

인두에서 *Streptococcus pyogenes*의 직접검출을 위한 효소면역법과 라텍스응집법의 비교

경상대학교 의과대학 임상병리과학교실

김 선 주

= Abstracts =

Comparison of Enzyme Immunoassay and Latex Agglutination for Direct Detection of *Streptococcus pyogenes* from the Throat

Seon-Ju Kim, M.D.

Department of Clinical Pathology, Gyeongsang National University School of Medicine, Chinju, Korea

Background: Although throat culture is a golden standard to diagnose bacterial pharyngitis, it takes about two days to isolate and identify *Streptococcus pyogenes*. The author evaluated two commercial kits for direct detection of *S. pyogenes* from the throat which can save time in throat culture.

Methods: Throat culture was taken from One-hundred ninety-nine school children and direct antigen tests for *S. pyogenes* using TestPack Strep A (Abbott, USA) based on enzyme immunoassay and A Strep AD (Denka Seiken, Japan) based on latex agglutination were done.

Results: Fifty-nine children(29.7%) were positive for *S. pyogenes*. TestPack Strep A showed a better sensitivity of 61% and a better specificity of 100% compared with those of 18.9%, 99.2% of A Strep AD, respectively. The result of TestPack Strep A showed a better correlation with the number of colonies of *S. pyogenes* ($r=0.39$, $P<0.01$) than A Strep AD ($r=0.04$).

Conclusion: The sensitivity of A Strep AD shown is too low to be used in the diagnosis of streptococcal pharyngitis and that of TestPack Strep A is not sufficiently high to rule out streptococcal pharyngitis for the negative result.

Key Words: *Streptococcus pyogenes*, Antigen Detection, TestPack Strep A, A Strep AD

서 론

*Streptococcus pyogenes*는 급성 폐사성 근막염¹⁾, 근염, 패혈증, 산욕열, 봉와직염 등²⁾ 침습성 감염을 일으킬 뿐만 아니라 사망률이 약 30%에 달하는 toxic streptococcal syndrome³⁾을 일으킨다. 구미 선진국에서 1980년대 중반 이후 류마티스열이 집단적으로 발

생하여 이 세균의 신속한 분리 및 동정이 매우 중요하게 여겨지고 있다⁴⁾. 이를 질환의 일차적인 감염부위는 피부나 점막, 상처부위이지만 가장 혼란 곳은 인두이다. *S. pyogenes* 인두염은 세균성 인두염 중 가장 혼란데, 이를 제대로 치료하지 못하면 급성 류마티스열 및 급성사구체신염 등 후유증을 일으킬 수 있다. 인두염 환자에서 항균제 치료 여부를 결정하기 위해서는 인두배양이 필수적이다. 그러나 인두배양은 배양시설

이 필요하고 하루 내지 이를 이상이 소요되며, 검체 채취자나 세균 배양자의 경험과 기술에 따라 결과에 많은 차이가 있다^{5, 7)}. 최근 이 균을 배양하지 않고도 직접 신속히 동정할 수 있는 상품들이 선진국에서 개발되어 검사실이나 소아과의원등에서 이용이 가능해졌다^{5, 15)}. 이를 신속한 항원검사의 원리는 인두의 *S. pyogenes* 균을 면봉에 묻힌 후, 몇 가지 시약을 사용하여 *S. pyogenes* 항원을 추출하여 반응시약인 항체와 반응시키는 것으로 라텍스용집을 관찰하거나 효소면역법으로 색깔 변화를 확인하는 것이다.

Kellogg의 보고에 의하면 이 검사법의 예민도는 적어도 90-95% 정도로 매우 높아, 대부분의 *S. pyogenes* 감염자를 찾아낼 수 있다고 하였다¹⁰⁾. 검사시간은 약 10-15분으로 짧고 검사방법이 간단하며, 1회 방문시 정확히 진단할 수 있고 항균제 치료 여부를 결정할 수 있어 의료비용을 절감할 수 있어 경제적이다^{6, 7, 12, 13)}. 그러나 국내에서는 이에 대한 연구가 거의 이루어지지 않았는데, *S. pyogenes* 감염이 점차 독성이 높아지고 세균성 인두염증 가장 혼한 점을 고려하면 신속한 항원검사에 대한 연구가 신속히 이루어져야 할 것이다. 이에 본 연구자는 *S. pyogenes*를 검출하는 새로운 검사법인 신속한 항원 검사가 통상 사용하고 있는 세균배양에 비해 어떠한 성격을 내는지 알아보기 위해 소아를 대상으로 라텍스용집법 및 효소면역법 두 가지 신속한 항원검사법으로 *S. pyogenes* 항원을 검출하고자 하였다. 이들 신속한 항원검사법들의 예민도, 특이도, 양성예측율 및 음성예측율을 살펴보아 두 가지 방법의 신속한 항원검사법의 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

