

도 류마티스열이나 급성사구체신염을 잘 일으키는 혈청형이 비교적 흔하다고 보고[5, 6]되었으나 아직 우리나라를 대표할 수 있는 국가적 역학조사는 이루어진 바 없다. 또한 동일 지역이라도 조사 시기에 따라 혈청형이 달라질 수 있으나[7, 8] 이에 대한 연구도 드물다. M 항원을 조사하기 위해서는 약 80여가지 이상의 다양한 항-M 항체를 보유하고 있어야 하고, 실험동물로부터 항-M 항체 형성이 매우 어려운 경우도 있다. 또 보관하고 있는 항체의 역가가 점차 떨어진다든지 항체의 양이 한정되어 있고 상품화되어 있지 않아 일반적인 실험실에서는 시행하지 못하고 세계에서 몇 군데의 표준 기관에서만 시행하고 있는 실정이다. 이러한 M 항원 검사의 단점을 보완하기 위해 최근 분자생물학적 방법을 많이 이용하고 있다. M 항원을 결정하는 유전자를 *emm*이라고 하는데, *emm*의 아미노기 5'-말단부위 염기서열은 매우 다양하고 M 항원형간에 뚜렷한 차이가 있어[4, 9] M 항원형을 대신하여 *S. pyogenes* 역학조사에 이용할 수 있다.

본 연구에서는 진주지역 네 개 초등학교의 상기도 감염증상이 없는 건강한 초등학생을 대상으로 인두배양을 시행하였다. 분리된 *S. pyogenes*의 역학적 특성을 살펴보기 위해 T 항원형 및 *emm* 유전자형을 조사하여 혈청형 분포를 알아보았다. 저자들은 1995년과 2002년에도 진주지역 초등학생을 대상으로 인두배양을 시행하여 분리한 *S. pyogenes*에 대한 역학적 조사를 시행한 바 있는데, 본 연구에서는 이들 결과가 조사시기에 따라 어떻게 변화했는지 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상 및 *S. pyogenes* 분리

2004년 10월 말에서 12월 초까지 경남 진주지역에 위치한 네 개의 초등학교를 방문하여 상기도 감염 증상(인두통, 두통, 복통 등)이나 징후(고열, 경부 림프선염, 인두발적 등)가 없는 초등학생 2,351명(남자 1,311명, 여자 1,040명)을 대상으로 인두배양을 시행하였다. 문산읍과 금산면에 소재한 문산초등학교와 금산초등학교, 진주시내에 소재한 망경초등학교와 천전초등학교를 대상으로 하였다. 먼저 소독된 면봉으로 양쪽 편도를 세계 문질러 균이 충분히 면봉에 묻어 나오게 하였다. 면봉은 즉시 면양혈액한천배지(BAP, 아산제약, 서울)에 돌려가며 바로고 2시간 이내에 검사 실로 옮겨 백금이로 확산시킨 후 배양기에 넣고 35°C에서 16-18시간 배양하여 BAP에서 완전용혈(β -hemolysis)을 보이는 작고 회백색인 집락을 취하여 bacitracin 디스크(0.04 U)와 라텍스응집법(Seroiden Strepto Kit, Eiken, Tokyo, Japan)으로 동정하였다. *S. pyogenes*로 동정된 328균주(14.0%)는 다음 실험을 위하여 -70°C에 냉동 보관하였다.

