

A군 연쇄구균 무증상 감염자에서 페니실린 투여 후 세균제거 효과에 대한 조사

정 현 주 · 김 선 주

경상대학교 의과대학 임상병리학과교실, 경상대학교 암연구소

〈한글 요약〉

목 적 : A군 연쇄구균 무증상 감염자는 증상은 없지만 A군 연쇄구균이 분리되고 ASO (antistreptolysin O)치가 높은 사람으로서 이들은 류마티스열이나 사구체신염 등 후유증을 일으킬 수 있다. 저자들은 무증상 감염자를 대상으로 경구용 페니실린을 복용하게 하여 이들에게서 페니실린 치료 효과를 조사하였다.

방 법 : 상기도 감염 증상이 없는 건강한 초등 학생들을 대상으로 인두배양과 ASO치를 정량적으로 측정하였다. A군 연쇄구균이 분리되고 ASO치가 400IU/mL 이상인 아동 36명을 대상으로 하여 그 중 22명의 학생은 경구용 페니실린 제제(penicillin V, 500mg, 하루 2회)를 10일간 복용하게 하였고, 14명은 대조군으로 삼고 항생제를 복용하지 않았다. 한달 후 두 그룹 아동에서 동시에 인두배양을 시행하여 A군 연쇄구균 제거율을 비교하고 ASO치를 측정하여 농도 변화를 관찰하였다.

결 과 : 항생제를 복용한 그룹과 복용하지 않은 그룹의 A군 연쇄구균 제거율은 각각 91% (20/22)와 50% (7/14)로서 항생제를 사용한 그룹에서 유의하게 높았다 ($P < 0.05$). 항생제를 사용한 그룹과 복용하지 않은 그룹에서 ASO치가 100IU/mL 이상 상승한 경우는 각각 22% (4/18)와 30% (3/10)이었고, 200IU/mL 이상 감소한 경우는 각각 44.4% (8/18)와 40% (4/10)로서 유의한 차이가 없었다.

결 론 : 무증상 감염자를 대상으로 페니실린을 투여했을 때 인두에서 균이 효과적으로 제거되어 페니실린 치료의 타당성을 확인하였다. 그러나 ASO치 감소는 두 그룹간에 유의한 차이가 없었는데, 이는 ASO의 반감기가 길고 경구용 페니실린의 경우 순응도가 낮기 때문으로 사료된다. 항생제 치료에도 불구하고 ASO치가 상승한 것을 치료 실패로 판정할 때 22%의 치료 실패율을 보였다.

서 론

소아에서 A군 연쇄구균에 의한 인두염은 세균성 상기도 감염증 가장 흔한 질환이며, 또한 속발되는 급성 사구체신염과 급성 류마티스열은 드물지만 중요한 질환이다¹⁻³⁾. A군 연쇄구균 진성 감염자와 보균자를 구분하는 것은 임상적으로 중요하다. 왜냐하면 진성 감염자인 경우는 화농성 혹은

비화농성 후유증의 발생 위험과 다른 사람에게 균을 전파할 위험이 높기 때문에 적절한 항생제 치료가 필요하다¹⁾. 더우기 무증상 감염자인 경우 의료 시설을 이용하지 않기 때문에 진단하기 어렵고 류마티스열 등으로 진행할 수 있지만 이를 예방하기가 쉽지 않다. A군 연쇄구균 감염 진단시 인두배양 검사가 필수적이며, 여기에 antistreptolysin O (ASO)나 antideoxyribonuclease B (ADNase B) 등 항체 검사를 이용할 경우 최근 감염임을 알 수 있다⁴⁻⁷⁾. A군 연쇄구균 감염이나 후유증을 진단하는데 가장 많이 이용되는 혈청검사는 ASO이다.

