

소아의 중이염 및 폐렴 예방을 위한 백신

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이환중

Vaccines for Prevention of Otitis Media and Pneumonia in Children

Hoan Jong Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Acute otitis media (AOM) and pneumonia are among the most common infectious diseases of children. Both are mucosal infections and share many common features such as etiological agents, pathogenesis and immunity. Influenza plays an important role in the pathogenesis of AOM and pneumonia. A vaccine against influenza may have substantial impact on these diseases during the influenza season. In clinical trials, influenza vaccine has reduced the incidence of AOM and pneumonia complicating influenza in children. However, the efficacy of vaccines has been controversial in children less than 2 years of age. Similarly, vaccines against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b (Hib), both common causes of AOM and pneumonia, have the potential to reduce the impact of disease. Clinical trials showed that the currently licensed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV), administered during infancy, had an efficacy of 6–7% for the prevention of AOM, however, visits to the clinic for AOM were reduced by up to 20–30% after routine use in the U.S. Both Hib and PCVs have a proven effectiveness of >20% for prevention of radiologically confirmed pneumonia in children. The recently introduced pneumococcal vaccine conjugated with protein D is expected to reduce AOM and pneumonia caused by non-typable *H. influenzae*, in addition to its effects on pneumococcal diseases. Considering their high incidence in children, recent achievements in the prevention of AOM and pneumonia with vaccines may have a significant economic and social impact. (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:13–23)

Key Words : Vaccine, Pneumonia, Acute otitis media, Children

서론

중이와 폐는 비인두를 통해서 서로 연결되어 있으며, 중이염과 폐렴은 모두 점막 감염(mucosal infection)으로서 원인균, 발병기전, 면역 등에 공통적인 점이 많으나 차이점도 있다. 중이염의 발병기전에는 여러 가지 요소가 작용하며, 숙주인자와(즉 유전적, 구조적 요인) 환경 및 감염성 인자 등이 포함된다. 세균의 집락(colonization)과 이관(eustachian

tube)의 기능 장애가 급성 중이염 발생의 기초가 된다. 이러한 기본적인 원칙 하에서, 상기도의 바이러스 감염은 호흡기 점막을 충혈시키고 이어서 이관을 폐쇄시켜서 결과적으로 중이의 음압을 초래한다. 이러한 음압으로 인해 분비물이 중이 내로 역류하게 된다. 중이염과 폐렴이 비인두에서 유래하는 공통점이 있지만, 폐렴은 대부분의 경우 세균이 흡인(aspiration)되어 세균이 폐포까지 도달하여 감염을 일으킨다는 점에서, 발병기전에 있어서 중이염과 차이가 있다.

중이염 또는 폐렴을 예방할 수 있는 백신에는 인플루엔자 백신, b형 인플루엔자균(*Haemophilus influenzae* type b) 백신, 폐구균(*Streptococcus pneumoniae*) 백신 등이 있다. 이들 백신은 중이염과 폐렴 이외의 질환에 대한 예방효과도 우수하지만, 이 지면에서는 중이염과 폐렴의 예방 효과 또는

접수 : 2009년 5월 7일, 수정 : 2009년 5월 20일

승인 : 2009년 6월 5일

책임저자 : 이환중, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)2072-3633, Fax : 02)745-4703

E-mail : hoanlee@snu.ac.kr

효능에 국한하여 기술한다.

중 이 염

1. 원 인

중이염은 급성 중이염(acute otitis media)과 삼출성 중이염(otitis media with effusion)으로 분류할 수 있다. 중이염은 대개의 경우 이관의 기능 장애를 초래하는 비인두의 바이러스 감염에 속발한다. 중이의 공기 환기 장애와 일시적인 음압을 일으키는 이관의 기능장애가 상기도 감염 획득기 소아의 66%¹⁾, day care center에 다니는 상기도 감염 소아의 75%²⁾에서 관찰된다. 상기도 감염 환자에서는 정상인에 비해 압력 평형을 이루기 위해 비인두에서 중이로 역류되는 세균 및 바이러스가 mucocilliary function에 의해 잘 제거되지 않는다. 중이 내에 도달한 세균이 중이내의 삼출액에서 증식하여 중이염을 일으킬 수 있다. 호흡기 바이러스는 중이 점막을 감염시켜서 바이러스 단독으로 바이러스성 중이염을 일으키거나 또는 세균과 같이 혼합 감염을 일으킨다. 고막천자로서 얻은 중이액 배양 검사에서, 중이염 환자의 20-35%에서 폐구균, 20-30%에서 인플루엔자균, 20%에서 모락셀라균(*Moraxella catarrhalis*)이 분리되고 20-30%에서는 세균이 분리되지 않으며, 바이러스는 단독으로 또는 세균과 같이 17-44%에서 발견된다(Table 1)³⁾. 중이액에서 발견되는 바이러스 중에서는 respiratory syncytial virus가 가장 흔하며 이 바이러스에 감염된 소아에서 발생한 중이염 삼출액의 74%에서 발견되었다⁴⁾. 파라인플루엔자 바이러스 및 인플루엔자 바이러스도 감염된 소아에서 동반된 중이염 삼출액의 52%, 42%에서 각각

검출되었다⁴⁾.

최근의 소아를 대상으로 한 전향적 코호트 연구에서, 상기도 감염의 61%에서 중이염이 관찰되었으며(급성 중이염 37%, 삼출성 중이염 24%), adenovirus, respiratory syncytial virus 또는 coronavirus에 의한 상기도 감염의 약 1/2에서, 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, enterovirus 또는 rhinovirus에 의한 상기도 감염의 1/3에서 급성 중이염이 발생하였다⁵⁾.

2. 백 신

중이염을 일으킬 수 있는 병원체에 대해 사용되고 있는 백신에는 인플루엔자 백신과 폐구균 백신이 있다. 이 두 가지 백신은 중이염의 예방을 목표로 개발되거나 허가된 백신은 아니나 각 백신의 대상 미생물이 중이염을 일으키므로 이들 백신으로 중이염을 예방할 수 있는 가능성이 있다.