2. T 항원형 동정

*S. pyogenes*로 동정된 328균주를 대상으로 슬라이드 응집법을 이용해 T 항원형을 동정하였다. Todd-Hewitt 배지 10 mL에 순수 배양된 *S. pyogenes* 균 집락 1-2개를 접종하여 30°C에서 하룻밤 배양하였다. 1,500 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상정액을 0.5 mL정도 남기고 나머지는 흡인하여 버렸다. 균액을 vortex로 혼합하여 잘 섞은 후 0.5% phenol red 두 방울, 0.2 N NaOH 네 방울과 5% trypsin 두 방울을 떨어뜨렸다. 37°C에서 2시간 동안 반응시켜 T 단백을 추출한 후 항-T 혈청(Sevac, Prague, Czech Republic)과 슬라이드에서 응집 반응시켰다. 항-T 혈청은 먼저 다가(polyvalent) 항체 다섯 종류(T, U, W, X 및 Y)와 응집시킨 뒤, 각 항체에 해당되는 단가(monovalent) 항체(1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 22, 25, 27, 28, 44, B3264 및 Imp.19)로 동정하였다[10].

3. *emm* 유전자 증폭

1) 염색체 DNA 분리 및 *emm* 유전자 증폭

AccuPrep Genomic DNA Extraction kit (Bioneer, 청원, 충북)를 이용하여 Todd-Hewitt 액체배지에서 배양한 균액으로부터 DNA를 분리하였다. AccuPower PCR PreMix kit (Bioneer)와 primer 1쌍을 사용하여 중합효소연쇄반응(PCR)을 시행하였다. Primer의 염기서열은 forward 5'-TAT TCG CTT AGA AAA TTA A-3'와 reverse 5'-GCA AGT TCT TCA GCT TGT TT-3'이다. 각 primer 1 μ L (100 pmol), 분리한 DNA 용액 4 μ L, 증류수 44 μ L를 섞은 후 thermal cycler (GeneAmp PCR Systems, Model 9600, Perkin-Elmer, Welleley, MA, USA)를 이용하여 94°C 1분, 55°C 2분, 72°C 1분 30초 반응을 35회 반복하여 *emm* 유전자를 증폭한 후 전기영동하여 PCR 반응을 확인하였다[11].

2) *emm* 유전자형 결정

AccuPrep PCR Purification kit (Bioneer)를 사용하여 사용설명서의 지시대로 증폭된 유전자를 정제하였다. 염기서열 분석은 (주)마크로젠(서울)에 의뢰하였다. 염기서열은 NCBI (National Center for Biotechnology Information)의 BLAST 프로그램 (<http://ncbi.nlm.nih.gov>)에서 DNA database와 비교하여 상동성이 95% 이상인 경우 그 유전자형으로 결정하였다[11]. 분석한 염기서열의 크기는 약 700-1,000 bp이었다.

4. 통계처리

1995년과 2002년의 T 항원 및 *emm* 유전자형 분포 변화의 비교는 χ^2 -test를 이용해 통계적 유의성을 살펴보고 P값이 0.05 이하인 경우 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

결 과

1. T 항원형 분포

S. pyogenes 328균주의 T 항원형 분포를 살펴보면 T5/27/44가 29.6% (97균주)로 가장 흔하였고 T12가 13.4% (44균주), T6이 10.7% (35균주), T1이 7.6% (25균주), T4가 6.7% (22균주), Imp.19가 5.5% (18균주)를 차지하였다. 동정되지 않는 T nontypeable은 3.4% (11균주)이었으며 나머지 T 항원형(T 2, 3, 5, 8, 11, 13, 22, 25, 28, 44, B3264)은 5% 이하로 드물게 동정되었다. 각 학교별 T 항원형 분포를 살펴보면 시내에 위치한 망경초등학교와 천전초등학교는 T5/27/44가 각각 44.1%와 50.0%를 차지하였다. 읍면지역에 위치한 금산초등학교는 T12가 26.0%로 가장 흔하였으며 문산초등학교는 T 5/27/44, 12, 6, 1이 동일하게 14.7%를 차지하였다(Table 1).