책임저자: 김선주, 경남 진주시 철암동 92
경상대학교 의과대학 임상병리학과교실
Tel : 0591)750-8239 Fax : 0591)762-2236

ASO는 열과 산소에 약한 용혈소인 streptolysin O에 대한 항체로 A군 연쇄구균 감염, 급성 사구체 신염 및 류마티스열에서 혈청내 역가가 증가되는 특이 항체이다⁸⁻¹¹⁾. ASO 정상치는 소아와 성인을 구분하지 않고 일반적으로 200IU/mL을 사용해왔지만, ASO 정상치는 연령과 지역에 따라 다르며 상기도 감염 증상이 없는 건강한 아동에서도 ASO가 높게 관찰될 수 있다^{8, 12, 13)}. 저자들은 학동기의 ASO 정상 상한치는 누적빈도 80%를 기준으로 충남 499IU/mL, 서울 326IU/mL 그리고 진주 433 IU/mL로 보고하여 성인 기준보다 약 2배 높게 정해야 한다고 보고한 바 있다¹⁴⁾. A군 연쇄구균 감염시 benzathine penicillin 근육 주사나 경구용 penicillin V가 추천되고 있다¹⁵⁾. 이에 저자들은 인두배양에서 A군 연쇄구균이 분리되고 ASO치가 400IU/mL 이상인 경우 무증상 감염으로 간주하고, 이들을 대상으로 경구용 페니실린을 복용케 하고 한달 뒤 인두배양과 혈액채취를 실시하여 A군 연쇄구균 분리율과 ASO치 변화를 살펴보고 무증상 감염자에서 페니실린 치료의 타당성을 조사하였다.

대상 및 방법

1993년 3월 충남의 한 초등학교에서 상기도 감염 증상이 없는 건강한 학생들을 대상으로 인두배양과 혈액 채취를 실시하였다. 완전용혈을 보이는 집락을 취하여 bacitracin 디스크(0.04U)와 라텍스 응집법(A Strep AD, Denka Seiken, Tokyo, Japan)을 이용하여 A군 연쇄구균을 동정하였다. A군 연쇄구균 양성자의 혈청내 ASO치를 라텍스 응집을 원리로 한 비탁법(Behring Nephelometer 100 Analyzer, Behring, Germany)으로 정량적으로 측정하였다. A군 연쇄구균이 분리된 학생중 ASO치가 400IU/mL 이상인 아동 36명을 대상으로 하였다. 저자들은 대상 아동의 부모에게 안내문을 돌려 군배양 결과와 ASO 결과를 설명하고 부모가 항생제 치료를 원하는 경우에 동의서를 받고 항생제 치료를 하였다. 22명의 학생은 경구용 페니실린 제제(penicillin V, 500mg, 하루 2회)를 10일간 복용케 하고, 14명은 대조군으로 삼고 항생제를 투

여하지 않았다. 한달 후 두 그룹 아동에서 인두배양을 시행하여 A군 연쇄구균 제거율을 비교하였고 동시에 혈액을 채취하여 ASO치를 측정하여 그 변화를 관찰하였다.

결 과

항생제를 사용한 그룹과 사용하지 않은 그룹의 A군 연쇄구균 제거율은 각각 22명 중 20명(91%), 14명 중 7명(50%)으로 항생제를 사용한 그룹에서 유의하게 높았다($P < 0.05$, Table 1). 항생제를 복용한 아동 4명과 항생제를 복용하지 않은 아동 4명은 추적관찰시 혈액을 채취하지 못하여 ASO치를 비교하지 못했다. 항생제를 사용한 그룹의 ASO치 변화는 Fig. 1과 같으며 ASO치가 100IU/mL 이상 상승한 경우는 22%(4/18)이었다. 항생제를 사용하지 않은 그룹의 ASO치 변화는 Fig. 2와 같으며 ASO치가 100IU/mL 이상 상승한 경우는 30%(3/10)이었다. ASO치가 상승한 7명 중 두 번째 인두배양에서 A군 연쇄구균이 분리된 아동은 없었다.

