

진주 지역 초등학생의 Antistreptolysin O 분포 및 정상치

-인두배양 결과에 따른 분석-

경상대학교 의과대학 임상병리학교실

김 선 주

=Abstract=

Distribution and Upper Limit of Normal Antistreptolysin O Concentrations of School Children in Chinju Area

-analyzed by throat culture-

Seon-Ju Kim, M.D.

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

Background : Antistreptolysin O (ASO) is very useful as an indicator of recent streptococcal infections and their sequelae, such as rheumatic fever and acute glomerulonephritis. To interpret single ASO level of patients, the upper limit of normal (ULN) ASO from the same age group in the area should be known. As *Streptococcus pyogenes* infections are quite common in elementary school, we measured ASO and analyzed them by the results of throat culture to determine upper limit of normal ASO of school children in Chinju area.

Methods : ASO concentrations were measured quantitatively by nephelometry on 436 sera of healthy elementary school children in Chinju area. Throat cultures were taken at the same time to evaluate the relationship between ASO concentrations and throat culture results, including serogroup, colony forming units (CFU), and M types.

Results : The mean ASO concentration was 285IU/ml and the upper limit of normal ASO was 433IU/ml. The ASO levels were even (253-285IU/ml) through whole school grades except the 5th grade (350IU/ml). Not only the carriers of group A streptococci, but also those of group C or group G streptococci had higher ASO levels. The children from whom more than 10 CFU of *S. pyogenes* were isolated showed higher ASO levels than those who had less than 10 CFU. The ASO levels were higher in M type 6 or 22 compared to M type 12 or 28.

Conclusions : The upper limit of normal ASO of children in Chinju was 433IU/ml, that is between Seoul (326IU/ml) and Chungnam (499IU/ml). The children who had more than 10 CFU tended to have higher ASO levels, which indicate asymptomatic infections are associated with burden of bacteria. Group C or group G streptococci may induce serum response like group A streptococci. Certain M types may be implicated as strong producer of streptolysin O.

Key Words : ASO, Children, Carrier, Throat culture, *S. pyogenes*, M types

서 론

Antistreptolysin O는 *Streptococcus pyogenes* 감염병의 경과나 후유증 진단, 치료의 효과를 판정함에 있어 매우 유용하다¹⁻⁴⁾. 후유증 환자를 진단하는데는 세균배양 검사보다는 ASO 검사가 절대적인데 그 이유는 후유증은 인두염을 앓고 난지 2-3주 후에 발생하므로 인두에서 이미 균이 저절로 없어진 상태이거나 항생제를 투여한 경우가 많아서 균 분리율이 낮기 때문이다⁵⁾. *S. pyogenes* 감염이 의심되는 환자의 ASO치를 정확히 해석하기 위해서는 그 지역의 같은 또래의 정상인에서의 ASO치 분포를 알고 있어야 할 것이다^{3, 6-8)}. 왜냐하면 ASO 정상상한치는 시기나 지역, 연령, *S. pyogenes* 감염 정도 등에 따라 달라질 수 있기 때문이다^{6, 9, 10)}.

ASO 검사는 비탁법이나 산란분석법을 이용하여 정량적으로 측정할 수 있고, 검사방법이 표준화되어 있으며, 임상적으로 많이 사용하고 있음에도 불구하고 그 결과를 올바르게 해석하는 것은 어렵다. 그 이유는 인두배양 결과에서 균이 나오면서 ASO치는 정상이던지, 반대로 균은 음성이면서 ASO치는 높은 경우가 있기 때문이다¹¹⁾. 연쇄구균 감염이 소아에서 매우 흔하고 그 후유증도 소아에서 자주 발생하는데도^{7, 12-14)}, 그동안 ASO 정상치는 소아와 성인을 구분하지 않고 일반적으로 성인을 기준으로 약 200IU/ml로 사용해 왔다. 그러나 학동기에는 최근 감염의 병력이 없더라도 ASO치가 높게 나오므로⁸⁾ 다른 기준을 정해서 사용해야 할 것이다. 이에 저자들은 진주 지역에서 초등학교 학생들을 대상으로 ASO치를 정량적인 방법으로 측정하여 이 지역 아동의 ASO치 분포 및 정상상한치를 구하였다. 또 인두배양 동정 결과와 집락수 및 *S. pyogenes*의 M 단백질형에 따른 ASO치를 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 5월 경남 진주의 한 초등학교 학생 436명을 대상으로 채혈 및 인두배양을 동시에 실시하였다. 대상 아동들은 대개 건강하였고, 인후통, 경부 림프절 비대, 고열, 두통 및 삼출성 인두 발적 등 세균성 인두염 증상을 보이는 아동은 없었다.

