의 관심이 최근에 들어서야 부각되기 시작하여 적절한 진단 및 처치가 강조되고 있으나, 국내에서는 소아 영역에서의 중이염에 대한 체계적인 연구가 부진한 상태에 있다. 이에 저자들은 1994년 7월부터 1999년 6월까지 한양대학교병원 소아과와 이비인후과에서 이루를 동반한 중이염으로 진단 받은 15세 미만의 소아환아 65명을 대상으로 이들의 중이염의 원인균 및 항생제 감수성을 파악하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1994년 7월부터 1999년 6월까지 한양대학교병원 소아과 및 이비인후과에서 이루를 동반한 중이염으로 진단 받은 15세 미만의 소아 중 이루 배양검사에서 균이 분리된 환아 65명을 대상으로 환아들의 성별, 나이, 구순열 및 구개열의 유무 등의 임상적 특징을 진료기록을 통해 후향적으로 조사하였다. 배양 검사 실시를 위해 이루는 무균 흡입 기구(aseptic suction tip)로 채취하였으며, 배양 검사에서 분리된 세균의 항생제 감수성 검사는 디스크 확산 법(disk diffusion method)으로 하였다.

결 과

1. 연령 및 성별분포

성별 분포는 남아 37명(57%), 여아 28명(43%)이었으며, 연령 분포는 1세 미만이 27명(41.5%)으로 가장 많았고 1 3세가 24명(36.9%)으로 연령이 증가할수록 감소하였다(Fig. 1).

2. 조사대상 환아들의 진료과 분포

조사대상 환아 65명의 진료과 분포는 소아과 31명, 이비인후과 34명이었으며, 입원치료를 받은 환아는 35명(소아과 31명, 이비인후과 4명), 외래에서 통원치료를 받은 환아는 30명(이비인후과)이었다.

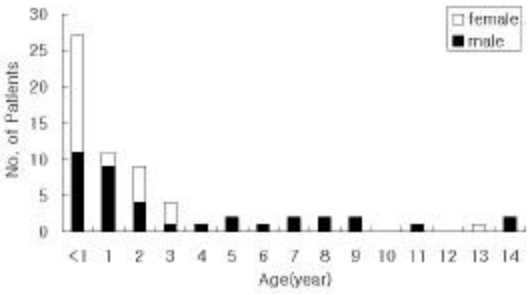

Fig. 1. Sex and age distribution in patients with otitis media.

3. 중이염 환아에게 동반된 질환들

중이염에 동반된 질환에는 구순열과 구개열(6명), 구개열(3명), 뇌막염(2명), 중이의 육아조직(1명), 유양돌기염(1명), 비용종(1명), 패혈증을 동반한 신생아 황달(1명), 제대염을 동반한 미숙아(1명) 및 식혈세포성 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis)(1명), 림프종(1명)이 있었다(Table 1).

4. 배양 분리된 세균 및 약제 감수성 결과

이루 배양검사 결과 균이 분리된 65명 중 7명에서는 2개의 균주가 자라 총 72개의 균주가 분리 동정되었다. 분리된 균주를 보면 *Staphylococcus aureus*가 32명(49.2%)에서 분리되어 가장 많았고, *Streptococcus pneumoniae* 19명(29.2%), *Haemophilus influenzae* 9명(13.8%), *Streptococcus oralis* 3명(4.6%), *Moraxella catarrhalis* 1명(1.5%), 기타 6개의 균주가 8명(12.3%)에서 분리되었다(Table 2). 구순열과 구개열을 동반한 환아들에서 배양 분리된 세균의 종류는 구개열과 구순열을 동반하지 않은 환아에서와 유사하였으며, *S. pneumoniae*가 전자에서 10%(1/10), 후자에서 29%(18/62)였으나 통계학적 유의성은 없었다. 분리된 *S. aureus*에 대한 항생제 감수성 결과는 내성률이 각각 erythromycin 94.7%, imipenem 92.3%, cephalothin 90%, clindamycin 90%, oxacillin 86.2%, lincomycin 75%로 높았고 chloramphenicol에는 25%, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 12.5%, vancomycin 0%, teicoplanin 0%였다(Table 3). *S. peumoniae*에 대한 항생제 감수성 결과는 내성률이 erythromycin 80.0%, penicillin 71.4%, tetracyclin 60.0%, TMP-SMX 60.0%로 높았고, chloramphenicol에는 7.1%, vancomycin 0%, teicoplanin 0%의 내성률을 보였다(Table 4). *H. influenzae*에는 chloramphenicol, ceftriaxone, aztreonam,