Table 1. Eradication Effect of Group A Beta-hemolytic Streptococci(GABHS) with Penicillin Treatment

GABHS	Penicillin treatment		Total
	Yes	No	
Eradicated	20	7	27
Persistent	2	7	9
Total	22	14	36

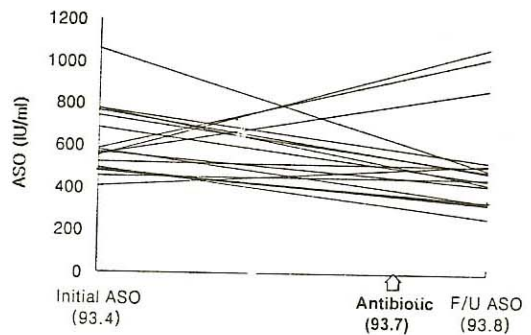


Fig. 1. The change of ASO concentration of children who had prescribed antibiotic.

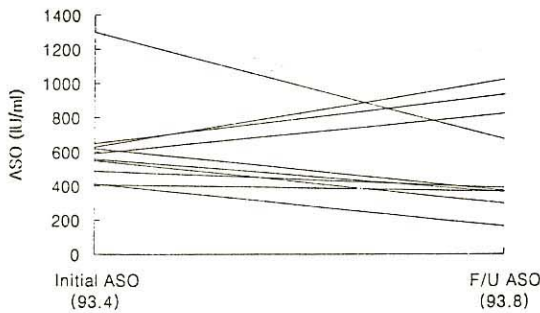


Fig. 2. The change of ASO concentration of children who had not prescribed antibiotic.

반면 ASO치가 200IU/mL 이상 큰 폭으로 감소한 경우는 항생제 사용군이 44%(8/18), 항생제 비사용군이 40%(4/10)로서 유의한 차이가 없었다.

고 찰

A군 연쇄구균 감염에 있어 진성 감염자인 경우는 화농성 및 비화농성 후유증 발생 위험과 다른 사람에게 균을 전파할 위험이 높기 때문에 적절한 항생제 치료가 필요하다^{1, 16}. 더우기 무증상 감염자인 경우 의료 기관을 방문하지 않기 때문에 후유증으로 진행할 수 있으며, 이를 예방하기가 쉽지 않다. 이와 감별해야할 단순 보균자의 정의에 대해 논란이 많이 있었다. 과거에는 A군 연쇄구균이 분리되어도 증상이 없는 경우 보균자로 정의되었으나 Gerber 등은 인두배양에서 A군 연쇄구균만 분리되고 혈청학적 반응이 없는 경우를 단순 보균자로 정의하였다¹⁷. 이런 보균자의 균은 통상적인 항생제 치료로 잘 제거되지 않으며, 항생제 치료후 진성 감염자의 치료실패와 혼동되기 쉽다^{18, 19}. A군 연쇄구균 감염시 치료는 benzathine penicillin G 600,000units(<60 lb) 혹은 1,200,000units(>60 lb) 근육 주사나 경구용 penicillin V 500mg을 하루에 2회 10일간 복용하는 방법이 추천되고 있으며, 페니실린 과민성 반응이 있는 경우에는 경구용 1세대 cephalosporin, erythromycin 혹은 새로운 macrolide를 사용할 수 있다¹⁵. 적절한 항생제 사용후 치료실패율은 benzathine penicillin 근육 주사 투여시에는 5%에서 10% 정도이고, 경구용 항생제 복용시에는 환자의 순응도가 낮아 좀더 높다