1) 폐구균 백신

폐구균은 급성 중이염의 28-55%의 원인이 된다. 23가 다당질 백신은 급성 중이염의 대부분이 발생하는 2세 이하의 소아에서는 면역원성이 불량하므로 중이염의 예방효과를 기대할 수 없다. 이에 비해 최근에 개발된 단백결합 백신(pneumococcal conjugate vaccine, PCV)은 어린 영아에서 면역원성이 우수하므로 백신에 포함된(vaccine type, VT) 혈청형 폐구균에 의한 급성 중이염의 예방효과를 기대할 수 있다. 운반체 단백으로서 여러 가지 단백질이 연구되었으며, CRM197 단백을 이용하는 7가 CRM197-PCV이 2000부터 미국에서 사용되었으며 우리나라에는 2003년 말에 허가되어 사용되고 있다. 7가 백신에는 영아 및 소아에서 침습성 감염을 잘 일으키는 폐구균 혈청형 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 및 23F가

Table 1. Bacteriology of Acute Otitis Media Based on Middle Ear Fluid Cultures, 1970-1993

Year	No. of studies	No. of patients	% Recovered from Middle Ear Fluid Cultures		
			<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
1970-1979	3	1,201	31 (24-35)*	23 (18-31)	3 (0-8)
1980-1989	7	3,537	23 (18-28)	20 (6-32)	8 (0-16)
1990-1993	2	3,330	32 (23, 35)	21 (19, 23)	15 (14, 15)

*Numbers in parentheses, range of values
Adopted from Pediatr Infect Dis J 1994;13:223-6.³⁾

포함되어 있다. 최근에 *H. influenzae*의 outer membrane의 하나인 protein D를 이용하는 10가 PD-PCV가 캐나다, 호주, 유럽연합 등 일부 국가에서 허가되어 사용되고 있다. 10가 백신에는 7가 백신의 혈청형에 추가로 1, 5 및 7F 혈청형이 포함되어 있다. 현재까지 7-11가 PCV으로써 7개의 대조군 연구가 수행되었다(Table 2)⁶⁾.

캘리포니아에서 시행된 7가 CRM197-PCV의 허가전 연구 결과, 2개월부터 백신을 접종받은 영아에서 7가 백신이 급성 중이염으로 인한 병원 방문의 횟수, 중이염의 빈도, 자주 재발하는 중이염(6개월 내에 3회 이상 또는 1년에 4회 이상 중이염이 발생) 및 이관 삽입을 예방하는 효과는 각각 8.9%, 7.0%, 9.3% 및 20.1%로 나타났으며, 자연 배농된 검체에서 분리된 폐구균을 분석한 결과, 백신 혈청형에 의하여 발생한 중이염

에 대한 예방효과는 66.7%이었다^{7, 11)}. 급성 및 만성 중이염의 빈도가 높은 미국 원주민 영아를 대상으로 7가 CRM197-PCV의 효능 연구에서는, 임상적으로 진단된 중이염, 심한 중이염 및 VT 혈청형 폐구균에 의한 중이염에 대한 예방 효능이 각각 0.4% (95% CI : -19.4 to 15.6), 5.1% (95% CI : -51.5 to 40.6) 및 64% (95% CI : -34% to 90%)이었다¹²⁾.

Finland에서 PCV의 중이염의 예방 효능에 대한 임상 시험 2개가 시행되었던 바, 각 시험에서 7가 CRM197-PCV과⁹⁾ *Neisseria meningitidis*의 outer membrane protein (OMP)에 결합시킨 7가 백신이¹³⁾ 사용되었다. 이들 PCV의 VT 혈청형 폐구균에 의한 급성 중이염에 대한 예방 효능은 56 또는 57%로 비슷하였다. VT-관련 혈청형 폐구균에 의한 급성 중이염의 예방 효능은 CRM197-PCV의 경우는 51%이었으

Table 2. Characteristics and Results of Randomized Trials Measuring the Efficacy of Pneumococcal Conjugate Vaccines against Acute Otitis Media

Trial [references]	Design	Study population	Vaccination schedule	Follow-up period	Primary outcomes	Vaccine efficacy estimate (95%CI)
Northern California Kaiser Permanente ^{7, 9)}	Randomized double-blind trial	37,868 infants 2-month-old enrolled in a non-profit health maintenance organisation	PCV7-CRM197 at 2, 4, 6, and 12-15 months of age	Until 42 months of age	All AOM episodes in person-time	ITT: 6% (4-8%) PP: 7% (4-9%)
Finnish Otitis Media I ^{9, 10)}	Randomized double-blind trial	1,662 infants 2-month-old living in three regions in Finland*	PCV7-CRM197 at 2, 4, 6, and 12 months of age	Until 24 months of age From 24 months until 4-5 years of age	All AOM episodes using Cox regression model All AOM episodes caused by vaccine-type <i>Sp</i> At least one AOM episode during follow-up	PP: 6% (-4% to 16%) PP: 57% (44-67%) PP: 8% (-2% to 16%)
Beer-Sheva ¹¹⁾	Randomized double-blind trial	264 children aged 12-35 months attending 8-day-care centers in Southern Israel	PCV9-CRM197 one or two dose according to age at enrolment	Average follow-up was 22 months	All AOM episodes in person-time	PP: 17% (-2% to 33%)
Navajo and White Mountain Apache ¹²⁾	Double-blind community-randomized trial	944 American Indian infants 2-7-month-old living in rural communities	PCV7-CRM197 at 2, 4, 6, and 12-15 months of age	Average follow-up was 22 months following third vaccine dose	All AOM episodes per person-time	PP: 0% (-19% to 16%)
Finnish Otitis Media II ¹³⁾	Randomized double-blind trial	1,666 infants 2-month-old living in three regions in Finland*	PCV7-NmOMP at 2, 4, 6, and 12 months of age	Until 24 months of age	All AOM episodes using Cox regression model All AOM episodes caused by vaccine-type <i>Sp</i>	PP: -1% (-12% to 10%) PP: 56% (44-66%)
Pneumococcal Otitis Efficacy Trial ¹⁴⁾	Randomized double-blind trial	4,968 infants 2-month-old attending paediatric clinics in the Czech Republic and Slovakia	PCV11-HiD at 3, 4, 5, and 12-15 months of age	Until 24-27 months of age	All AOM episodes using Cox regression model All AOM episodes caused by vaccine-type <i>Sp</i>	PP: 34% (21-44%) PP: 58% (41-69%)

AOM, acute otitis media; PP, per protocol analysis; ITT, intention-to-treat analysis

*The same control group was used for assessing PCV7-CRM197 and PCV7-NmOMP vaccines.