Table 1. Accompanying Conditions in Patients with Otitis Media

Accompanying Conditions	No. of Patients
Cleft	9
palate	3
lip/palate	6
Meningitis	2
Granulation tissue in midlle ear	1
Mastoiditis	1
Nasal polyp	1
Neonatal jaundice with sepsis	1
Prematurity with omphalitis	1
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	1
T-cell lymphoma with leukemia	1
Total	18

Table 2. Microorganisms Isolated in Otorrhea Culture

Organism	No.(%)*
Staphylococcus aureus	32(49.2)
Streptococcus peumoniae	19(29.2)
Haemophilus influenzae	9(13.8)
Streptococcus oralis	3(4.6)
Escherichia coli	2(3.1)
Pseudomonas aeruginosa	2(3.1)
Moraxella catarrhalis	1(1.5)
Proteus mirabilis	1(1.5)
Proteus vulgaris	1(1.5)
Streptococcus pyogens	1(1.5)
Providencia stuartii	1(1.5)

*The numbers in parenthesis=the nunber of organisms isolated/the number of organisms of total patients(65)× 100

Table 3. Antibiotic Susceptability of *Staphylococcus Aureus*

	No. Tested (total=29)	Antibiotic susceptibility[No.(%)]		
		Resistant	Intermediate	Sensitive
Erythromycin	19	18(94.7)	0(0.0)	1(5.3)
Imipenem	13	12(92.3)	0(0.0)	1(7.7)
Cephalothin	20	18(90.0)	0(0.0)	2(10.0)
Clindamycin	20	18(90.0)	0(0.0)	2(10.0)
Oxacillin	29	25(86.2)	0(0.0)	4(13.8)
Lincomycin	9	7(75.0)	0(0.0)	2(25.0)
Chloramphenicol	9	2(25.0)	0(0.0)	7(75.0)
TMP-SMX*	8	1(12.5)	0(0.0)	7(87.5)
Vancomycin	29	0(0.0)	0(0.0)	29(100.0)
Teicoplanin	20	0(0.0)	0(0.0)	29(100.0)

*Trimethoprim-Sulfamethoxazole

Table 4. Antibiotic Susceptability of *Stretococcus Pneumoniae*

	No. Tested (total=14)	Antibiotic susceptibility [No.(%)]		
		Resistant	Intermediate	Sensitive
Erythromycin	10	8(80.0)	1(10.0)	1(10.0)
Penicillin	14	10(71.4)	1(7.1)	3(21.5)
Tetracycline	10	6(60.0)	0(0.0)	4(40.0)
TMP-SMX*	10	6(60.0)	0(0.0)	4(40.0)
Chloramphenicol	14	1(7.1)	0(0.0)	13(92.9)
Vancomycin	14	0(0.0)	0(0.0)	14(100.0)
Teicoplanin	6	0(0.0)	0(0.0)	6(100.0)

*Trimethoprim-Sulfamethoxazole

Table 5. Antibiotic Susceptability of *Haemophilus influenzae*

	No. Tested (total=9)	Antibiotic susceptibility [No.(%)]		
		Resistant	Intermediate	Sensitive
Ampicillin	9	8(55.5)	1(11.1)	3(33.4)
TMP-SMX*	9	5(55.5)	0(0.0)	4(44.5)
Chloramphenicol	6	0(0.0)	0(0.0)	6(100.0)
Ceftriaxone	7	0(0.0)	0(0.0)	7(100.0)
Aztreonam	3	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)
Imepenem	6	0(0.0)	0(0.0)	6(100.0)
Ciprofloxacin	5	1(20.0)	0(0.0)	4(100.0)

*Trimethoprim-Sulfamethoxazole

imipenem 및 ciprofloxacin 등에 모두 100%의 감수성을 보인 반면, ampicillin과 TMP-SMX에는 55%의 내성률을 보였다(Table 5).