2. 방 법

ASO 측정 방법은 라텍스 응집을 원리로 한 비탁법(Behring Nephelometer 100 Analyzer, Behring, Germany)을 이용하여 정량적으로 측정하였다. 각 학년별, 성별 평균 ASO치를 구하였고, 인두배양 동정 결과 및 집락수에 따른 ASO치를 비교하였다. 통계처리는 Student t-test로 시행하였고, 유의수준 $p < 0.05$ 인 경우 유의한 것으로 판단하였다. 세균동정은 통상적인 방법으로 시행하였고, 면양혈액천에서 자란 집락수에 따라 1+에서 4+까지 분류하였다⁸⁾(Table 3). 분리된 *S. pyogenes*는 세포벽 단백질의 일종인 M 단백형을 이중면역확산법을 이용하여 동정하여¹⁶⁾ M 단백질형에 따른 ASO치를 살펴보았다. ASO치의 누적분포를 구하여 정상치를 산정하였고, 기존에 보고하였던 서울 및 충남의 정상치와도 비교하였다.

결 과

1. 학년별, 성별 ASO치

진주 지역 아동의 평균 ASO치는 285IU/ml(표준편차 246IU/ml)이었다(Table 1). 학년별로는 5학년(350IU/ml)을 제외하고 전학년에 걸쳐 253-285IU/ml로 비슷하였다(Table 1). 남아의 ASO치는 300IU/ml로 여아의 269IU/ml보다 약간 높았다($p > 0.05$).

Table 1. ASO Concentrations by School Grade and Gender

School grade	No. of children	ASO (IU/ml)	
		Mean	SD
1	70	253	278
2	68	269	262
3	79	276	250
4	80	285	221
5	71	350*	272
6	68	274	171
Sex			
M	219	300	260
F	217	269	229
Total	436	285	246

*: Significantly different from the 1st school grade ($p < 0.05$).

2. 인두배양 결과에 따른 ASO치

인두배양 결과에 대해서는 이미 자세히 보고한 바 있다¹⁵⁾. 세균 동정 결과에 따른 평균 ASO치는 A군, C군에서 각각 443IU/ml, 482IU/ml로 non-A, B, C, G군이 분리된 아동(255IU/ml)이나 군이 분리되지 않은 아동(223IU/ml)에 비해 유의하게 높았고, G군이 분리된 아동은 339IU/ml로 역시 높았다(Table 2).

3. 세균 집락수에 따른 ASO치

세균 집락수와 ASO치 관계는 A군 연쇄구균인 경우 집락수가 10개 이상인 군에서 10개 이하인 군보다 높았고($p>0.05$), 비A군 연쇄구균인 경우 집락수가 50개 이상인 군에서 그 이하인 군보다 높았다($p<0.05$, Table 3).

Table 2. ASO Concentrations According to Serogroups in Streptococcal Carriers

Group of Streptococci	No. of Isolates	ASO (IU/ml)	
		Mean	SD
A	82	443**	278
B	4	176	119
C	22	482**	249
G	23	339	234
Non-A, B, C, G	17	255	219
No BHS*	288	223	209

*: Beta-hemolytic streptococci.

** : Significantly different from non-A, B, C, G group carriers or children who do not have BHS in their throats($p<0.05$).

Table 3. ASO Concentrations According to Streptococcal Isolates and Their Colony Forming Units(CFU)

Grade of CFU**	Group A			Non-A BHS*		
	No. of Isolates	ASO(IU/ml)		No. of Isolates	ASO(IU/ml)	
		Mean	SD		Mean	SD
1	9	336	203	19	269	204
2	18	444	266	11	245	190
3	33	456	309	22	494	272
4	22	465	274	13	330	330

*: Beta-hemolytic streptococci

** : Grade of CFU: 1, <10 CFU; 2, 10-50 CFU; 3, 51-100 CFU; 4, >100 CFU

4. M 단백질형에 따른 ASO치

*S. pyogenes*의 M 단백질형에 따른 ASO치 비교에서 그 수가 많지 않아 비교하기는 어려웠지만, M 6(642IU/ml)와 M 22(490IU/ml) 형은 M 12(368IU/ml)와 M 28(347IU/ml) 형에 비하여 ASO치가 높았다(Table 4).