Adopted from Vaccine 2009;27:2877-836).

나, OMP-PCV의 경우는 전혀 효능이 없었다. 한편, non-VT 혈청형에 의한 급성 중이염은 27-33%가 증가하였으며, 또한 *H. influenzae*와 *M. catarrhalis*에 의한 중이염도 증가하였다. 결국, 전체적으로, CRM197-PCV 접종자에서는 대조군에 비해 급성 중이염의 빈도가 6% 감소했으며 OMP-PCV 접종자에서는 1% 증가하여 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과는 대치 현상이 비단 non-VT 혈청형의 폐구균뿐만 아니라 *H. influenzae*, *M. catarrhalis* 등의 다른 급성 중이염 병원체에 의한 대치현상이 일어날 수 있다는 것을 보여주며, PCV 접종으로 급성 중이염의 빈도의 큰 감소는 없을 것임을 시사한다. 다만, 백신 접종으로 급성 중이염에 변화를 초래할 수 있다. 즉 PCV를 접종하면 VT 혈청형 폐구균에 의한 급성 중이염은 감소하고 non-VT 혈청형 폐구균, *H. influenzae*, 및 *M. catarrhalis* 등 의한 급성 중이염이 증가할 것으로 예상된다. 세균 배양이 음성인 급성 중이염이 다소 증가할 수도 있을 것으로 예상된다. 이러한 변화로 인해 백신 접종으로 중이염의 빈도는 감소시키지 못하지만, 병원 방문 횟수, 이관(ventilation tube) 삽입을 요하는 고막 삼출의 빈도, 또는 중이염으로 인한 항생제 사용 횟수 등으로 평가했을 때 질병의 심한 정도를 감소시킬 가능성이 있다.

이스라엘에서 9가 CRM197-PCV로써 12-35개월 소아들을 대상으로 수행된 소규모 연구에서는 수행된 소규모 연구에서는 급성 중이염의 예방효능이 17%이었다¹¹⁾.

백신 접종 전에 이미 재발하는 급성 중이염(6개월에 3회 이상, 1년에 4회 이상, 또는 이관 삽입)의 병력이 있었던 소아에서는 7가 CRM197-PCV는 급성 중이염의 발생을 감소시키는 효과가 10% 미만으로 그리 크지 않은 것으로 나타났다¹⁵⁾.

한편, 최근에 일부 국가에서 허가된 10가 PD-PCV은, 포함된 폐구균의 혈청형이 7가 보다 많으며 운반체 단백질로 사용된 단백질 비피막형 *H. influenzae*의 외막단백의 하나이며 이에 대한 항체가 있으면 비피막형 *H. influenzae*에 의한 중이염을 예방할 수 있기 때문에 중이염에 대한 예방효과가 기존의 7가 CRM197-PCV보다 더 클 것으로 기대된다. 10가 PD-PC 개발 단계에서 수행된 11가 PD-PCV의 임상시험에서 중이염 전체에 대한 예방효능이 33.6% (95% CI : 20.8-44.3), 폐구균에 의한 중이염의 예방효능이 52.6% (95% CI

: 35-65.5), *H. influenzae*에 급성 중이염에 대한 예방효능이 35.3% (95% CI : 1.8-57.4)이었다¹⁴⁾. 재미있는 사실은 이 연구에서는 non-VT 혈청형 폐구균 또는 폐구균 이외의 세균에 의한 대치현상이 관찰되지 않았다. 이 연구의 design은 과거 7가 PCV의 임상시험과 다소 차이가 있기 때문에 7가 백신 연구 결과와 직접적으로 비교할 수는 없으나 향후 10가 백신의 장기적인 효과에 대한 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

2000년부터 CRM197 PCV이 정기 접종에 포함된 미국에서는 7-24개월 소아의 급성 중이염의 원인으로서 폐구균이 차지하는 비율이 줄어들고 특히 항생제 내성 폐구균이 차지하는 비율이 감소하였으며, *H. influenzae*가 차지하는 비율이 유의하게 증가하였다¹⁶⁾. 2002-2003년에는 2세 이하의 소아에서 급성 중이염으로 인해 외래를 방문하는 빈도가 백신 접종 전에 비해 20% 감소하여 통계학적으로 유의하게 감소하였다¹⁷⁾. 또, 자주 재발하는 중이염이 17-28%, 이관 삽입이 16-23% 감소하였다¹⁸⁾.

2) 인플루엔자 백신

호흡기 바이러스가 단독으로 급성중이염을 일으키거나 세균성 중이염을 유발하므로 호흡기 바이러스 감염을 예방함으로써 급성 중이염을 예방할 수 있다. 현재까지 백신이 개발된 호흡기 바이러스로는 인플루엔자 바이러스가 유일하다. 인플루엔자의 경과 중에 중이염이 발생하는 빈도는 연령이 어릴수록 높으며, Heikkinen T 등의 전향적 코호트 연구에서는 실험실적으로 인플루엔자 바이러스 감염이 확인된 3세 이하 소아의 40%, 3-6세 소아의 20% 및 7-13세 소아의 4%에서 급성 중이염이 관찰되었다¹⁹⁾.