고 찰

중이에 발생하는 모든 염증성 내지 화농성 질환을 중이염이라 하고 그 분류에 있어 다소의 이견이 있으나 일반적으로 고막염을 포함하여 급성 화농성 중이염, 만성 화농성 중이염 그리고 삼출성 중이염으로 분류하며[21 23]. 이중 삼출성 중이염이 가장 흔하다. 소아에서의 삼출성 중이염의 유병률에 대한 연구결과는 매우 다양하며 영국[24] 50%, 미국의 Pittsburgh지역[25] 33%, 덴마크[26, 27] 15 26%, 일본[28] 8.7%, 나이지리아[5] 8%, 쿠웨이트[1] 5% 등으로 보고되고 있다. 국내에서의 중이염의 유병률은 전국적으로 실시된 조사(2,899 가족, 9,321명)에서 2.85%이었으며 이중 급성 중이염, 삼출성 중이염 및 만성 중이염은 각각 0.02%, 0.60%, 2.19%으로 보고되었다[31]. 또한 병원에서 치료받은 환아들을 대상으로 한 삼출성 중이염에 대한 조사에서는 소아가 반 이상을 차지한다고 보고된 바 있다[29, 30].

급성 중이염의 호발연령은 6 12개월로 1세까지 62%는 최소한 한 번 이상, 17%는 세 번 이상의 중이염을 경험하고, 3세까지는 83%가 한 번 이상, 46%가 세 번 이상의 중이염을 경험한다고 보고된 바 있다[9]. 본 논문에서 중이염으로 진단 받은 65명의 환아 중 1세 미만이 27명(41.5%), 1 3세가 24명(36.9%)으로 3세 이하의 환아가 78%를 차지하였으며 외국의 보고들과 일치하는 소견이었다.

세균성 급성 중이염의 원인균의 종류는 지난 20년 동안 큰 변화를 보이고 있지 않으나, 최근 penicillin 내성 *S. pneumoniae*와 β-lactamase를 생산하는 *M. catarrhalis* 및 *H. influenzae*가 증가하고 있어 급성 중이염 치료를 위한 항생제 선택에 신중해야 함이 요구되고 있다[32]. 1980 1989년 동안 급성 중이염으로 진단 받은 환아 2807례를 대상으로 한 연구보고에서 원인균은 *S. pneumoniae* 35%, *H. influenzae* 23%, *M. catarrhalis* 14% 및 group A *Streptococcus* 3%이었다[12]. 그밖에 *Mycoplasma pneumoniae*가 드물게 보고되고 나이 많은 소아에서 *Streptococcus pyogenes*, 나이 어린 소아에서 *Chlamydia pneumoniae* 등이 분리 보고된 바 있다[2, 13]. 국내에서 세균성 급성 중이염의 원인에 대한 보고는 거의 없는 실정이며 본 논문에서 분리된 균주는 *S. aureus* 27명(44%), *S. pneumoniae* 18명(29%), *H. influenzae* 8명(13%), *M. catarrhalis* 1명(1.5%) 등이었다. *S. aureus*가 많았던 이유는 이루가 이미 발생한 조건 때문이었는지, 이루를 흡인하여 배양검사를 한 것이 외이도의 세균을 배양한 것 때문인지, 국내의 중이염의 원인균의 분포는 외국의 것과는 다소 달라 *S. aureus*가 중요한 원인일 수 있다는 등의 설명을 할 수 있으나 *S. aureus*의 중이염과의 연관성

여부를 가려내기 위해서는 이루가 발생하지 않은 중이염 환자에서 고막천자를 이용한 배양검사를 실시하는 것이 필요하다. *S. aureus*를 제외하고는 *S. pneumoniae*와 *H. influenzae*가 많이 분리되어 국내의 세균성 중이염의 원인도 외국과 유사함을 보여주고 있다. *M. catarrhalis*가 1명에서 분리된 것도 전체 대상 환자수가 적었기 때문으로 생각되나 앞으로 더 명확히 밝혀져야 하겠다. 한가지 지적하고 지나가야 할 것은 본 논문에서 중이염의 원인균을 분석하기 위해 고막천자를 착안한 바 있었으나 이루배양 검사로 대신 할 수밖에 없었던 점이다. 이루배양 검사는 간단하고 그 시술이 비교적 쉽지만, 고막천자로 획득한 검체물을 배양하여 얻은 결과와는 같지 않은 경우가 있음을 간과하지 말아야 하며[8], 앞으로는 원인균의 내성도의 증가 및 항생제 선택의 어려움을 고려해 볼 때, 국내에서도 환자의 효과적인 치료를 위해 고막천자를 시행하여 더 좋은 연구조사가 이루어질 수 있기를 기대해본다.