2. emm 유전자형 분포

328균주의 emm 유전자형 조사에서 emm44/61이 29.3% (96균주)로 가장 흔하였고 emm6이 11.6% (38균주), emm1이 9.8% (32균주), emm22가 8.2% (27균주), emm75가 7.9% (26균주)로 그 다음을 차지하였다. 그 밖에도 emm 3, 5, 49, 71, 77 등이 드물게 동정되었다. 각 학교별 emm 유전자형 분포를 살펴보면 문산초등학교는 emm1과 emm5가 각각 20.0%와 17.3%를 차지하였다. 금산초등학교는 emm44/61과 emm22가 각각 19.2%와 14.4%로 가장 흔하였으며 망경초등학교와 천전초등학교는 emm

Table 1. Distribution of T types of Streptococcus pyogenes in 2004

T types	N (%) of isolates	N (%) of isolates in each elementary school			
		Munsan	Gumsan	Manggyeong	Chunjun
5/27/44	97 (29.6)	11 (14.7)	18 (17.3)	49 (44.1)	19 (50.0)
12	44 (13.4)	11 (14.7)	27 (26.0)	6 (5.4)	0 (0)
6	35 (10.7)	11 (14.7)	10 (9.6)	7 (6.3)	7 (18.4)
1	25 (7.6)	11 (14.7)	5 (4.8)	7 (6.3)	2 (5.3)
4	22 (6.7)	3 (4.0)	7 (6.7)	12 (10.8)	0 (0)
Imp.19	18 (5.5)	4 (5.3)	4 (3.9)	10 (9.0)	0 (0)
28	15 (4.6)	7 (9.3)	6 (5.8)	2 (1.8)	0 (0)
25	13 (4.0)	1 (1.3)	8 (7.7)	2 (1.8)	2 (5.3)
11	10 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.8)	4 (3.6)	3 (7.9)
2	9 (2.7)	5 (6.7)	1 (1.0)	2 (1.8)	1 (2.6)
3	9 (2.7)	1 (1.3)	7 (6.7)	1 (0.9)	0 (0)
5	8 (2.4)	5 (6.7)	0 (0)	2 (1.8)	1 (2.6)
B3264	7 (2.1)	1 (1.3)	3 (2.9)	2 (1.8)	1 (2.6)
Others*	5 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.0)	2 (1.8)	1 (2.6)
Nontypeable	11 (3.4)	2 (2.7)	5 (4.8)	3 (2.7)	1 (2.6)
Total	328 (100.0)	75 (100.0)	104 (100.0)	111 (100.0)	38 (100.0)

*Others; T 8, 13, 22, and 44.

44/61이 각각 46.0%와 50.0%로 가장 흔하였다(Table 2).

고 찰

단순 인두염 환자에서 S. pyogenes 배양 양성률이 높아지거나 독성이 높다고 알려진 M1과 M3의 분포가 높아지면 독성속증후군과 급성괴사성근막염 등 침습성 질환의 위험성이 증가할 수 있다[12]. 단순 인두염 환자나 보균자는 독성이 강한 균주를 보유하고 있다가 질환에 감수성이 있는 사람에게 이 균을 전파시켜 치명적인 침습성 감염을 일으킬 수 있다. 따라서 새로운 혈청형의 유행이나 병독력이 강한 균이 출현하는지 보균자에서의 지속적인 역학조사와 감시가 필요하다[2, 13]. 저자들은 2004년 진주지역 네 개 초등학교에서 2,300명 이상의 학생을 대상으로 S. pyogenes의 역학 조사를 하였다. 혈청형 검사로는 T형 분류를 시행하였다. T 항원은 거의 모든 균주가 가지고 있고 안정적이며 항체가 상품화되어 있어 선별검사에 유용하다. 그러나 정확한 형별 구별이 어렵고 병독력과는 무관하며 교차반응이 일어나는 단점이 있다[3, 14]. 본 연구에서는 T5/27/44가 가장 흔하였고 그 다음 T12가 13.4%를 차지하였고 T nontypeable이 3.4%로 적었다. 이는 저자들이 보고한 1995년과 2002년 진주지역의 T 항원 분포와는 유의한 차이가 있었다[15, 16]. 이때는 T12가 각각 44.7%와 33.7%로 가장 흔하였고 T nontypeable이 각각 11.8%와 23.5%이었다(Fig. 1). 이는 T 항원 분포의 실제변화 이외에도 1995년과 2002년에는 사용하지 않았던 항-T 단가항체(8, 14, 22, 25 및 Imp.19)를 본 연구에서는 추가하였기 때문에 T 항원형 동정률이 올라갔다고 설명할 수 있다. 1995년과 2002년에는 동정되지 않았던 T5/27/44가 29.6%로 흔하였고 시내에 위치한 천전초등학교와 망경초등학교의