불활성화 인플루엔자 백신의 중이염 예방효과 및 효능에 대해 많은 연구가 시행되었다. Clement 등²⁰⁾과 Heikkinen 등²¹⁾의 연구에서는 불활성화 인플루엔자 백신 접종으로 인플루엔자 유행기의 급성 중이염의 빈도가 32-36% 감소하였다. 6-24개월의 소아 786명을 대상으로 불활성화 백신과 대조군을 무작위로 배정하여 이중 맹검으로 수행된 Hoberman 등의 연구²²⁾에서는 백신군과 대조군 간에 인플루엔자 유행기의 급성 중이염의 빈도의 차이가 없었다. 이 연구에 대해서는, 이 연구가 수행될 때 인플루엔자의 빈도가 낮았으며, 인플루엔자

의 빈도가 높은 유아원의 소아들이 포함되지 않았으며 대상 소아들의 평균 연령이 18개월로서 다른 연구들의 대상 소아 평균 연령 20-43개월에 비해 낮았기 때문이라는 비판이 있다. Ozgur 등의 연구²³⁾에서는 6개월-5세의 소아군에서 대조군에 비해 급성 중이염의 빈도가 50.9%가 감소하였으며, 이후 6개월간 추적관찰기간 동안 삼출성 중이염(otitis media with effusion)의 빈도가 26.7% 감소하였다.

15-71개월의 소아 약 1,500여명을 대상으로 이중 맹검, 대조군 연구로 수행된 약독화 생백신의 효과를 평가한 연구에서는 접종군에서 발열이 동반된 급성 중이염이 30% 감소하였다²⁴⁾.

최근에 Manzoli 등²⁵⁾의 메타 분석 연구에서는 인플루엔자 생백신 및 사백신의 전반적인 효능에 대한 분석을 하였다. 무작위 또는 quasi-randomized 위약 대조군 연구를 포함하였고 인플루엔자 자연감염에 대한 예방효과를 분석한 논문이며 연구대상자의 70% 초과가 18세 이하의 건강한 개체를 대상으로 했으며 임상적으로 확진된 인플루엔자, 검사상 확진된 인플루엔자, 급성 중이염에 대한 충분한 백신의 효용성을 평가한 자료를 포함하고 있어야 한다. 1966-2005년 사이에 발표된 논문을 포함하였다. 그 결과, 전반적인 백신의 인플루엔자 유사 질환에 대한 예방효과는 36% (95% 신뢰구간, 31-40%), 혈청학적 또는 배양으로 진단된 인플루엔자에 대한 예방효능은 67% (51-78%), 및 급성 중이염에 대하여는 51% (21-70%)였다(Table 3).

폐 렴

1. 원 인

매우 많은 종류의 병원체가 폐렴을 일으킬 수 있으며, 개개 인에서 원인을 밝히는 것은 쉽지 않다. 연령에 따라 폐렴의 흔한 원인은 Table 2와 같다²⁶⁾. 발열의 정도가 낮고, wheezing이나 stridor가 들리는 경우에는 바이러스성 폐렴을 시사 하며 고열이 갑자기 나고 국소적인 나음이 들리면 세균성 폐렴 을 시사한다. 흉부 X-선상 간질성 침윤(interstitial infiltrate)이 보일 때는 바이러스성 폐렴일 가능성이 높으며, 대엽 또는 분절의 폐포성 침윤(lobar or segmental alveolar infiltrate)이 있을 때에는 세균성 폐렴을 의심하여야 한다. 그러나, 세균성 폐렴에서도 기관지폐렴이나 간질성 폐렴을 보 일 수 있고 반대로 바이러스성 폐렴에서 폐포성 침윤을 보일 수 있다.

생후 3주 내에는 폐렴이 흔하지 않으나, 발생하는 경우에는 흔히 주산기 감염과 관련이 있다. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* 등의 그람 염색 음성 장내 세균과 group B streptococcus가 가장 흔한 원인이 된다.

생후 3주에서 3개월 때에는 폐렴의 원인균이 아주 다양하 다. TORCH (toxoplasmosis, others, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus) 등에 의한 주산기 감염증이

Table 3. Efficacy and Effectiveness of Influenza Vaccine

	Influenza-like illness-effectiveness	Influenza cases-efficacy	Acute otitis media
	RR (95% CI) [No. of trials]	RR (95% CI) [No. of trials]	RR (95% CI) [No. of trials]
Age			
≤2 yrs	0.67 (0.58-0.77) [1]	0.55 (0.18-1.69) [2]	0.88 (0.54-1.42) [3]
≤6 yrs	0.62 (0.56-0.69) [7]	0.39 (0.19-0.80) [9]	0.46 (0.26-0.83) [7]
>6 yrs	0.65 (0.61-0.70) [15]	0.33 (0.19-0.56) [9]	Not estimable [2]
Type of vaccine			
Inactivated	0.55 (0.45-0.67) [9]	0.38 (0.25-0.55) [11]	0.68 (0.40-1.16) [6]
Live attenuated	0.65 (0.60-0.70) [10]	0.28 (0.13-0.62) [7]	0.27 (0.10-0.75) [5]
Vaccine/circulating strains matching			
No	0.68 (0.64-0.73) [11]	0.22 (0.13-0.37) [5]	0.06 (0.01-0.24) [1]
Yes	0.59 (0.51-0.69) [8]	0.39 (0.25-0.60) [13]	0.60 (0.39-0.92) [10]

Adopted from *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:97-106²⁵⁾

이 시기에 발현할 수 있고, 신생아기에 원인이 되는 세균(*E. coli*, group B streptococcus 등) 및 4개월 이후에 원인이 되는 세균(*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) 등 여러 가지 세균과 RSV, parainfluenza virus 등의 바이러스가 폐렴을 일으킬 수 있다. 이 연령 특히 4-12주경에 기침이 심하고 흉부 X-선상 침윤이 있으나 발열이 없는 경우에는 *Chlamydia trachomatis* 감염증을 의심할 수 있다. 이 연령에서 흔하지는 않으나 *Bordetella pertussis*에 의한 백일해 및 폐렴이 발생할 수 있으며, 심한 경과를 밟을 수 있다. 이들 균에 의한 폐렴에서는 기침이 현저하고 방사선 검사상 간질성 침윤 양상을 보인다.