인두염 증상이 없는 건강한 국민학생 199명을 대상으로 학교를 방문하여 인두배양 및 신속한 항원 검사를 시행하였다. 이들중 80명은 약 5개월전 인두에 *S. pyogenes*를 보균하였던 아동이었고, 나머지는 인두 배양을 한 적이 없는 아동이었다. 이들중 28명에서는 시약 사정상 TestPack Strep A 검사 한 가지만 시행하였다. 소독된 면봉을 이용하여 좌우측 편도와 (tonsillar fossae) 혹은 편도표면을 거세게 문지르고 후인두 (posterior pharynx)를 두 세번 문질러 검체를 채취하였다⁷⁾. 면봉은 세 개를 사용하여 처음 두

개는 신속한 항원검사에 각각 사용하고, 세번째 면봉은 면양적혈구한천배지 (한국메디아, 서울)에 접종하였다. 운송배지나 중균배지는 사용하지 않고 직접 배지에 면봉을 고르게 돌리면서 접종하였다. 배지는 병원으로 운반한 후 접종한 지 한 두시간 이내에 백금니를 이용해 균을 희석 (streaking)하였다⁷⁾. 배지는 공기를 이용한 배양기 (37°C)에서 하룻밤 배양시켰다. 다음날 크기가 작거나 보통이고, 반투명하고 회백색을 띠며 완전용혈 (beta-hemolysis)을 보이는 집락을 순수배양하였다. 베타용혈 연쇄구균은 bacitracin disc (0.04 U, BBL, USA)와 라텍스용집검사 (Strept LA, Denka Seiken, Tokyo, Japan)를 이용하여 동정하였다. 신속한 항원검사중 라텍스용집법은 Denka Seiken사의 A Strep AD (Tokyo, Japan)를 이용하였는데 이미 보고한 방법대로 시행하였다¹⁶⁾. 효소면역법을 이용한 신속한 항원검사는 Abbott사의 TestPack Strep A를 이용하였다^{8, 9)}. 이는 임신반응 여부가 양성은 '+'로 표시되고, 음성은 '-'로 표시되는 것과 같이 발색되는 것으로 라텍스용집법보다는 양성여부를 판단하기 쉬운 장점이 있다. 또 손으로 흔들면서 반응시키지 않기 때문에 검사를 수행하기 쉽다. 그러나 검체처리 과정이 7단계로 약간 복잡하고 라텍스용집법보다는 검사시간이 오래 걸리는 단점이 있다. 방법을 살펴보면 시약 1, 2를 차례로 세 방울씩 반응컵에 넣는다. 면봉으로 검체를 채취한 후, 면봉을 앞의 반응컵에 넣고 돌린 후 1분간 반응시킨다. 시약 3을 세 방울 반응컵에 넣는다. 면봉을 돌려가며 벽에 문질러 용액을 짜낸 후 버린다. 컵에 든 액체를 모두 디스크홀에 놓는다. 시약 A를 세 방울 넣고 1분간 반응시킨다. 사용설명서대로 디스크에 붙은 파란뚜껑을 떼 버린 후, 시약 B를 스포이드로 넣는다. 시약 C를 세 방울 넣고 2분간 관찰한 후, 시약 D를 넣고 즉시 결과를 판정하였다.

*S. pyogenes*의 집락수와 신속한 항원검사 양성을 비교하여 균수가 많을 때 양성을 높은지 살펴보고자 하였다. 집락수는 10개이하, 11-50개, 51-100개, 100개 이상이거나 순수배양된 상태로 분류하였고, 신속한 항원 검사의 양성 반응을 강한 양성과 약한 양성으로 구분하기도 하는데^{11, 14)} 본 연구에서는 따로 구분하지는 않았다. SPSS-PC 통계프로그램을 이용하여, 신속한 항원검사의 양성을은 Chi-square 방법으로 비교하였고, 집락수에 따른 양성을은 Spearman

상관계수를 이용하였다.