*S. pneumoniae*의 penicillin 내성은 1967년에 처음 보고되었으나 1980년대까지 임상에서 동정 분리된 대부분의 균주가 penicillin에 감수성을 보였다. 그러나 1990년대에는 penicillin 및 기타 다제 내성 *S. pneumoniae*가 급속히 증가되어 중요한 임상적 문제로 급부상하게 되었다[14, 15]. *S. pneumoniae*의 penicillin 내성률은 연구집단에 따라 20% 이하에서 83%까지 다양하며(1998년 평균 40%) 이 균주들의 대부분은 중간 내성형(intermediate resistant type)이나, 일부 특정 집단에서는 고도 내성률로의 변이가 훨씬 많았다[16]. 국내의 *S. peumoniae*의 penicillin에 대한 내성률은 68 77%로 보고되고 있으며 최근 들어서는 90%를 육박하고 있고 다제 내성률도 30%를 넘고 있다[35 37]. 구인강내 *S. pneumoniae*의 보균률을 조사한 보고에 의하면 penicillin, erythromycin 및 TMP-SMX에 대한 내성률은 각각 89%, 91%, 63%이었다[33]. 본 논문에서는 *S. pneumoniae*의 penicillin에 대한 내성률은 71.4%였으며, 기타 erythromycin, tetracycline, TMP-SMX에 대한 내성도 또한 높아 기존의 보고와 상이하지 않았다. 이러한 penicillin 내성 *S. pneumoniae*에 의한 감염 위험인자들에는 최근 β-lactam 항생제 사용 경력, 반복적인 급성 중이염, 탁아 시설 이용, 36개월 이하의 연령, 그리고 겨울철 등이 있다[17, 18].

반복적인 급성 중이염 때문에 β-lactam 제재를 최근에 사용하였거나 예방적으로 amoxicillin을 투여 받고 있는 소아들에게서 amoxicillin 내성 *H. influenzae*의 이환률은 1980년대(10 15%) 부터 꾸준하게 증가되어 현재[20]는 40 50% 정도에 육박하고 있고 이들 대부분은 plasmid와 연관된 효소인 TEM-1 β-lactamase 때문인 것으로 추정되고 있다. 국내에서의 *H. influenzae*의 항생제 내성률은 ampicillin에는 58%, β-lactamase 생성률은 55%로 보고된 바 있다[10]. 본 연구에서는 *H. influenzae*는 ampicillin, TMP-SMX에 각각 높은 내성률을 보였다.

바이러스도 급성 중이염의 원인이 될 수 있으며, 바이러스성 호흡기 감염으로 규명된 961명의 소아 환아들의 분석을 통해 411명(43%)에서 급성 중이염이 동반하였다고 보고하였다[11]. 바이러스성 급성 중이염의 빈도는 respiratory syncytial virus 감염의 환아들에게서 가장 높았고(57%) influenza B와 parainfluenza 2 호흡기 감염의 환아들에게서 각각 18%, 10%였다.

급성 중이염의 치료에 추천되는 항생제에는 국가들마다 차이는 있으나, 대개 ampicillin, amoxicillin, 또는 augmentin®(amoxicillin-clavulanate)가 추천되고 있으며[3] 항생제 내성균의 출현을 늦추기 위해 항생제 치료기간을 2세 이후의 소아에서는 단기간(예 : 5일간)하는 방법이 최근 주장되기 시작하고 있다[4]. 네덜란드에서는 이미 중이염의 기본적인 초기 치료로 항생제를 포함하지 않는 대증요법이 채택되어 왔는데, 이런 정책으로 인해 중이염에서 흔한 원인균들의 약제에 대한 내성의 출현률이 증가하고 있지 않다[6, 7]. 본 연구에서 보여주듯이, 국내에서는 분리된 세균들의 항생제 내성률이 비교적 높으며, 이는 국내 실정에 맞는 급성 중이염의 항생제 선택 등의 치료원칙을 정립하기 위한 연구가 필요함을 시사하고 있다.

본 연구조사 결과 이루를 동반한 중이염의 원인은 *S. aureus*, *S. pneumoniae* 및 *H. influenzae*로 판명되었으며, 분리된 균주들의 높은 항생제 내성률은 중이염의 치료를 위한 항생제 선택에 반영되어

야 할 것으로 사료된다. 향후 전향적인 고막천자를 이용한 연구조사가 이루어져 급성 중이염을 더 정확히 파악할 수 있어야겠다.