4개월에서 4세 사이 소아에서는 폐렴의 75%이상이 호흡기 바이러스에 의해 발생한다. RSV와 parainfluenza virus가 가장 흔한 원인이 되며 influenza virus와 adenovirus도 중요한 원인이다. 최근에 하기도 감염의 원인으로 rhinovirus가

차지하는 역할에 대해서는 논란이 있다. 세균성 폐렴의 원인으로서는 *S. pneumoniae*, b형 *H. influenzae*가 가장 흔하며, 그외 연쇄상구균, 포도상구균, *Mycoplasma* 등이 원인이 된다. 개발도상국에서는 비피막형 *H. influenzae*도 중요한 원인의 하나이다²⁷⁾.

5세 이상의 소아에서는 4세 이하의 소아에 비해 폐렴의 빈도가 감소한다. *Mycoplasma*가 가장 흔히 폐렴의 원인이 된다. *H. influenzae*는 점점 감소하여 6-7세 이후에는 거의 폐렴을 일으키지 않는다. *S. pneumoniae*는 여전히 폐렴의 중요한 원인이 되나 5세 이전의 소아에 비해서는 빈도가 낮다. 최근에 *Chlamydia pneumoniae*가 학동기 소아 및 특히 청소년 폐렴의 중요한 원인의 하나가 된다는 보고들이 있으며, 정상 소아에서도 발견될 수 있다. influenza virus, adenovirus 등도 하기도 감염증의 중요한 원인이 되며, RSV와 parainfluenza virus에 의한 하기도 감염의 빈도는 감소한다. *M. pneumoniae*와 *C. pneumoniae*에 의한 폐렴은 방사선 검사상 세균성 폐렴과 구별이 어려울 수 있다.

한가지 주의할 점은 소아의 전 연령층에서, 특히 영아에서, 폐렴의 진행이 빠르고 흉부 X-선상 pneumatocele, 농흉, 기흉, 농양 형성 등이 관찰되면 *S. aureus*의 감염을 의심하여야 한다. 최근에는 국내에서 *S. aureus*에 의한 폐렴의 빈도가 현저히 감소한 것으로 추측된다.

2. 백신

소아 폐렴을 예방할 수 있는 백신에는 과거부터 사용되어 온 백일해 백신과 홍역 백신이 있다. 소아의 폐렴을 예방할 수 있는 세균 백신으로서 비교적 최근에 개발된 백신으로서 Hib conjugate 백신(HibCV)과 폐구균 단백 결합 백신(pneumococcal conjugate vaccine, PCV)이 있다. HibCV와 PCV의 폐렴 예방 효과는 1999년 이후 8개의 임상시험 및 3개의 증례 대조군 연구를 통해 확인되었다(Fig. 1)²⁸⁾. 인플루엔자 백신은 오래 전에 개발되었으나 소아 연령에서는 비교적 최근에 사용되기 시작하였으며, 소아연령에서 인플루엔자와 관련된 폐렴으로 인한 입원을 감소시킬 수 있다²⁷⁾. 본 지면에서는 Hib 백신, 폐구균 백신 및 인플루엔자 백신에 관해 기술한다.

Table 4. Microbial Causes of Community-acquired Pneumonia in Childhood, according to Age

Age grouping	Cause*
Birth to 20 days	Group B streptococci Gram-negative enteric bacteria Cytomegalovirus <i>Listeria monocytogenes</i>
3 Weeks to 3 months	<i>Chlamydia trachomatis</i> Respiratory syncytial virus Parainfluenza virus 3 <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
4 Months to 4 years	Respiratory syncytial virus, parainfluenza viruses, influenzavirus, adenovirus, rhinovirus <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> (type b, other types, and nontypable forms) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
5 to 15 years	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

*Causes are listed roughly in the descending order of frequency. Adopted from McIntosh K. N Engl J Med 2002;346:429-3726)