Table 2. Distribution of emm types of Streptococcus pyogenes in 2004

emm types	N (%) of isolates	N (%) of isolates in each elementary school			
		Munsan	Gumsan	Manggyeong	Chunjun
44/61	96 (29.3)	6 (8.0)	20 (19.2)	51 (46.0)	19 (50.0)
6	38 (11.6)	12 (16.0)	10 (9.6)	7 (6.3)	9 (23.7)
1	32 (9.8)	15 (20.0)	8 (7.7)	7 (6.3)	2 (5.3)
22	27 (8.2)	8 (10.7)	15 (14.4)	3 (2.7)	1 (2.6)
75	26 (7.9)	3 (4.0)	10 (9.6)	11 (9.9)	2 (5.3)
12	21 (6.4)	5 (6.7)	12 (11.5)	4 (3.6)	0 (0)
5	13 (4.0)	13 (17.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
49	13 (4.0)	0 (0)	4 (3.9)	8 (7.2)	1 (2.6)
77	10 (3.0)	3 (4.0)	5 (4.8)	1 (0.9)	1 (2.6)
71	9 (2.7)	0 (0)	5 (4.8)	4 (3.6)	0 (0)
3	8 (2.4)	1 (1.3)	7 (6.7)	0 (0)	0 (0)
Others*	32 (9.8)	9 (12.0)	8 (7.7)	12 (10.8)	3 (7.9)
Nontypeable	3 (0.9)	0 (0)	0 (0)	3 (2.7)	0 (0)
Total	328 (100.0)	75 (100.0)	104 (100.0)	111 (100.0)	38 (100.0)

*Others; emm 4, 9, 11, 18, 24, 28, 50, 57, 74, 78, 86, 94, 110, and 123.

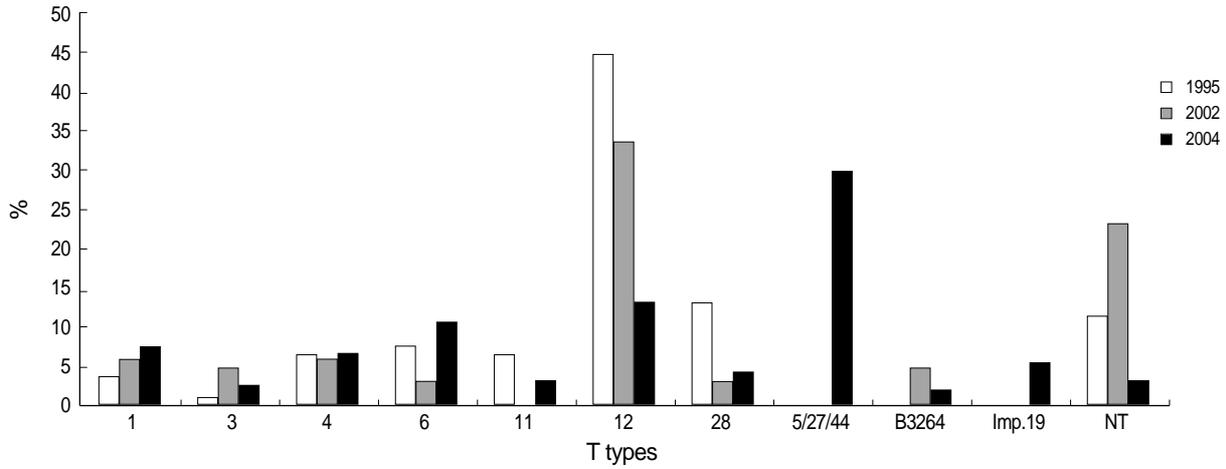


Fig. 1. Change of distribution of T types of *Streptococcus pyogenes* in Jinju between 1995-2004.