5. ASO치 분포 및 정상치

정량적으로 측정된 ASO치 분포는 Fig. 1과 같고, 누적빈도는 Fig. 2와 같다. 200IU/ml 이하는 44.5% 이었고, 400IU/ml 이상은 33.4%, 200-400IU/ml 사이는 32.1%이었다. 누적빈도 80%째의 ASO치는 433IU/ml이었다. 이 값을 정상 상한치로 정하였는데, 이는 저자들이 보고하였던 충남 논산 지역의 499IU/

Table 4. ASO Concentrations According to M Protein Types of Throat Isolates

M type	No. of Isolates	ASO(IU/ml)	
		Mean	SD
1	2	1042	551
3	1	1311	
4	3	365	220
5	1	458	
6	5	642	318
12	23	368	208
13	2	504	434
22	11	490	200
28	9	347	200
78	3	332	265
NT*	10	425	252

*: Non-typeable

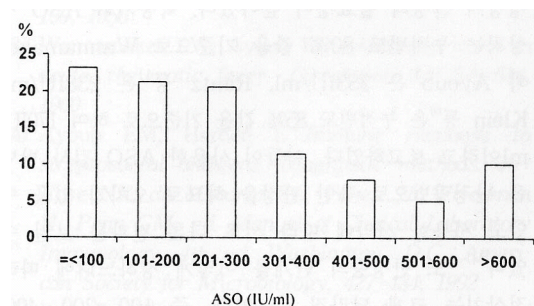


Fig. 1. Percent distribution of school children according to ASO concentrations.

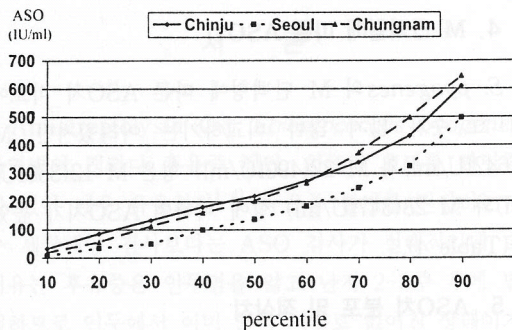


Fig. 2. Percentile of school children according to ASO concentrations of three areas.

ml와 서울 강서 지역의 326IU/ml 사이이었다.

고 찰

경제발전과 위생 환경의 개선, 항생제 사용과 의료 기관 접근이 용이해지면서 류마티스열이나 급성사구체 신염과 같은 *S. pyogenes* 감염후 후유증은 급속히 감소하였다^{10, 17)}. 그러나 1980년대 중반 이후 미국 여러 지역에서 류마티스열이 다시 유행하고 있다든지^{18, 19)}, 독성충증후군(toxic streptococcal syndrome)^{20, 21)}이나 급성괴사성 근막염(necrotizing fasciitis)^{22, 23)}과 같은 새로운 감염이 출현하는 등 *S. pyogenes* 감염은 임상에게 많은 관심과 연구를 요구한다. 즉 류마티스열이나 급성사구체신염이 감소한 이유는 앞에서 열거한 숙주 요인보다는 이러한 질환을 일으키는 균주가 사라졌기 때문이라고 보는 것이 타당할 수도 있다. 다시 말하면 병독력이 강한 균주가 다시 유행하면 이와 같은 질환 혹은 새로운 질환이 발생할 수 있는 것이다. *S. pyogenes* 감염이나 후유증을 진단하는데 가장 많이 사용되는 혈청검사는 ASO이다. 최근 정량법이 개발되어 단회만 ASO 측정을 하는 경우가 있어 정상치 산정의 필요성이 높아졌다. 학동기의 ASO 정상치는 누적빈도 80% 값을 기준으로 Wannamaker와 Ayoub³⁾은 333IU/ml, Rantz 등¹⁾은 238IU/ml, Klein 등⁶⁾은 누적빈도 85% 값을 기준으로 하여 170IU/ml이라고 보고하였다. 이들이 사용한 ASO 검사 방법은 반정량법으로 육안 판정을 하므로 오차가 있을 수 있고 사용한 시약에 따라 서로 다른 결과를 보일 수 있다²⁴⁾. 또 반정량의 단계를 어떻게 정하느냐에 따라 정상치는 크게 달라질 수 있다. 즉 100, 200, 400,