고 보고되었다²⁰⁻²². 저자들은 인두배양에서 A군 연쇄구균이 분리되고 ASO치가 400IU/mL인 경우 무증상 감염으로 간주하였다. 본 연구에서 항생제를 복용한 그룹과 복용하지 않은 그룹간의 A군 연쇄구균 제거율은 각각 91%, 50%로서 유의한 차이를 보였다($P<0.05$). 항생제 치료후 3주 내지 8주 뒤에도 인두배양에서 A군 연쇄구균이 계속 남아있는 원인으로는 다른 혈청형의 A군 연쇄구균에 의한 재감염, 환자의 항생제 복용의 낮은 순응도, 정상 인두 상재균의 베타락탐효소 분비에 의한 페니실린의 불활성화 등 여러 가지가 제시되었으나 아직 명확한 원인은 규명되지 않았다^{17, 23-25}. A군 연쇄구균 감염의 치료의 목적은 임상증상을 완화시키고 균을 제거하여 다른 사람에게 균의 전파를 막고 동시에 후유증을 예방하기 위해서이다²⁶. 본 연구에서 무증상 감염자를 대상으로 페니실린을 투여했을 때 인두에서 균은 효과적으로 제거되어 페니실린 치료의 타당성을 확인하였다.

소아과 질환중 세균성 인두염의 가장 중요한 원인인 A군 연쇄구균 감염 진단시 인두배양이 표준 방법이지만 이에 속발되는 후유증인 경우에는 인두염을 앓고 2~3주 후이므로 배양 양성율이 낮아 혈청학적 검사가 더 많이 이용된다^{16, 27-29}. 또한 인두배양에서 A군 연쇄구균이 분리되더라도 단순 보균자인지 진성감염자인지 감별할 수가 없으므로 반드시 혈청학적 검사가 필요하다^{1, 6, 30}. 다양한 혈청학적 검사 중에서 ASO 검사가 시약 및 검사법이 표준화되어 있어 임상적으로 가장 많이 이용되어 왔다. ASO치는 신생아 시기에는 아주 낮고 이후 지속적으로 증가하며, 5세에서 15세에 급격하게 증가하여 성인의 2배에 도달한 뒤 그 이후는 연령에 따라 감소한다⁸. 이와 같이 상기도 감염 증상이 없는 건강한 아동에서도 높은 역가의 ASO가 자주 관찰된다¹³. 따라서 ASO정상치는 연령과 지역에 따라 다르므로 환자의 ASO치를 해석할 때는 이를 고려해야 한다. 본 연구에서는 이 지역의 ASO 정상치를 알지 못한 상태에서, 성인 정상치(200IU/mL)의 2배 이상인 아동을 대상으로 하였다. ASO 측정방법은 정성법, 반정량법 및 정량법이 있으며, 정량적 측정법의 원리는 라텍스에 코팅

된 항원과 혈청내 항체와 결합하여 생기는 응집정도를 산란법이나 비탁법으로 측정하는 것이다. 본 연구에서는 산란법을 이용한 정량적 측정을 하였다. 정량법을 사용하면 반정량법에 비해 ASO 농도를 정확히 측정할 수 있으므로 급성기와 회복기 혈청내 ASO치를 비교하지 않고도 단회의 ASO치만으로도 A군 연쇄구균 감염을 진단하는데 유용하다. A군 연쇄구균은 인두통뿐 아니라, 연조직 동통이나 관절통 등 다양한 임상증상을 보일 수 있기 때문에 학동기 연령의 입원 환자에서 ASO를 선별검사로 사용하면 무증상 감염자를 많이 찾아낼 수 있을 것이다. 무증상 감염자에 대한 항생제 치료를 한 그룹과 치료하지 않은 그룹에서 ASO치가 100IU/mL 이상 상승한 경우는 각각 22%, 30%로 유의한 차이가 없었으며, ASO치가 200IU/mL 이상 큰 폭으로 감소한 경우는 44%, 40%로서 역시 유의한 차이가 없었다. ASO는 감염 후 약 1달 후 최고치에 달하여 6개월 내지 1년에 걸쳐 정상으로 돌아오기 때문에, 1개월후 ASO치를 측정할 본 연구에서는 항생제 투여군과 비투여군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 사료된다. 또 경구용 항생제의 경우 10일 동안이나 복용해야 하기 때문에 근육용 페니실린보다 순응도가 낮은 것도 한 요인이라고 추정할 수 있다. 항생제 치료에도 불구하고 ASO치가 오히려 상승한 경우를 치료실패로 정의하면 페니실린 치료 실패율은 22%로 볼 수 있었다. 본 연구에서는 무증상 감염자를 A군 연쇄구균이 분리되면서 ASO치가 400IU/mL 이상인 아동으로 정의하였으나, 연구자에 따라서는 ASO치를 연속으로 측정하여, ASO치가 처음보다 상승하는 경우로 정의하는 경우도 있다³¹⁾. 무증상 감염자를 어떻게 정의하느냐에 따라 균의 제거율과 ASO치 변화, 혹은 치료 실패율이 다른 결과를 보일 수 있다고 판단된다.