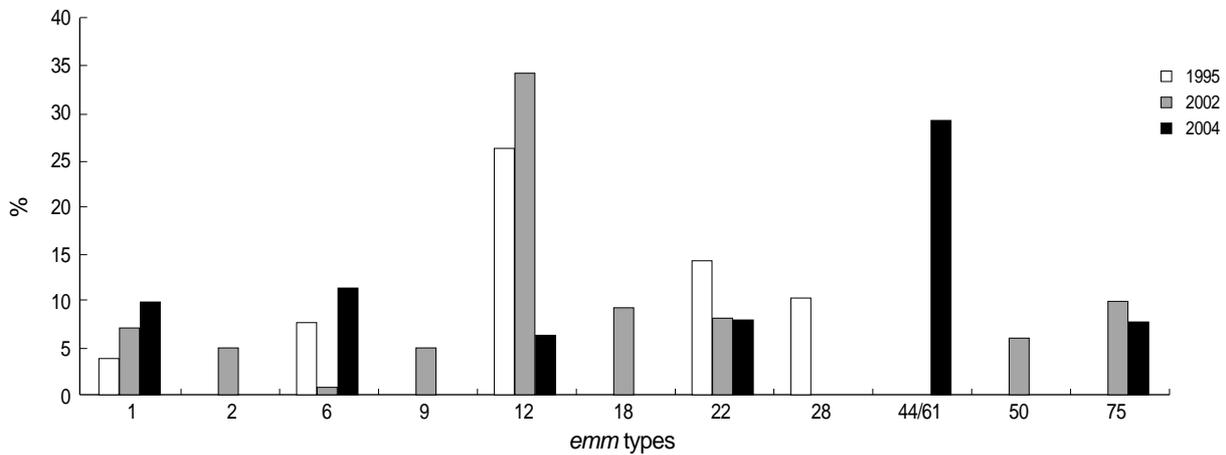


Fig. 2. Change of distribution of emm types of *Streptococcus pyogenes* in Jinju between 1995-2004. M typing instead of emm typing was performed in 1995.

경우 분리된 균주의 50.0%와 44.1%가 T5/27/44이었다. 그러나 읍면에 위치한 초등학교에서는 진주 시내 초등학교와 다른 T 항원형 분포를 보여, 작은 지역내에서도 역학적 분포가 다양하다는 것을 알 수 있었다. 국내 다른 지역 보건조사에서의 T 혈청형을 살펴보면 서울과 충남에서는 T12가 각각 52.4%와 29.3%로 가장 흔한 혈청형이었으며 강원도에서는 T11이 35.1%로 가장 많았다[5]. 차 등[6]은 서울 지역 정상소아 및 인후편도염 환자를 대상으로 하였을 때 T1이 21.7%로 가장 흔하였으며 그 다음 T25, T28 순이었다고 하였다. Kaplan 등[17]은 미국과 태국의 상기도 감염환자에서 분리된 혈청형이 크게 다르다고 하였다. 그 외 여러 연구에서 조사 시기나 지역에 따라 유행하는 균주가 다르다는 것을 보고 하였다[14]. 본 연구에서도 진주 지역의 T 혈청형이 지난 10년 동안 조사 시기에 따라 다른 결과를 보였다. 만약 주기적으로 여러 지역에서 분리된 균에 대해 혈청학적 조사가 이루어진다면 우리나라에서 *S. pyogenes* 균주의 유행양상을 다양하게 파악할 수 있을 것이다.