800IU/ml와 같이 단계를 정할 수도 있고, 더 세분해서 정할 수도 있다. 전자와 같은 단계를 사용할 경우 200-400 사이는 모두 200으로, 400-800 사이는 모두 400으로 판정될 것이므로 실제 값보다 훨씬 낮게 보고될 수 있는 것이다. 따라서 반정량법보다는 정량적 측정이 권장된다. 정량적 측정은 보통 면역화학법(immunochemistry)을 이용하는데, 원리는 라텍스에 코팅된 항원과 혈청내 항체와 결합하여 응집을 이루면 산란법(turbidimetry)이나 비탁법(nephelometry)으로 그 응집정도를 측정하는 것이다. 그러나 이러한 면역화학법도 완전한 것은 아니다. 즉 항원, 항체 결합에 영향을 미치는 각종 물리적, 화학적 요인이나 시약의 제조, 보관 혹은 검체가 혼탁한 경우에는 검사에 영향을 많이 받는다. 대부분의 기계는 검출한계가 있어서, 본 연구에 사용한 장비는 66IU/ml이 측정한계(detection limit)이었다. 즉 그 이하는 정확히 검출할 수가 없으므로, 본 연구에서 각 군간에 ASO 평균치를 비교하는데 있어서는 문제점으로 남는다. 15.6%의 아동이 66IU/ml로 나왔는데, 본 연구에서는 이를 절반 값인 33IU/ml로 치환하여 평균치를 구하였다. 그러나 기계의 측정한계가 누적분포를 기준으로 산정하는 ASO 정상치에는 영향을 미치지 않았다.

각 학년의 ASO치 분포는 5학년을 제외하고는 비슷하였는데 그 의미에 대해서는 설명하기 힘들다. 인두배양 결과 *S. pyogenes* 분리율은 5학년이 12.5%로서 1학년(26.8%)이나 6학년(22.5%)보다 훨씬 낮았기 때문이다.

ASO치가 높다고 해서 반드시 A군 감염만 있는 것이 아니라, C군이나 G군 연쇄구균 감염도 고려해야 한다. 드물게 C군이나 G군 베타용혈성 연쇄구균 감염후에도 ASO치가 증가하는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 그러나 C군이나 G군 감염은 류마티스열과 같은 후유증은 동반하지 않는 것으로 알려져 있어, ASO치가 높게 나온 의의에 대해서는 해석하기 어렵다. 한가지 해석이 가능한 것은 C군이나 G군과 함께 A군이 동시 감염되었을 가능성도 있지만, 본 연구에서는 C군(22명)이나 G군(23명) 분리자의 수도 크므로 C군이나 G군 자체가 streptolysin O를 분비한 것으로 보아야 할 것이다. 본 연구자는 강원도 초등학생을 대상으로 *S. pyogenes* 집락수에 따른 ASO치를 비교한 적이 있는데²⁵⁾, 그 당시에는 상관관계가 없었다. Kaplan 등¹¹⁾도 ASO치와 *S. pyogenes* 집락수에는 관계가 없

다고 하였으나, Miller 등²⁶⁾은 유관하다고 하였다. 본 연구에서는 *S. pyogenes* 보균자는 집락수가 10개 이상이면 의의 있게 ASO치가 높았고, 비A군 연쇄구균 보균자는 50개 이상이면 ASO치가 높았다. 이는 *S. pyogenes* 보균자는 집락이 10개 이하로 나오면 단순 보균자로 볼 수 있지만, 그 이상의 집락이 관찰되면 무증상 감염을 의심해야 할 것이다. 본 연구자는 강원도 초등학교를 대상으로 시행한 연구에서 M 78형 A군 연쇄구균을 보균하는 아동이 M 28형을 갖는 아동보다 ASO치가 유의하게 높은 결과를 보고한 바 있다²⁷⁾. Kaplan 등¹¹⁾은 M 혈청형과 ASO치 간에는 무관하다고 하였다. 본 연구의 결과 각각의 M형 숫자가 충분하지 않아 비교하기 어렵지만, M형에 따라 ASO치가 다르다는 것을 알 수 있었다. 추후 시험관 내에서 각 M형에 따른 streptolysin O 분비 정도를 측정하여, 병독력을 비교하여야 할 것이다.

