

A군 연쇄구균 인두염의 임상양상과 두 가지 신속항원검사의 유용성 비교

Clinical Manifestations of Group A Streptococcal Pharyngitis and Comparison of Usefulness of Two Rapid Streptococcal Antigen Tests

김인옥¹ · 양무열¹ · 정혜령¹ · 강은경¹ · 허희진²

In Uk Kim, M.D.¹, Mu Yul Yang, M.D.¹, Hye Ryung Jung, M.D.¹, Eun Kyeong Kang, M.D.¹, Hee Jin Huh, M.D.²

동국대학교 일산병원 소아청소년과¹ · 진단검사의학과²

Departments of Pediatrics¹ and Laboratory Medicine², Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Background: Throat culture is the golden standard for diagnosis of group A streptococcal (GAS) pharyngitis. However, because it is a time-consuming procedure, antibiotics are often empirically administered. Rapid antigen tests (RATs) can detect bacterial infections within 15 minutes, thus helping to reduce unnecessary administration of antibiotics.

Methods: In total, 108 patients, between 3 and 17 yr of age, who visited our hospital from August 2011 to July 2012, were tested for suspected acute pharyngitis with two RATs—SD Bioline Strep A (SD, Korea) and BinaxNOW Strep A (Binax, Inc., USA)—as well as throat culture. We compared the sensitivity, specificity, and consistency of the two RATs and assessed the clinical manifestations of GAS pharyngitis.

Results: Of the 108 patients, 15 were confirmed to have GAS pharyngitis by throat culture. The SD test showed a sensitivity of 93.3% and a specificity of 97.8%; the positive and negative predictive values were 87.5% and 98.9%, respectively. The Binax test showed a sensitivity of 86.7% and a specificity of 100%; the positive and negative predictive values were 100% and 97.9%, respectively. The Kappa values for conformity degree were high, 0.887 and 0.918 in the SD and the Binax tests, respectively ($P=0.00$). Clinical manifestation assessment of GAS pharyngitis indicated that scarlatiniform rash and strawberry tongue were significantly associated signs ($P<0.05$).

Conclusions: GAS pharyngitis diagnosis based on clinical manifestations alone has practical limitations. The two RATs are useful as substitutes for throat culture and their frequent use in clinical settings is advisable.

Key Words: Streptococcus group A, Pharyngitis, Rapid antigen test

서론

급성 인두염은 소아가 의료기관을 방문하게 되는 가장 흔한 질병 중 하나이다. 급성 인두염의 원인은 대부분 바이러스 감염이지

Corresponding author: Eun Kyeong Kang

Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea

Tel: +82-31-961-7183, Fax: +82-31-961-7188, E-mail: silbear@hanmail.net

Received: May 29, 2015

Revision received: August 13, 2015

Accepted: August 14, 2015

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2016, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

만 전체의 30%는 세균성 감염이고 세균성 감염 중 A군 연쇄구균 감염이 가장 흔한 원인이다[1]. A군 연쇄구균에 의한 급성 인두염은 급성 류마티스열 및 급성 사구체신염의 합병증을 초래할 수 있고, 감수성이 있는 사람에게 전염될 수 있기 때문에 빠른 진단과 적절한 항생제 치료가 중요하다[2-4]. 하지만 증상과 진찰 소견만으로 세균 감염과 바이러스 감염을 구별하는 것은 매우 어렵다. 증상과 진찰 소견만으로 세균성 감염을 진단하는 경우 부정확할 수 있으며, 다수의 경험이 있는 의사라도 증상과 진찰 소견만으로 세균성 감염을 정확하게 진단할 수 있는 가능성은 80% 미만이라는 보고가 있다[5, 6].

A군 연쇄구균 인두염을 진단하는 가장 좋은 방법은 인두배양검사이지만 시간이 오래 소요되는 단점이 있어 실제 배양검사 결과 없이 경험적 항생제를 투여하는 경우가 많다. 최근에는 신속항원 검사법이 개발됨에 따라 총 15분 만에 세균 감염 여부를 판단하는

데 많은 도움이 되고 있다. 미국 소아과학회(American Academy of Pediatrics)에서는 세균성 인두염 진단 시 신속항원검사를 먼저 시행하여 음성인 경우에 인두배양검사를 시행하도록 권장하고 있다[7]. 국내의 연구에 의하면, 급성 인두염이 있는 경우 신속항원검사를 먼저 시행 후 검사결과가 양성이면 항생제를 투여하고 음성이면 배양검사를 시행해야 하며 배양검사 결과가 나올 때까지 항생제 투여를 보류하는 것을 권하고 있다[5, 8]. 우리나라에서는 개인 의원에서 세균배양검사나 신속항원검사를 일상적으로 시행하지 않고 있고 이에 따라 항생제 남용이 발생하고 있으며 특히 우리나라의 항생제 남용은 심각한 수준으로 이로 인해 항생제 내성률이 매우 높은 수준으로 보고되고 있다[9].