M 항원은 병원성과 밀접하고, 교차반응이 없는 장점이 있는 반

면 항체가 상품화되어 있지 않고 제조가 매우 어려우며 T nontypeable에 비해 M nontypeable 비율이 높다는 단점이 있다[18]. 태국의 경우 분리된 *S. pyogenes*의 T형 분류는 61.0%, M형 분류는 15.4%에서만 가능하였다[17]. 저자들은 M 항원형 대신 그 코딩 유전자인 emm 유전자형을 조사하였다. emm 유전자형의 장점은 항-M 혈청이 불필요하며 유전자증폭기와 염기서열 분석 시설만 갖추면 쉽게 시행할 수 있다는 것이다[11]. 본 연구에서는 2004년 분리된 총 328주 중 325균주(99.1%)에서 emm 동정이 가능하였다. 3균주를 제외하고 1회에 emm 형별 분류가 가능하여 이 방법이 역학조사에 매우 유용함을 알 수 있었다. 3균주는 2-3회 반복 실험에도 불구하고 emm 유전자가 증폭되지 않거나 염기서열 분석이 제대로 되지 않은 경우이었다. 이들은 새로운 emm 유전자형일 가능성이 있다. emm44/61이 전체 emm형의 29.3%로 가장 흔하였으며 그 다음 emm 6, 1, 22, 75, 12 순으로 흔했다(Table 2). 2002년에 5% 이상 분리되었던 emm 2, 9, 18, 50 등은 2004년에 전혀 분리되지 않았다(Fig. 2). 이전에 비해 emm12는 유의하게 그 빈도가 감소하였다. emm44와 emm61은 동일한

염기서열을 가지고 있으며 M44와 M61은 동일한 혈청형임이 밝혀졌다[19]. Bessen 등[20]은 emm 유전자는 파지에 의해 수평 전달되므로 병독력이 없던 균주가 emm 유전자를 전달받게 되면 병독력이 강한 균주로 변하여 클론화할 수 있다고 하였다. 천전초등학교와 망경초등학교에서 분리된 *S. pyogenes*의 emm44/61형이 전체 emm형의 50.0%와 46.0%를 차지하였으며 emm5는 문산초등학교에서만 동정되어 이들 학교에서 *S. pyogenes*가 클론성으로 전파되었음을 시사하였다. T 항원형과 마찬가지로 emm 유전자형도 진주 지역 내에서는 학교간 차이가 크다는 것을 알 수 있었다. 이를 확인하기 위해서는 pulsed-field gel electrophoresis 등 유전자 분석이 더 필요할 것으로 생각된다. 이와 같은 결과는 지금까지 우리나라에서 보고된 emm형 분포와 크게 달랐다. 진주 지역의 경우 1995년에는 emm12가 26.3%로 가장 흔하였으며 그 다음은 emm22, emm28 순이었다[15]. 2002년에는 emm12가 34.4%로 가장 흔하였으며 emm75, emm18 순으로 흔하였다[16]. 서울 지역의 경우 M1이 가장 흔하였고 M75, M28 순으로 흔하다고 보고되었다[6]. 본 연구에서 emm 유전자형은 매우 다양하게 나왔으며 emm 44/61, 71, 77 등 새로운 유전자형의 출현을 파악하는데 도움이 되었다. Mencarelli 등[21]은 1985년부터 2002년까지 이탈리아에서 *S. pyogenes* 감염환자들을 대상으로 emm 유전자형 분포를 조사하였는데 가장 흔한 유전자형은 emm 1, 4, 12 순이었으며 emm1과 emm12는 이전보다 감소하였으나 emm 3, 6, 22, 28, 77 등은 새롭게 출현하였다고 하였다. 침습성 감염균주와 비침습성 감염균주가 emm 유전자형을 공유하였으나 대부분의 침습성 감염을 일으킨 균주들은 emm 1, 4, 12, 28, 77 유전자형을 가졌으며, 비침습성 감염을 일으킨 균주들은 더 다양한 emm 유전자형을 나타내었다고 보고하였다. 본 연구에서는 침습성이 높다고 알려진 emm1과 emm3은 각각 9.8%와 2.4%이었다.