ASO 정상치는 지역사회 주민의 연령, 경제적 수준, 의료수준, 교통, 시기 및 *S. pyogenes* 감염 빈도 등에 따라 달라지기 때문에 참고치 설정에 어려움이 있다^{1, 6, 8)}. 누적빈도 80%를 기준으로 ASO 정상상한치를 정했는데, 이 경우 433IU/ml로서, 이미 보고⁸⁾하였던 충남 아동의 499IU/ml와 서울 아동의 326IU/ml 사이였다(Fig. 2). 이 결과는 동일한 연령이라고 하더라도 연쇄구균 감염의 역학이나 병독력, 유행에 따라 지역적으로 ASO 정상상한치가 다르다는 것을 시사한다. 여하튼 초등학생 연령의 정상치는 현재 사용하고 있는 성인의 200IU/ml 기준보다 약 2배 높게 정해야 할 것이다. 이는 반대로 성인에 비해 초등학생에서는 A군 연쇄구균 감염이 매우 흔하고, 교실내, 가족내 혹은 놀이중에 상호 전파가 많으며 또한 이중 상당수는 단순 보균자가 아니라 실제 감염으로 진행한다는 것을 시사한다. 본 연구에서 약 10%의 초등학생은 600IU/ml 이상의 높은 ASO치를 보여 이들은 무증상 감염을 의심해야 할 것으로 사료된다.

요 약

배 경: ASO 검사는 *S. pyogenes* 감염과 후유증을 진단하는데 많이 사용되고 있지만 대개 단회의 검사를 하므로 그 결과를 판정하는데 어려움이 있다. 환자의 ASO치 결과를 올바르게 해석하기 위해서는 같은 지역의 동일한 연령의 정상치를 알고 있어야 한다. 초

등학생에서 *S. pyogenes* 감염이 매우 흔한 것을 감안하면, 이 연령에서 인두배양과 ASO 검사는 충분히 잘 연구되어야 한다.

방 법: 진주 지역 초등학생 436명에 대해 비탁법(nephelometry)을 이용하여 ASO치를 정량 측정하였다. 동시에 인두배양도 실시하여 세균배양 결과 각 혈청군과 집락수, M 단백질에 따라 ASO치를 분석하였다.

결 과: 평균 ASO치는 285IU/ml이었고, 정상상한치는 433IU/ml이었다. 5학년(350IU/ml)을 제외하고는 전학년의 ASO치가 253-285IU/ml로 비슷하였다. A군뿐만 아니라 C군 및 G군 보균자도 비보균자에 비해 ASO치가 높았다. 집락수가 10개(A군), 혹은 50개(비A군) 이상 가지고 있는 아동은 그 이하의 집락수를 가진 아동에 비해 ASO치가 높았다. M 6 및 M 22는 M 12 및 M 28에 비하여 ASO치가 높았다.

결 론: 진주 지역 초등학생의 ASO 정상상한치는 433IU/ml이었고, 이는 서울(326IU/ml)과 충남(499IU/ml)의 사이이었다. 집락수가 10개 혹은 50개 이상인 경우 ASO치가 높아 무증상 감염을 의심해야 하고, C군과 G군 분리자에서도 ASO치가 상승할 수 있음을 알 수 있었다. 어떤 M 단백질형은 streptolysin O 항원을 더 많이 분비하여 병독력이 강한 것을 추정할 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Rantz LA, Randall E, Rantz HH: *Antistreptolysin "O". A study of this antibody in health and in hemolytic streptococcus respiratory disease in man. Am J Med* 5:3-23, 1948
- 2) Stollerman GH, Lewis AJ, Schultz I, Taranta A: *Relationship of immune response to group A streptococci to the course of acute, chronic and recurrent rheumatic fever. Am J Med* 20:163-169, 1956
- 3) Wannamaker LW, Ayoub EM: *Antibody titers in acute rheumatic fever. Circulation* 111:598-614, 1960
- 4) Ayoub EM, Harden E: *Immune response to streptococcal antigens: Diagnostic methods. In: Rose NR, de Macario EC, Fahey JL, Friedman H, Penn GM, ed. Manual of Clinical Laboratory Immunology. 4th ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 427-434, 1992*
- 5) Raz R, Bitnun S: *Dilemmas of streptococcal*