요 약

목 적 : 중이염은 나이 어린 소아에 많이 발생하며 항생제가 흔히 처방되는 질환이 최근에는 세균의 항생제에 대한 내성률이 증가되고 있어 중이염 환자에서 항생제 선택이 신중해야 함이 심도 있게 거론되고 있다. 국내에서는 중이염에 대한 체계적인 연구가 부진한 상태이며 이에 저자들은 중이염의 원인 및 항생제 감수성을 파악하기 위하여 후향적으로 본 연구를 실시하였다.

방 법 : 1994년 7월부터 1999년 6월까지 한양대학교병원 소아과 및 이비인후과에서 이루를 동반한 중이염으로 진단 받은 15세 미만의 소아 중 이루 배양 검사 결과 세균이 분리된 65명을 대상으로 의무 기록을 후향적으로 분석하였다.

결 과 : 총 65명의 환아 중 남자 37명(57%), 여자 28명(43%)이었으며 평균 나이는 2.9세로 나이가 어릴수록 많아 1세 미만 27명(41.5%), 1 3세 24명(36.9%)이었으며, 3세 이하가 78%를 차지하였다. 분리된 균주의 분포는 *Staphylococcus aureus* 32명(49.2%), *Streptococcus pneumoniae* 19명(29.2%), *Haemophilus influenzae* 9명(13.8%), *Streptococcus oralis* 3명(4.6%), *Moraxella catarrhalis* 1명(1.5%) 등이었다. 구순열/구개열을 동반한 9명(14%)의 환아에서 분리된 균주의 분포는 구순열/구개열을 동반하지 않은 환아에서와 유사하였다. 분리된 *S. aureus*의 항생제 내성률은, erythromycin, imipenem, cephalothin, clindamycin에 90% 이상, oxacillin 86.2%, chloramphenicol 25%, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 12.5%, vancomycin과 teicoplanin에 0%이었다. *S. pneumoniae*의 내성률은 penicillin에 71.4%, erythromycin, tetracycline 및 trimethoprim-sulfamethoxazole(TMP-SMX) 60% 이상, chloramphenicol 7.1%, vancomycin, teicoplanin, ciprofloxacin에는 0%이었다. *H. influenzae*의 내성률은 ampicillin, TMP-SMX에 각각 55.5%이었으나 chlroramphenicol, ceftriaxone, aztreonam, imipenem, ciprofloxacin에는 모두 감수성이 있었다.

결 론 : 본 연구조사 결과 이루를 동반한 중이염의 원인은 *S. aureus*, *S. pneumoniae* 및 *H. influenzae*로 판명되었으며, 분리된 균주들의 높은 항생제 내성률은 중이염의 치료를 위한 항생제 선택에 반영되어야 할 것으로 사료된다. 향후 전향적인 고막천자를 이용한 연구조사가 이루어져 급성 중이염을 더 정확히 파악할 수 있어야겠다.

참 고 문 헌

1) Holmquist J. Prevalence of secretory otitis media among school children in Kuwait. J Laryngol Otol 1987;101:116-9.
2) Block SL, Hammerschlag MR, Hedrick J, Tyler R, Smith A, Roblin P, Gaydos C, Pham D, Quinn TC, Palmer R, McCarty J. *Chlamydia pneumoniae* in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 1997;16:858-62.
3) Froom J, Culpepper L, Grob P, Barteld A, Bowers P, Bridges-Webb C, et al. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media : Report from International Primary Care New York. BMJ 1990;300:582-6.
4) Kozyrkij A, Hildes-Ripstein E, Longstaffs S. Treatment of acute otitis media with shortened course of antibiotics : A meta-analysis. JAMA 1998;279:1738-42.
5) Ogisi FO. Impedence screening for otitis media with effusion in Nigelrian children. J Laryngol Otol 1988;102:989-988.
6) Machka K, Braveny I, Dabernat H, Dombusch K, Van Dyck E, Kyser FH, et al. Distribution and resistance patterns of *Haemophilus influenzae* : A European Cooperative study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988;7:14-24.
7) De Neeling AJ, Hemmes JH, van Klingeren B. Resistentie tegen antibiotica bij routine isolaten van bacterien in zeven streeklaboratoria(English abstract). Bilthoven : Rijksinstituut Voor Volksgezonheid en Milieuhygiene, 1993(repotr No 253601001).
8) Brook I, Gober AE. Reliability of the microbiology of spontaneously draining acute otitis