참 고 문 헌

1) Kaplan EL : *The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state : an engima. J Pediatr* 97:337-345, 1980

2) 홍순돈, 차성호, 안창일 : 류마티열 및 류마티성 심염의 임상적 고찰. *소아과* 29:596-603, 1986

3) 차성호, 정상영, 이두봉, 이경수, 이상범, 권태찬, 독고영창, 손창성, 손근찬, 홍영진, 김찬영, 홍창의, 윤용수, 최정연, 김창휘, 김철호, 황태주, 마재숙, 주찬웅, 이규환, 이 항 : 전국13개 종합병원의 10년(1978-1987)간 소아 류마티열 환자의 임상적 고찰. *소아과* 32:1621-1631, 1989

4) Breeze BB : *β -hemolytic streptococcus : Its bacteriologic culture and character. Am J Dis Child* 132:502-508, 1978

5) Kiselica D : *Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis : current clinical concepts. Am Fam Physician* 49:1147-1154, 1994

6) Kaplan EL, Top Jr. FH, 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

7) 차성호 : *Group A beta streptococci에 의한 상기도 감염과 보균자의 재평가-급성 류마티스열과의 관계. 소아과* 35:733-743, 1992

8) 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

9) Stollerman GH, Lewis AJ, Schulz I, Tarata 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

10) Wannamaker LW, Ayoub EM : *Antibody titers in acute rheumatic fever. Circulation* 111:598-614, 1960

11) Ayoub EM, Harden E : *Immune response to streptococcal antigens: diagnostic methods; In Rose NR, de Macario EC, Fahey JL, Freidman H, Penn GM, ed : Manual of Clinical Laboratory Immunology. 4th ed. Washington, D.C. : American Society for Microbiology 1992, p427-434*

12) Klein GC, Baker CN, Jones WL : *"Upper limits of normal" antistreptolysin O and antideoxyribonuclease B titers. Appl Microbiol* 21:999-1001, 1971