- pharyngitis. *Am Fam Physicians* 35:187-192, 1987
- 6) Klein GC, Baker CN, Jones WL: "Upper limits of normal" antistreptolysin O and antideoxyribonuclease B titers. *Applied Microbiol* 21:999-1001, 1971
 - 7) Gordon JE, Janney H: Antistreptolysin content of the sera of normal infants and children. *J Pediatr* 18:587-91, 1941
 - 8) 김선주, 박명희, 김진규, 맹국영: 충남과 서울 국민 학생의 antistreptolysin O치 분포 및 인두배양 결과. *대한임상병리학회지* 14:101-108, 1994
 - 9) Williams REO: Laboratory diagnosis of streptococcal infections. *Bull WHO* 19:153-176, 1958
 - 10) 홍순돈, 차성호, 안창일: 류마티열 및 류마티성 심염의 임상적 고찰. *소아과* 29:596-603, 1986
 - 11) Kaplan EL, Top FA, Dudding BA, Wannamaker LW: Diagnosis of streptococcal pharyngitis: Differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child. *J Infect Dis* 123:490-501, 1971
 - 12) Gupta R, Prakash K, Kapoor AK: Subclinical group A streptococcal throat infection in school children. *Indian Pediatr* 29:1491-1494, 1992
 - 13) 차성호: Group A beta streptococci에 의한 상기도 감염과 보균자의 재평가-급성 류마티열과의 관계-. *소아과* 35:733-743, 1992
 - 14) Prakash K, Lakshmy A: Streptococcal throat carriage in school children with special reference to seasonal incidence. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 23:705-710, 1992
 - 15) 김선주, 맹국영, 이향임, 조윤경, 윤희상: 진주지방 국민학생 인두에서 베타용혈성 연쇄구균 분리. *소아과* 39:238-245, 1996
 - 16) Bessen D, Jones KF, Fischetti VA: Evidence for two distinct classes of streptococcal M protein and their relationship to rheumatic fever. *J Exp Med* 169:269-283, 1989
 - 17) 차성호, 정상영, 이두봉, 이경수, 이상범, 권태찬, 독고영창, 손창성, 손근찬, 홍영진, 김찬영, 홍창의, 윤용수, 최정연, 김창휘, 김철호, 황태주, 마재숙, 주찬웅, 이규환, 이 항: 전국 13개 종합병원의 10년 (1978-1987)간 소아 류마티열 환자의 임상적 고찰. *소아과* 32:1621-1631, 1989
 - 18) Markowitz M, Kaplan EL: Reappearance of rheumatic fever. *Adv Pediatr* 36:39-66, 1989
 - 19) Bisno AL: The resurgence of acute rheumatic fever in the United States. *Annu Rev Med* 41:319-329, 1990
 - 20) 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. *N Engl J Med* 321:1-7, 1989
 - 21) SJ Kim, GW Lee, MK Yum: A case of streptococcal toxic shock syndrome. *소아감염* 3:88-93, 1996
 - 22) Nowak R: Flesh-eating bacteria: not new, but still worrisome. *Science* 264:1665, 1994
 - 23) 김선주, 김민구, 황영실, 양진원, 구경희, 정순택: *Streptococcus pyogenes*에 의한 급성 괴사성 근막염 2예. *감염* 28:185-190, 1996
 - 24) 김선주, 김진규, 박명희: Nephelometry와 라텍스응집법을 이용한 antistreptolysin O의 정량적 측정. 임상병리와 정도관리 15:361-366, 1993
 - 25) 김선주: 건강아동의 인후배양 중 베타용혈 연쇄구균의 집락수와 anti-streptolysin O치의 관계. *대한임상병리학회지* 12:487-491, 1992
 - 26) Miller JM, Stancer SL, Masseli BF: A controlled study of beta hemolytic streptococcal infection in rheumatic families. *Am J Med* 25:825-844, 1958
 - 27) Kim SJ, Cha SH, Kim EC, Kaplan EL: Serotypes of *Streptococcus pyogenes* isolated from healthy school children in Kangwon-do. *J Korean Med Science* 9:52-56, 1994