결 과

5개월전 인두배양에서 *S. pyogenes*가 분리되었던 80명중 37명 (46.3%)이 계속 *S. pyogenes*를 보균하고 있었고, 나머지 인두배양 검사를 한 적이 없는 119명중 28명 (23.5%)이 *S. pyogenes*를 보균한 것으로 나타났다. 앞의 방법으로 인두배양 및 항원추출검사를

Table 1. Performance of Two Rapid Ag Tests for Group A Streptococci

Culture	TestPack Strep A			A Strep AD		
	Pos	Neg	Total	Pos	Neg	Total
GAS	36	23	59	10	43	53
No GAS	0	140	140	1	117	118
Total	36	163	199	11	160	171

TestPack Strep A: sensitivity 61%, specificity 100% Predicted Value of Positivity 100%. Predicted Value of Negativity 86%

A Strep AD: sensitivity 19%, specificity 99%, Predicted Value of Positivity 91%, Predicted Value of Negativity 73%

Table 2. Positivity of Two Rapid Ag Tests According to Bacterial Growth

Bacterial growth	TestPack Strep A			A Strep AD	
	GAS	No.	(%)	No.	(%)
1+	2	1	(50)	0	(0)
2+	9	3	(33)	2	(22)
3+	17	8	(47)	3	(18)
4+	25	21	(84)	5	(20)
Total	53	33	(62)	10	(19)

GAS: group A streptococci

시행하였다(Table 1). 효소면역법을 사용한 항원추출 검사인 Test Pack Strep A의 경우 균이 배양된 59명중 36명 (61%)에서 양성이었고, 균이 분리되지 않은 140명은 모두 음성으로 예민도 61%, 특이도 100%, 양성예측율 100%, 음성예측율 86%이었다. 라텍스응집법인 A Strep AD의 경우 균이 분리된 53명 중 10명 (19%)만 양성이었고, 균이 분리되지 않은 118명중 1명 (0.9%)이 양성으로 예민도 19%로 매우 낮았고, 특이도 99%, 양성예측율 91%, 음성예측율 73%이었다. 집락수와 항원추출검사의 양성율을 비교하였는데, TestPack Strep A 검사 양성율은 균집락수가 2+일때 33%, 3+일때 47%이었고 4+일때 84%로서 균집락수에 비례하였다 ($r=0.39$, $p<0.01$). 그러나 A Strep AD 검사 양성율은 집락수가 2+일때 22%, 3+일때 18%이었고, 4+일때 20%로 균집락수와 무관하였다 ($r=0.04$)(Table 2).

고 찰

구미 선진국에서는 양호해진 위생상태와 경제적 수준의 향상, 균의 병독력 감소, 효과적인 항생제의 치료 등으로 *S. pyogenes* 감염이나 류마티스열에 대한 관심은 1980년대 초까지는 거의 없어졌다^{17, 18)}. 그러나 1980년대 중반이후 미국 중북부에서 류마티스열이 집단적으로 발생하여, 그 역학과 기전에 대해 관심이 고조되었다⁴⁾. 류마티스열이 집단적으로 발생하여 과거의 류마티스열 유병률 감소의 기전을 정확히 설명하기 힘들게 되었다. 최근의 류마티스열의 회귀 (return), 재발생 (resurgence)으로 불리우는 집단발생의 특징은 교외의 충산층 이상의 백인에서 더 자주 발생하여,

Table 3. Performance of Rapid Streptococcal Ag Test Reported in the Literatures

Author	Method	No.	Incidence of GAS(%)	Sensitivity(%)	Specificity(%)	References
Fischer	LA	100	22	91	96	5
Roddey	LA	512	39	97	98	6
Roe	EIA	500	30	82	96	9
Gerber	LA	263	41	83	99	11
Huck	LA	924	26	65	85	14
Reichwein	LA	77	19	84	92	15
This study						
TestPack Strep A	ELA	199	30	61	100	
A Strep AD	LA	171	31	19	99	