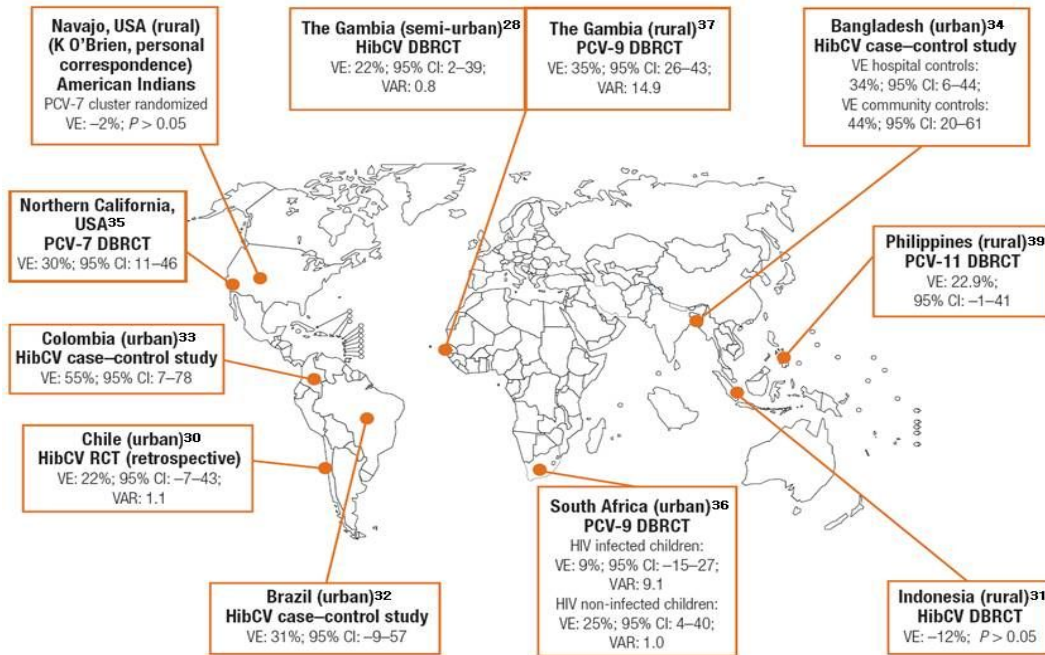


Fig. 1. Global distribution of PCV and HibCV studies against radiologically confirmed pneumonia^{a, b, c}. CI, confidence interval; DBRCT, double-blind randomized controlled trial; HibCV, Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine; PCV, pneumococcal conjugate vaccine; USA, United States of America; VAR, vaccine attributable reduction per 1000 child years of observation; VE, vaccine efficacy based against radiologically confirmed pneumonia by use of per-protocol analysis when available. ^aFigure adopted from Bull World Health Organ, 2008;86:365-72.

^bAll the studies evaluating PCV, as well as the HibCV studies in Indonesia and Bangladesh, used the WHO recommendations for interpreting and reporting on chest radiographs.

^cThe study from Colombia used an algorithm score which included radiologically confirmed pneumonia as one of the criteria.

1) HibCV 백신

HibCV의 폐렴 예방 효과는 칠레와²⁹⁾ 감비아의³⁰⁾ 무작위 비교연구에서 처음으로 확인되었다. 이 두 연구에서 HibCV는 균혈증이 동반된 Hib 폐렴(bacteremic Hib pneumonia)의 80-100%, 방사선 검사상 확인된 폐렴(radiologically confirmed pneumonia)의 약 22%를 예방하였다. 또 이 연구들에서는 백신으로 예방되는 배양 검사상 원인균이 확인되지 않는 폐렴의 빈도가 백신으로 예방되는 배양 검사상 원인균이 확인되는 폐렴 빈도의 5-10배에 달하였으며, 이는 대부분의 세균성 폐렴은 통상적인 진단 방법으로는 인지되지 않으며 백신 시험 연구가 세균성 폐렴의 질병부담을 평가할 수 있는 가장 확실한 방법이라는 것을 뒷받침한다.

보다 최근에 시행된 HibCV의 임상시험 및 증례 대조군 연구로서 다른 지역에서의 효과도 알 수 있게 되었다. 인도네시아의 Lombok에서 시행된 무작위 비교연구는 아시아 지역

서의 Hib 질환의 질병부담에 관한 자료를 제공하였다³¹⁾. 그러나, 이 연구에서는 백신 접종자에서 임상적 폐렴(clinical pneumonia)의 위험은 유의하게 감소하였으나 방사선 검사상 확인된 폐렴의 위험은 감소하지 않았다. 백신으로 예방되는 임상적 수막염의 빈도는 아프리카 및 다른 고위험 지역의 빈도와 비슷하였다. 다른 연구들과 마찬가지로, 예방되는 폐렴의 질병부담은 예방되는 수막염의 질병부담의 10배에 달하였다.

증례 대조군 연구에서도 HibCV의 폐렴 예방 효과가 증명되었다³²⁻³⁴⁾. 최근 Bangladesh에서 시행된 증례 대조군 연구에서 HibCV는 방사선 검사상 확인된 폐렴 위험을 34-44% 감소시켰다³⁴⁾. Brazil과 Colombia에서 시행된 증례 대조군 연구에서도 HibCV는 방사선 검사상 확인된 폐렴에 대하여 각각 31%, 47-55%의 예방효과가 있었다^{32, 33)}.

HibCV의 폐렴의 효과를 평가한 연구들에서는, 접종 시작 연령과 접종 간격에 다소의 차이는 있지만 모두 3회의 기초

접종만을 시행하였으며 생후 2년째의 추가 접종은 제공하지 않았다. 최근에 수행된 연구들에서만 흉부 방사선 판독에 있어서 표준화된 방법을 사용하였기 때문에 과거의 연구들을 직접적으로 비교할 수는 없다.

2) 폐구균 백신(PCV)

PCV로 소아와 그 가족들에서 폐렴을 효과적으로 예방할 수 있다. 소아에서 폐렴 예방에 관한 5개의 무작위 비교연구 결과가 있다³⁵⁻³⁹. 각 연구들에서 표준화된 흉부 방사선 판독 방법을 이용하였기 때문에 각 연구 간의 비교가 가능하다⁴⁰. 각 연구에 참여한 모든 소아들은 HibCV를 접종받았기 때문에 방사선 검사상 확인된 폐렴의 감소 비율은 HibCV에 의한 예방에 추가된 수치이다. 미국에서 수행된 두 개의 연구에서는 7가 백신이, Africa에서 수행된 두 개의 연구에서는 9가 백신이, Philippines에서 시행된 연구에서는 11가 백신이 사용되었다. 이들 각 연구는, 영아 사망률이 높은 Africa 시골지역, HIV 감염 빈도가 높은 Africa 도시지역, 항생제 사용률이 높은 아시아의 도시 근교 지역, 미국의 전형적인 의료보험가입 집단(health-maintenance-organization population)과 원주민 집단 등 다양한 역학적 배경을 의미한다. 이들 연구에서 백신 접종군에서 방사선 검사상 확인된 폐렴이 20-37% 감소하였으며, 이로써 백신 혈청형들이 폐렴의 중요한 원인이라는 것을 확인할 수 있다^{35-37, 39}. HibCV의 경우와 마찬가지로, 예방되는 폐렴의 많은 부분은 통상적인 진단 방법으로는 인지되지 않았다. 백신 혈청형에 의해 균혈증이 동반되는 폐렴에 대한 PCV의 예방 효능은 높았다(67-87%)^{35,36}. 그러나 방사선 검사상 확인된 폐렴 또는 임상적 폐렴의 빈도와 비교해 보면, 백신에 의해 배양 검사상 음성인 폐렴의 빈도가 백신에 의해 예방되는 배양 검사상 양성인 폐렴 빈도의 20배에 이른다⁴¹.