media in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:571-3.
9) Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greate Boston : A prospective, cohort study. J Infect Dis 1989;160:83-94.
10) Chong YS, et al. Korean nationwide surveillance of antimicrobial resistance of bacteria in 1997. Yonsei Med J 1998;39:569-77.
11) Ruuskanen O, Arola M, Putto-Laurila A, et al. Acute otitis media and respiratory virus infections. Pediatr Infect Dis J 1989;8:94-9.
12) Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten year review of otitis media pathogens. Pediatr Infect Dis J 1992;11(Suppl):7-11.
13) Klein JO, Teele DW. Isolation of viruses and mycoplasmas from middle ear effusions : A review. Ann Otol Rhinol Laryngol 1976;85:140-4.
14) Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* : An overview. Clin Infect Dis 1992;15:77-83.
15) Friedland IR, McCracken GH. Management of infection caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 1994;331:377-82.
16) Stephen A. Chartand, Alice Pong. Acute otitis media in the 1990s : The impact of antibiotic resistance. Pediatric Annals 1998;27:86-95.
17) Block SL, Harrion CJ, Hedrick JA, Tyler RD, Smith RA, Keegan E, Chartrand SA. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media : Risk factors, susceptibility patterns, and antimicrobial management. Pediatr Infect Dis J 1995;14:751-9.
18) Boken DJ, Chartrand SA, Goering RV, Kruger R, Harrion CJ. Colonization with Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a child-care center. Pediatr Infect Dis J 1995;14:879-84.
19) Song JH. Emergence and spread of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Korea. Yonsei Med J 1998;39:546-53.
20) Doern GV. Resistance among problem respiratory pathogens in pediatrics. Pediatr Infect Dis J 1995;14:420-3.
21) Klein JO, TOS M, Hussl B, et al. Recent advances in otitis media. Definition and classification. Ann Oto rhino laryngol 1989;139(Suppl):10.
22) Paparella MM, Bluestone CD, Arnold W, et al. Recent advances in otitis media with effusion. Definition and classification. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985;116(Suppl):8.
23) Senturia BH, Paparella MM, Lowery HW, et al. Recent advances in otitis media. Definition and classification. Ann Otol Rhiniol Laryngol 1980;69(Suppl):4.
24) Brooks D. School screening for middle ear effusion. Ann Otol Rhinol laryngol 1976;85:223-9.
25) Casselbrant ML, Brostoff LM, Cantekin EI. Incidence, prevalence and natural history of otitis media in children in Pittsburgh. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990;146(Suppl):28-9.
26) Lous J, Fiellau NM. Epidemiology of middle ear effusion and tubal dysfunction. Int Pediatric Otorhinolaryngol 1981;3:303-17.
27) Tos M. Point and period prevalence of otitis media with effusion evaluated by dauly tympanometry. J Laryngol Otol 1990;104:937-41.
28) Takasaka T. Epidemiology of otitis media with effusion in Japan. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990;146(Suppl):13-4.
29) **윤석근, 장명수, 이성형. 삼출성 중이염의 발생빈도에 관한 연구. 한이인지** 1990;33:241-6.
30) **안문성, 최 건, 최종욱, 유홍균. 성인과 유소아의 삼출성중이염에 대한 임상적 비교 검토. 한이인지** 1988;31:585-91.
31) Chong Sun Kim, et al. Prevalence of otitis media and allied diseases in korea. Journal of Korean Medical Science 1993;8:34-40.
32) Stan L. Block. Causative pathogens, antibiotic resistance and therapeutic considerations in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 1997;16:449-56.
33) **김영기, 이창규. 서울 지역 소아의 구인강에서 폐구균 보균률과 항균제 내성. 소아감염지** 1998;4:218-23.
34) Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Otitis media - Principles of judicious use of antimicrobial agents. Pediatrics 1998;101:165-71.
35) Lee HJ, Park JY, Jang SH, Kim JH, Kim EC, Choi KW. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea. Clin Infect Dis 1995;20:826-35.
36) Choi EH, Lee HJ. Clinical outcomes of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. Clin Infect Dis 1998;26:1346-54.