GAS: group A streptococci

LA: Latex agglutination, EIA: Enzyme immunoassay

과거의 류마티스열 발생이 도심 밀집지역의 하층민인 혼인에서 발생한 것과는 대조되었다¹⁹⁾. 이는 주로 숙주요인보다는 감염균주의 독성이 변한 것으로 해석할 수 있는데, 최근 집단발생에서는 매우 점액성인 (mucoid) 균주가 분리되었고, 혈청학적 검사에서는 주로 M-1, 3, 18등에 국한되어 동정되어 이들 병독력이 강한 혈청형이 널리 퍼졌음을 알 수 있다^{20~22)}. 국내에서는 아직 이러한 류마티스열의 집단발생이 보고 되지는 않았지만, 이들 집단발생이 주로 숙주요인보다는 균 자체의 병독력의 변화에 의한 것임을 고려하면 우리나라에서도 그 가능성은 없지는 않다. 따라서 세균성 인두염, 특히 *S. pyogenes* 감염을 신속하고 정확하게 진단할 필요성이 있다. Kaplan¹⁹⁾은 임상의사들이 세균배양에 드는 비용과 시간때문에 실제로는 인두배양을 일상적인 검사로 잘 하지 않는다고 하였다. 그러나 그는 미국 여러지역에서 류마티스열이 집단발생하였고, 특히 '무증상이거나 증상이 경미한 인두염 환자에서도 류마티스열이 발생하여 인두에서 균을 신속히 발견해야 할 필요성이 커지고 있다고 하였다. 그는 신속한 항원검사의 특이도는 매우 우수하지만, 예민도는 비교적 낮다고 하였다.

균집락 수와 신속한 항원검사 양성을간의 결과를 평가한 연구^{11, 15)}는 그리 많지 않으며, 특히 보균자를 대상으로 한 것은 거의 없기 때문에 본 연구 결과는 인두염 환자를 대상으로 한 다른 연구자나 임상의에게 참고가 될 것으로 사료된다^{7, 12)}. 보균자와 건강인을 대상으로 한 이번 연구결과는 환자를 대상으로 한 다른 연구자의 결과에 비하여 매우 낮은 예민도를 보였다. 라텍스응집법으로 검사를 시행하였을 때는 예민도가 19%로 매우 낮았지만, 효소면역법에서는 61%로서 유의하게 높았다. 이는 효소면역법이 라텍스응집법보다 우수하기보다는 연구대상에 따라 검사 성적이 달라진 것이라고 보아야 할 것이다. 라텍스응집법이 방법은 약간 더 간단하였지만, 응집반응이 잘 일어나지 않았다.

*S. pyogenes*의 신속한 항원검사는 주로 라텍스응집법^{10~15, 23)}이나 효소면역법^{8, 9, 24, 25)}을 이용한 발색법이 개발되어 왔는데, 예민도 및 특이도는 보고자마다 약간씩 다르다. 예민도는 65%에서 97%까지 다양하고, 특이도는 85%에서 99%까지로 보고되었다.

Kellogg와 Manzella⁷⁾는 신속한 항원검사는 예민도가 최소한 95%는 되어야 한다고 주장하였다. 그러

나 본 연구결과처럼 제품에 따라 예민도가 낮을 수도 있으므로⁷⁾, 인두배양과 반드시 비교해 보아야 할 것이다¹⁴⁾.

Kellogg는 신속한 항원검사 양성자는 배양결과가 나오기 전에 환자가 첫 번째 의사를 방문했을 때 *S. pyogenes* 인두염으로 진단이 가능해져 즉시 치료를 할 수 있다고 하였다^{12, 24)}. 만약 의사가 면봉으로 인두에서 제대로 채취하고 환자의 인두에 접촉수가 많다면 예민도가 높아지므로²³⁾, 인두에서 올바르게 검체를 채취하도록 교육을 잘 받아야 할 것이다¹³⁾. 그러나 예민도는 여러 원인에 의해 낮아질 수 있기 때문에 인두염 증상이 있는 환자가 신속한 항원검사 음성으로 나오더라도 반드시 세균배양 검사를 시행해야 한다고 주장하는 이들도 있다^{7, 10)}.