결론적으로 10년간의 진주지역 *S. pyogenes*의 역학적 변화를 살펴보면 T 항원형 검사와 emm 유전자형 검사법은 매우 유용하였다. 이전에는 없었던 T5/27/44와 emm44/61이 2004년에는 전체의 약 30%로 가장 흔하였으며, T12와 emm12는 이전에 비해 유의하게 감소하였다. 침습성이 높다고 알려진 emm1과 emm3은 각각 9.8%와 2.4%이었다. 동일 지역내에서 조사시기에 따라 T 혈청형 혹은 emm 유전자형 변화가 매우 크다는 것을 확인하였다.

요 약

배경 : *Streptococcus pyogenes*의 역학조사를 위해 T 항원형과 emm 유전자형이 이용된다. 진주에서 10년 동안 3회에 걸쳐 대규모 인두배양을 시행하여 *S. pyogenes*의 역학적 특성을 살펴보았다.

방법 : 2004년 경남 진주지역 초등학교에서 분리된 *S. pyogenes* 328균주를 대상으로 슬라이드 응집법으로 T항원형 검사를 시행하

였고, 유전자 증폭 및 염기서열 분석법으로 emm 유전자형을 조사하였다. 동정된 T 항원형과 emm 유전자형 분포를 이전 결과와 비교하였다.

결과 : *S. pyogenes* 328균주의 T 항원형 분포를 살펴보면 T5/27/44가 29.6%로 가장 흔하였고 T12와 T6이 각각 13.4%와 10.7%이었다. 동정되지 않는 T nontypeable이 3.4%이었다. emm 유전자형 조사에서는 emm44/61이 29.3%로 가장 흔하였고 emm6과 emm1이 각각 11.6%와 9.8%로 그 다음을 차지하였다.

결론 : 2004년에는 이전에는 없던 T5/27/44, emm44/61이 약 30%로서 가장 흔하였으며 T12, emm12는 이전에 비해 유의하게 감소하였다. 진주 지역에서 조사시기에 따라 *S. pyogenes* 역학적 변화가 매우 크다는 것을 확인하였다.

참고문헌

- Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J Infect Dis* 1992;166:374-82.
- Inagaki Y, Konda T, Murayama S, Yamai S, Matsushima A, Gyobu Y, et al. Serotyping of *Streptococcus pyogenes* isolated from common and severe invasive infections in Japan, 1990-5: implication of the T3 serotype strain-expansion in TSLs. *Epidemiol Infect* 1997;119:41-8.
- Ivarsson R and Christensen P. T-typing of group A streptococci from clinical specimens: restriction of the number if implied M types in each T-pattern by tests for opacity factor and nicotinamide adenine dinucleotide glycohydrolase. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1977;85:235-7.
- Caparon M and Scott J. Identification of a gene that regulates expression of M protein, the major virulence determinant of group A streptococci. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:8677-81.
- Kim SJ, Kim EC, Cha SH, Kaplan EL. Comparison of M-serotypes of *Streptococcus pyogenes* isolated from healthy elementary school children in two rural areas. *J Korean Med Sci* 1996;11:133-6.
- Cha SH, Park YH, Suh JT, Johnson D. Serotyping of group A streptococci isolated from healthy school children and patients with pharyngotonsillitis. *Korean J Infect Dis* 1998;30:19-23. (차성호, 박용호, 서진태. Johnson D. 1996년도 인두편도염 환아와 정상소아에서 분리된 A군 연쇄구균의 혈청학적 분류에 관한 연구. *감염* 1998;30:19-23.)
- Prakash K and Lakshmy A. Streptococcal throat carriage in school children with special reference to seasonal incidence. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992;23:705-10.
- Lee KY. Seasonal incidence of streptococcal carriers in school children in Korea and its relationship with streptococcal diseases. *Yonsei J Med Sci* 1974;7:126-38. (이기영. 한국인 학동의 용연균 보균상태와 용