백신 혈청형 질환에 국한되지 않는 증례 정의(case definition)를 사용하면(예를 들어서, 방사선 검사상 확인된 폐렴으로 정의하면, 이는 비백신형 폐구균 및 다른 세균이 원인이 될 수 있다) 예방되는 증례의 수를 더 정확하게 평가할 수 있는 반면, 백신 혈청형에 의한 폐렴의 감소 비율이 저평가될 수 있다⁴². 방사선 검사상 확인된 폐렴이 PCV의 효능을 평가하는 모든 연구에 사용되었지만 이 역시 연구에 따라 민감도가 달랐다(Gambia 연구에서는 76.5%, South Africa 연구에

서는 58.1%)^{37,41}. 미국에서는 PCV를 도입한지 3년이 지난 후에, 2세 이하의 소아에서 폐렴으로 인한 입원이 39% (95% confidence interval, CI : 22-52) 감소하였다⁴³. 의사들의 퇴원시 진단에 의하면 임상적 폐렴의 감소율은 폐구균 폐렴의 감소율의 30배에 달하였다(100,000 소아-연당 506회 대 17회). 이러한 사실에서도 미국같은 선진국에서도 폐구균 폐렴을 진단하기 어려우며 배양 검사로 확인된 질환을 근거로 평가하면 백신 효과의 상당한 부분이 간과될 수 있다는 것을 알 수 있다. 미국에서 PCV 도입 후 임상적 폐렴이 예상보다 더 많이 감소한 것은 호흡기 바이러스에 감염된 소아들에서 2차적으로 발생하는 폐구균 감염 합병증을 예방하는 것에 기인할 수 있다. 호흡기 바이러스에 감염된 소아들에서의 2차적으로 발생하는 이러한 폐구균 질환은 백신 사용 전에는 심한 폐렴으로 입원하는 소아의 약 1/3에서 발생하였다⁴⁴. 바이러스 폐렴 소아에서 폐구균이 차지하는 중요성은 South Africa의 효능 평가 임상시험에서 잘 증명되었다. 이 연구에서 9가 PCV 를 접종받은 소아에서는 호흡기 바이러스가 검출되는 폐렴으로 인해 입원하는 위험이 전체적으로 31% (95% CI : 15-43) 감소하였으며, 특히 인플루엔자 A/B와 연관된 폐렴 입원은 45% (95% CI : 15-43) 감소하였다⁴⁵. 흔히 인플루엔자 후에 폐구균 폐렴이 속발하기 때문에 PCV를 소아에게 접종하면 호흡기 바이러스와 연관된 폐렴의 중증도를 줄일 수 있고 향후 인플루엔자 판데믹에 대비할 수 있다⁴⁶. 주로 2세 이하의 소아의 감염을 일으키는 Hib과 달리 폐구균 질환은 큰 소아와 성인에서도 발생한다. 결과적으로, 소아에게 PCV를 접종하면 군집면역에 의해 접종하지 않은 사람들에게도 예방효과를 기대할 수 있다⁴⁷. 미국에서는 이러한 간접적인 효과로 인해 접종받은 어린 소아들에 대한 직접적인 효과의 2-3배에 달하는 침습성 질환을 예방하였다⁴⁸. 미국에서 7가 백신 도입 3년 후 18-39세 연령군의 폐렴에 의한 입원율이 26% (95% CI : 4-43) 감소한 이유가 이러한 간접적 효과에 기인하는 것으로 추측된다⁴³.

배양 검사상 확인된 침습성 질환의 감시가 매우 중요하다. 왜냐하면 이러한 것이 백신의 각 혈청형에 대한 효과를 감시하고 질병을 일으키는 혈청형의 변화를 인지할 수 있는 유일한 방법이기 때문이다. 미국에서 비백신형 혈청형 질환의 양상은

인구 집단에 차이가 있었다. 백신 도입 6년 후 전체적으로 비백신형의 증가가 관찰되었으나 백신형 질환이 감소한 것이 비하면 미미한 수준이었으며, Alaska 원주민 집단에서는 백신 도입 3-5년 후에 비백신형 질환의 현저한 증가가 관찰되었다⁴⁹⁾. 혈청형의 대체현상(replacement phenomenon)은 비인두 집락과 중이염에서도 관찰되었다.

PCV가 소아의 건강에 기여하는 가장 뚜렷한 증거는 Gambia 연구에서 관찰되었다. 이 연구에서 9가 PCV는 모든 원인에 의한 영아 사망률을 16% (95% CI : 3-28) 감소시켰으며 이는 백신 접종으로 1,000명당 7.4명의 사망률을 감소시킨 것이다.

3) 인플루엔자 백신

인플루엔자의 경과 중에 바이러스 자체 또는 세균의 2차 감염에 의해 폐렴이 발생할 수 있다. 그러므로 인플루엔자 백신을 접종함으로써 인플루엔자와 연관된 폐렴을 예방할 수 있을 것으로 판단된다. 그러나, 현재까지 인플루엔자 백신의 효능 및 효과를 평가하는 연구가 매우 많이 시행되었으나, 대부분은 1차 유효성 평가 변수로서 인플루엔자 유사 질환 (influenza-like illness), 검사실 검사로 확인된 인플루엔자, 또는 급성 중이염을 설정한 논문들은 다수 있으나 폐렴을 설정한 연구는 거의 없다.