S. pyogenes 검출을 위한 신속한 항원검사는 세균 배양에 필요한 시간을 단축할 수 있어, 독성이 강한 균에 의해 감염이 의심되거나 화농성 혹은 삼출성 인두염이 있을 때는 즉시 세균학적 진단이 가능해져 적합한 항생제 치료를 할 수 있다. 검체에서 직접 세균이나 독소의 유무를 검출하는 방법들이 개발되고 있는데, *S. pyogenes* 인두염은 비교적 흔할 뿐만 아니라 검체 채취가 용이해 항후 더욱 활용될 수 있을 것으로 사료된다. 구미 선진국에서는 개인 소아과 의원에서 인두배양검사 혹은 신속한 항원검사로 정확히 진단한 후 항생제 치료를 하는데 반해^{7, 10, 12)}, 국내에서는 개인 소아과 의원에서 세균배양시설은 거의 전무할 뿐만 아니라 2차, 3차 병원에서도 인두배양이 만족할만하게 이루어지고 있지 못하다. 이는 검사실의 배양시설 미비나 세균배양 경험 부족, 세균동정에 드는 비용 등 미생물검사실의 요인과 올바른 검체채취를 하지 못해 인두의 세균을 제대로 면봉에 묻히지 못하여 양성을이 낮거나 경험적으로만 인두염의 원인을 추정하여 치료를 하는 의사의 요인으로 나누어 볼 수 있다. 특히 환자가 약국에서 쉽게 항생제를 구입하여 복용할 수 있고, 의사들도 *S. pyogenes*의 심각한 후유증을 염려하여 항생제를 남용하는 국내 여건에서는 올바른 인두염 진단을 기대하기 어렵다. 환자는 인두염때문에 3차병원으로 직접 찾아오는 경우는 별로 없고 대부분 개인 의원을 방문하게 되는데 그곳에서 항생제 투여전 *S. pyogenes*에 의한 인두염인지를 정확히 진단하여 치료해야 할 것이다⁷⁾. 경험많은 소아과 의사라고 하더라도 세균배양을 하지 않고 임상적인 증상과 진찰소견만

가지고는 약 60~80% 정도밖에는 *S. pyogenes* 인두염을 진단할 수 없다고 한다^{12, 23)}. 따라서 인두염 환자에서 인두배양은 정확한 방법으로 일상적으로 시행되어야 할 것이다. 인두배양이 힘든 여전에서는 본 연구의 신속한 항원검사법이 추천된다. 이는 배양시설이 전혀 필요치 않고, 복잡한 검사기구가 없어도 되므로 의래수준에서 손쉽게 시행할 수 있다^{6, 7)}. 신속한 항원검사는 약 10~15분이면 결과를 판정할 수 있고 라텍스응집이나 발색반응을 보는 것이기 때문에 누구나 쉽게 이용할 수 있다. 한 번에 여러 명도 검사가 가능하기 때문에 검체를 모아서 검사할 수도 있다. 3차병원에서는 임상병리과 검사실이나 소아과 의래에서 인두염 환자를 대상으로 신속한 항원검사를 시행해 볼 수 있을 것이다. 국내에서도 이러한 신속한 항원검사 상품들이 개발되도록 산학협동이 이루어져야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서 보균자를 대상으로 신속한 항원검사를 시행하였지만, 혈청내 ASO치 검사를 일상적으로 검사한다면 *S. pyogenes* 무증상 감염을 정확히 진단할 수 있을 것이다^{23, 26)}.

요 약

목 적 : 세균성 인두염을 정확히 진단하기 위해서는 인두배양이 필수이지만, 약 2일정도 시간이 걸리는 단점이 있다. 이에 저자는 인두에서 즉시 *S. pyogenes*를 검출하는 제품 두 가지를 평가하였다.

방 법 : 199명의 건강한 국민학생을 대상으로 효소 면역법인 TestPack Strep A (Abbott, USA)과 라텍스응집법인 A Strep AD (Denka Seiken, Japan)를 인두배양과 함께 실시하였다.

결 과 : TestPack Strep A는 예민도가 61%, 특이도가 100%로서, 예민도가 19%, 특이도가 99%인 A Strep AD 보다 우수한 결과를 보였다. 전자의 양성을은 후자보다 균질화 수에 더 비례하였다.

결 론 : A Strep AD의 예민도는 너무 낮아 인두염 환자에게 적용하기 힘들고, TestPack Strep A의 예민도도 높지 않기 때문에 음성결과일지라도 *S. pyogenes* 감염을 배제할 수 없을 것으로 사료된다. 보균자를 대상으로 항원 검출을 시행하면, 인두염 환자를 대상으로 한 결과보다 예민도가 낮게 나올 가능성 있다.