- 연균성 질환의 계절별 발생빈도에 관한 연구. 연세의대논문집 1974;7:126-38.)
9. Whatmore AM, Kapur V, Musser JM, Kehoe MA. Molecular population genetic analysis of the *emm* subdivision of group A streptococcal *emm*-like genes: horizontal gene transfer and restricted variation among *emm* genes. *Mol Microbiol* 1995;15:1039-48.
 10. Kaplan EL. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma. *J Pediatr* 1980;97:337-45.
 11. Beall B, Facklam R, Thompson T. Sequencing *emm*-specific PCR products for routine and accurate typing of group A streptococci. *J Clin Microbiol* 1996;34: 953-8.
 12. Kiska DL, Thiede B, Caracciolo J, Jordan M, Johnson D, Kaplan EL, et al. Invasive group A streptococcal infections in North Carolina: epidemiology, clinical features, and genetic and serotype analysis of causative organisms. *J Infect Dis* 1997;176:992-1000.
 13. Colman G, Tanna A, Efstratiou A, Gaworzewska ET. The serotypes of *Streptococcus pyogenes* present in Britain during 1980-1990 and their association with disease. *J Med Microbiol* 1993;39:165-78.
 14. Parker MT. International survey of the distribution of serotypes of *Streptococcus pyogenes* (group A streptococci). *Bull World Health Organ* 1967;37:513-27.
 15. Kim SJ, Maeng KY, Lee HI, Cho YK, Yun HS. Bacteriological survey of beta-hemolytic streptococci from the throats of elementary school children in Jinju. *Korean J Pediatr* 1996;39:238-45. (김선주, 맹국영, 이향임, 조윤경, 윤희상. 진주지방 국민학생 인두에서 베타용혈성 연쇄구균 분리. *소아과* 1996;39:238-45.)
 16. Kim SJ. Epidemiological surveillance of group A streptococci isolated from school children using *emm* genotyping. *Korean J Lab Med* 2002;22:417-23. (김선주. *emm* 유전자형을 이용한 초등학생에서 분리된 A군 연쇄구균의 역학조사. *대한진단검사의학회지* 2002;22:417-23.)
 17. Kaplan EL, Johnson DR, Nanthapisud P, Sirilertpanrana S, Chumdermpadetsuk S. A comparison of group A streptococcal serotypes isolated from the upper respiratory tract in the USA and Thailand: implications. *Bull World Health Organ* 1992;70:433-7.
 18. Maxted WR, Widdowson JP, Fraser CA, Ball LC, Bassett DC. The use of the serum opacity reaction in the typing of group A streptococci. *J Med Microbiol* 1973;6:83-90.
 19. Dicuonzo G, Gherardi G, Lorino G, Angeletti S, De Cesaris M, Fiscarelli E, et al. Group A streptococcal genotypes from pediatric throat isolates in Rome, Italy. *J Clin Microbiol* 2001;39:1687-90.
 20. Bessen DE, Carapetis JR, Beall B, Kats R, Hibble M, Currie BJ, et al. Contrasting molecular epidemiology of group A streptococci causing tropical and nontropical infections of the skin and throat. *J Infect Dis* 2000;182:1109-16.
 21. Mencarelli M, Corbisiero R, Padula MG, Galgani I, Stolzoli L, Cellesi C. Group A streptococcal infections: trend and strain *emm* typing in an area of central Italy, 1985-2002. *Epidemiol Infect* 2005;133:1107-11.