- 13) 김선주, 박명희, 김진규, 맹국영 : 충남과 서울 국민학생의 *antistreptolysin O* 치 분포 및 인두배양 결과. 대한임상병리학회지 14:101-108, 1994
- 14) 김선주. 진주 지역 초등학생의 *Antistreptolysin O* 분포 및 정상치. 감염 29:233-238, 1997
- 15) Peter G, ed : *Report of the committee on infectious diseases. 23rd ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics 1994, p.434-436*
- 16) Gerber MA, Randolph MF, Mayo DR : *The group A streptococcal carrier state. A reexamination. Am J Dis Child 142:562-565, 1988*
- 17) Gerber MA : *Treatment failures and carriers : perception or problems ? Pediatr Infect Dis J 13: 576-579, 1994*
- 18) Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe B : *The role of the carrier in treatment failures after therapy for group A streptococci in the upper respiratory tract. J Lab Clin Med 98:326-335, 1981*
- 19) Tanz RR, Shulman ST, Barthel MJ, Willert C, Yogev R : *Penicillin plus rifampin eradicates pharyngeal carriage of group A streptococci. J Pediatr 106:876-880, 1985*
- 20) Shapera RM, Hable KA, Matesen JM : *Erythromycin therapy twice daily for streptococcal pharyngitis: controlled comparison with erythromycin or penicillin phenoxymethyl four times daily or penicillin G benzathine. JAMA 226:531-535, 1973*
- 21) Stillerman M, Isenberg HD, Moody M : *Streptococcal pharyngitis therapy: comparison of cephalexin phenoxymethyl penicillin and ampicillin. Am J Dis Child 123:457-461, 1972*
- 22) Breese BB, Disney FA, Green JL, Talpey WB : *The treatment of beta hemolytic streptococcal pharyngitis : comparison of amoxicillin, erythromycin estolate, and penicillin V. Clin Pediatr 16: 460-463, 1977*
- 23) Smith TD, Huskins C, Kim KS, Kaplan EL : *Efficacy of beta-lactamase-resistant penicillin and influence of penicillin tolerance in eradicating streptococci from the pharynx after failure of penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis. J Pediatr 110:777-782, 1987*
- 24) Roos K, Grahn E, Holm SE : *Evaluation of beta-lactamase activity and microbial interference in treatment failures of acute streptococcal tonsillitis. Scand J Infect Dis 18:313-319, 1986*
- 25) Tanz RR, Shulman ST, Stroka PA, Marubio S : *Lack of influence of beta-lactamase-producing flora on recovery of group A streptococci after treatment of acute pharyngitis. J Pediatr 117:859-863, 1990*
- 26) Klein JO : *Management of streptococcal pharyngitis. Pediatr Infect Dis J 13:572-575, 1994*
- 27) Raz R, Bitnun S : *Dilemmas of streptococcal pharyngitis. Am Fam Physician 35:187-192, 1987*
- 28) 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 28:165-169, 1990*
- 29) Tanz RR, Shulman ST : *Streptococcal pharyngitis: what's new. Postgrad Med 84:203-214, 1988*
- 30) Peter G, Smith AL : *Group A streptococcal infections of the skin and pharynx. N Engl J Med 297:311-317, 1977*
- 31) Kuttner AG, Krumwiede E : *Observation on the epidemiology of streptococcal pharyngitis and the relation of streptococcal carriers to the occurrence of outbreaks. J Clin Invest 23:139-150, 1944*

=Abstract=

Eradication Effect of Penicillin Administration on the Asymptomatic Infections of Group A Streptococci

Hyun-Ju Jung, M.D. and Seon-Ju Kim, M.D.

*Department of Clinical Pathology and Gyeongsang Institute of Cancer Research,
Gyeongsang National University College of Medicine, Chinju, Korea*

Purpose : Asymptomatic infections with positive throat culture for group A beta-hemolytic streptococci(GABHS) and high antistreptolysin O(ASO) concentration may lead to sequelae such as rheumatic fever or acute poststreptococcal glomerulonephritis. Children with asymptomatic infections were treated with oral penicillin V to evaluate the effectiveness of penicillin treatment on the asymptomatic infections.

Methods : Throat culture and ASO concentration analysis were performed against healthy elementary school children. Thirty-six children with positive throat culture for GABHS and ASO concentrations of 400 IU/mL or more were divided into two groups. Twenty-two children were treated with oral penicillin V for 10 days, and the others were not treated. Eradication rate of GABHS and the change of ASO concentration between the two groups were compared after one month later.

Results : Eradication rates of GABHS between treated and untreated children were 91% (20/22) and 50%(7/14) respectively($P<0.05$). Children showing elevation of ASO levels more than 100IU/mL were 22%(4/18) in the treated group and 30%(3/10) in the untreated group, while children showing a decrease of more than 200IU/mL in the ASO level were 44% (8/18) and 40%(4/10) respectively.

Conclusion : We confirmed the validity of penicillin treatment, because when we treated the asymptomatic children with penicillin V, the GABHS was eradicated effectively. But there was no significant difference of decrease in the ASO levels between the two groups due to long half-life of ASO or poor compliance. Treatment failure was 22% in terms of elevated ASO levels after penicillin treatment.

Key Words : Group A streptococci , Asymptomatic infection, ASO, Penicillin V