REFERENCES

- 1) Yong JM: *Necrotizing fascitis*. *Lancet* 343:1427-8, 1994
- 2) Gawortzewska E, Colman G: *Changes in the pattern of infection caused by Streptococcus pyogenes*. *Epidemiol Infect* 100:257-69, 1988
- 3) Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swarts R, Ries KM, Schlievert PM, Kaplan E: *Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A*. *NEJM* 321:1-7, 1989
- 4) Kaplan EL: *Global assessment of rheumatic fever and rheumatic heart disease at the close of the century*. *Circulation* 88:1964-72, 1993
- 5) Fischer PM, Mentrup PL: *Comparison of throat culture and latex agglutination test for streptococcal pharyngitis*. *J Fam Pract* 22:245-8, 1986
- 6) Roddell OF, Clegg HW, Clardy LT, Martin ES, Swetenburg RL: *Comparison of a latex agglutination methods for identification of group A streptococci in a pediatric office laboratory*. *J Pediatr* 108:347-51, 1986
- 7) Kellogg JA, Manzella JP: *Detection of group A streptococci in the laboratory or physician's office: Culture vs antibody methods*. *JAMA* 255:2638-42, 1986
- 8) Laubscher B, van Melle G, Dreyfuss N, de Crousaz H: *Evaluation of a new immunologic test kit for rapid detection of group A streptococci, the Abbott Testpack Strep A Plus*. *J Clin Microbiol* 33:260-1, 1995
- 9) Roe M, Kishiyama C, Davidson K, Schaefer L, Todd J: *Comparison of BioStar Strep A OIA Optical Immune Assay, Abbott TestPack Plus Strep A, and culture with selective media for diagnosis of group A streptococcal pharyngitis*. *J Clin Microbiol* 33:1551-3, 1995
- 10) Kellogg JA: *Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits*. *J Clin Microbiol* 28:165-9, 1990
- 11) Gerber MA, Spadaccini LJ, Wright LL, Deutsch L: *Latex agglutination tests for rapid identification of group A streptococci directly from throat swabs*. *J Pediatr* 105:702-5, 1984
- 12) True BL, Carter BL, Driscoll CE, House JD: *Effect of a rapid diagnostic method on prescribing patterns and ordering of throat cultures for streptococcal pharyngitis*. *J Fam Pract* 23:215-9, 1986

- 13) DeNeef P: Comparison of tests for streptococcal pharyngitis. *J Fam Pract* 23:551-5, 1986
- 14) Huck W, Reed BD, French T, Mitchell RS: Comparison of the Directigen 1-2-3 Group A Strep Test with culture for detection of group A beta-hemolytic streptococci. *J Clin Microbiol* 27:1715-8, 1989
- 15) Reichwein B, Jungkind D, Guardiani M, Gilbert R, Prosswimmer G, Amadio P: Comparison of two rapid latex agglutination methods for detection of group A streptococcal pharyngitis. *Am J Clin Pathol* 86:529-32, 1986
- 16) 차성호, 김선주: A군 베타 용혈성 연쇄구균 보균자를 대상으로 *Streptococcus pyogenes* 검출을 위한 신속한 검사. *소아과* 37:812-5, 1994
- 17) Gordis L: The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease. *Circulation* 72:1155-62, 1985
- 18) Markowitz M: The decline of rheumatic fever: Role of medical intervention. *J Pediatr* 106: 545-50, 1985
- 19) Kaplan EL: The rapid identification of group A beta-hemolytic streptococci in the upper respiratory tract. *Pediatr Clin North Am* 35: 535-42, 1988
- 20) Cleary PP, Kaplan EL, Handley JP, Wlazlo A, Kim MH, Hauser AR, Schlievert PM: Clonal basis for resurgence of serious *Streptococcus pyogenes* disease in the 1980. *Lancet* 339: 518-21, 1992
- 21) Hoge CW, Schwartz B, Talkington DF, Breiman RF, MacNeill EM, Englender SJ: The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. *JAMA* 269:384-9, 1993
- 22) Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF: Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 336:1167-71, 1990
- 23) Gerber MA, Randolph MF, Chantry J, Wright LL, DeMeo KK, Anderson LR: Antigen detection test for streptococcal pharyngitis: Evaluation of sensitivity with respect to true infections. *J Pediatr* 108:654-8, 1986
- 24) Kellogg JA, Landis RC, Nussbaum AS, Bankert DA: Performance of an enzyme immunoassay test and anaerobic culture for detection of group A streptococci in a pediatric practice versus a hospital laboratory. *J Pediatr* 111:18-21, 1987
- 25) Dobkin DD, Shulman SS: Evaluation of an ELISA for group A streptococcal antigen diagnosis of pharyngitis. *J Pediatr* 566-9, 1987
- 26) 김선주, 박명희, 김진규, 맹국영: 충남과 서울 국민 학생의 antistreptolysin O치 분포 및 인두배양결과. *대한임상병리학회지* 14:101-8, 1994