인플루엔자 백신의 효능 및 효과는 백신 주의 유행주의 항원성의 근접도, 백신 접종자의 연령 및 면역 상태 등에 따라 결정된다. 일반적으로 어린 소아에서는 효과가 좋지 않다. 한 개의 메타분석 논문에서는 2세 이하 소아에서는 자료가 한정되어 있으며 상대적으로 효과가 낮았다⁵⁰⁾. 보다 최근의 Manzoli 등의 분석에서는 일부 연구에서는 연구 방법이 적절하지 못한 문제점으로 인해 소아에서의 인플루엔자 백신의 효능이 저평가 되었을 가능성이 시사되었다²⁵⁾. 그럼에도 불구하고 유행주와 백신주간에 항원성이 유사할 경우에 어린 소아 연령에서의 인플루엔자와 연관된 폐렴 및 입원의 87%를 예방할 수 있었다⁵¹⁾.

맺는 말

중이염과 폐렴이 소아 감염 질환의 중요한 부분을 차지한

다. 이 두 가지 질환이 차지하는 질병부담을 감안할 때, 최근에 HibCV, PCV의 개발로 인해 다소의 진전이 있었지만, 현재까지 이 두 가지 질환이 백신으로 예방되는 부분은 미흡한 수준이다. 향후 중이염과 폐렴을 예방할 수 있는 더 많은 백신이 개발이 개발되어야 할 것으로 생각된다.

References

- 1) Winther B, Hayden FG, Arruda E, Dutkowski R, Ward P, Hendley JO. Viral respiratory infection in school-children: effects on middle ear pressure. *Pediatrics* 2002;109:826-32.
- 2) Sanyal MA, Henderson FW, Stempel EC, Collier AM, Denny FW. Effect of upper respiratory tract infection on eustachian tube ventilatory function in the preschool child. *J Pediatr* 1980;97:11-5.
- 3) Ruuskanen O, Heikkinen T. Otitis media: etiology and diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:223-6.
- 4) Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340:260-4.
- 5) Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S, et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis* 2008;46:815-23.
- 6) De Wals P, Erickson L, Poirier B, Pépin J, Pichichero ME. How to compare the efficacy of conjugate vaccines to prevent acute otitis media? *Vaccine* 2009;27:2877-83.
- 7) Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
- 8) Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-6.
- 9) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
- 10) Palmu A, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:732-8.
- 11) Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal

- vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:951-8.
- 12) O'Brien KL, David AB, Chandran A, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, et al. Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navajo and White Mountain Apache infants. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:71-3.
 - 13) Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A, Savolainen H. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis* 2003;37:1155-64.
 - 14) Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006;367:740-8.
 - 15) Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomized study. *Lancet* 2003;361:2189-95.
 - 16) Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:829-33.
 - 17) Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006;118:865-73.
 - 18) Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, Martin SW, LaFleur B, Mitchel E, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007;119:707-15.
 - 19) Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpaa R, Vuorinen T, et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004;190:1369-73.
 - 20) Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1113-7.
 - 21) Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991;145:445-8.
 - 22) Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1608-16.
 - 23) Ozgur SK, Beyazova U, Kemaloglu YK, Maral I, Sahin F, Camurdan AD, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine for prevention of otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:401-4.
 - 24) Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12.
 - 25) Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:97-106.
 - 26) McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346:429-37.
 - 27) Shann F. *Haemophilus influenzae* pneumonia: type b or non-type b? *Lancet* 1999;354:1488-90.
 - 28) Madhi SA, Levine OS, Hajjeh R, Mansoor OD, Cherian T. Vaccines to prevent pneumonia and improve child survival. *Bull World Health Organ* 2008;86:365-72.
 - 29) Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, et al. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine. *Lancet* 1997;349:1191-7.
 - 30) Levine OS, Lagos R, Munoz A, Villaroel J, Alvarez AM, Abrego P, et al. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1060-4.
 - 31) Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, Djelantik IG, Fletcher T, Gerudug IK, et al. Incidences of vaccine-preventable *Haemophilus influenzae* type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet* 2005;365:43-52.
 - 32) de Andrade AL, de Andrade JG, Martelli CM, e Silva SA, de Oliveira RM, Costa MS, et al. Effectiveness of

- Haemophilus influenzae* b conjugate vaccine on childhood pneumonia: a case-control study in Brazil. Int J Epidemiol 2004;33:173-81.
- 33) de la Hoz F, Higuera AB, Di Fabio JL, Luna M, Naranjo AG, de la Luz Valencia M, et al. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b vaccination against bacterial pneumonia in Colombia. Vaccine 2004;23:36-42.
 - 34) Baqui AH, El Arifeen S, Saha SK, Persson L, Zaman K, Gessner BD, et al. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine on prevention of pneumonia and meningitis in Bangladeshi children: a case-control study. Pediatr Infect Dis J 2007;26:565-71.
 - 35) Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. Pediatr Infect Dis J 2006;25:779-81.
 - 36) Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. N Engl J Med 2003;349:1341-8.
 - 37) Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2005;365:1139-46.
 - 38) O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. Lancet 2003;362:355-61.
 - 39) Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization - WHO position paper. 22. Wkly Epidemiol Rec 2007;82:93-104.
 - 40) Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, Ostensen H, Amin R, de Campo M, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. Bull World Health Organ 2005;83:353-9.
 - 41) Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP. The impact of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine on the public health burden of pneumonia in HIV-infected and -uninfected children. Clin Infect Dis 2005;40:1511-8.
 - 42) Madhi SA, Klugman KP. World Health Organisation definition of "radiologically-confirmed pneumonia" may under-estimate the true public health value of conjugate pneumococcal vaccines. Vaccine 2007;25:2413-9.
 - 43) Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. Lancet 2007;369:1179-86.
 - 44) Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. Pediatrics 2004;113:701-7.
 - 45) Madhi SA, Klugman KP. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. Nat Med 2004;10:811-3.
 - 46) Klugman KP, Madhi SA. Pneumococcal vaccines and flu preparedness. Science 2007;316:49-50.
 - 47) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003;348:1737-46.
 - 48) Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;54:893-7.
 - 49) Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. JAMA 2007;297:1784-92.
 - 50) Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Harnden AR, Jefferson T, Matheson NJ, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev 2006;1:CD004879.
 - 51) Allison MA, Daley MF, Crane LA, Barrow J, Beaty BL, Allred N, et al. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season. J Pediatr 2006;149:755-62.