이에 저자들은 A군 연쇄구균 인두염의 임상양상을 조사하고, 임상양상과 인두배양검사상 A군 연쇄구균 인두염으로 진단된 환자를 기준으로 현재 임상에서 사용하고 있는 두 가지의 신속항원 검사법의 민감도, 특이도와 일치도를 평가하기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2011년 8월부터 2012년 7월까지 동국대학교 일산병원 소아청소년과에 방문한 환자 중 발열과 인두발적 또는 편도비대가 있어 급성 인두염이 의심되는 환자를 대상으로 하였다. 외래 및 입원 환자 중 만 3세 이상, 17세 이하를 실험군으로 정하였고 108명이 포함되었으며, 현재 검사 중인 신속항원검사법 단독으로만 검사된 환자들은 본 연구에서 제외하였다.

검사를 시행하기 전에, 두 가지 신속항원검사법과 인두배양검사를 비교하는 연구로서 3개의 면봉을 이용하나 총 2회로 검사하는 것에 동의를 받았다. 멸균된 3개의 면봉으로 편도와 인두를 정확하게 문지르고 2개는 신속항원검사법에 사용하고 1개는 인두배양 검사에 사용하였다. 신속항원검사법은 상품화된 SD Bioline Strep A (SD, Yongin, Korea)와 BinaxNOW Strep A (Binax, Inc., Portland, USA)를 이용하였다. 인두배양검사 결과와 임상양상과의 연관성을 평가하고, 인두배양검사를 통해 진단된 A군 연쇄구균 인두염 환자를 기준으로 민감도, 특이도와 일치도를 구하였다.

인두배양검사는 A군 연쇄구균만을 시행하였고 다른 세균에 대한 배양은 시행하지 않았으며, 한천배지에 백금이를 이용하여 도말하고 반정량법으로 측정하였다. 1차 분획 이하인 경우 no growth or rare, 2차 분획인 경우 moderate, 3차 분획 이상인 경우 many로 구분하고 moderate 이상일 때를 A군 연쇄구균 배양 양성 기준으로 설정하였다[10].

SD Bioline Strep A 검사방법은 시약을 넣은 용기에 채취한 면봉을 넣고 5-10회 회전시킨 후 1분간 유지하고 면봉을 빼낸 후 strip

을 넣고 5-10분 후 결과를 판독하며, 검체를 채취하고 준비하는 시간을 포함하여 총 15분 안에 결과를 확인할 수 있다. BinaxNOW Strep A 검사방법은 검사 봉투를 열어 채취한 면봉을 넣고 시약을 떨어뜨린다. 면봉을 3회 회전시킨 후 1분간 유지하고 봉투를 닫은 후 5분 후 결과를 판독하며 총 10분 안에 결과를 확인할 수 있다.

통계처리는 SPSS software version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다. 두 신속항원검사와 인두배양검사 결과 간의 비교에서 Pearson 카이제곱 검정을 이용하였고, 기대빈도가 5 미만인 경우는 Fisher's exact test를 이용하였으며, P 값이 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다. 일치도 평가에는 Kappa값을 이용하였고 그 값은 $\kappa < 0.20$: poor; $0.20 \leq \kappa < 0.40$: fair; $0.40 \leq \kappa < 0.60$: moderate; $0.60 \leq \kappa < 0.80$: good; $\kappa \geq 0.80$: very good으로 해석하였다. 각각의 증상 및 징후들과 인두배양검사 결과 간의 비교에서는 Pearson 카이제곱 검정을 이용하였고, 기대빈도가 5 미만인 경우는 Fisher's exact test를 이용하였다.

결 과

A군 연쇄구균 인두염으로 진단된 환자는 연령별로 3-6세가 11예(73.3%), 7-10세가 4예(26.7%), 10세 이상은 없었다. 임상 증상 및 징후는 발열 15예(100%), 성홍열양 피부발진 12예(80.0%), 인후통 11예(73.3%), 딸기모양의 혀 8예(53.3%), 인두의 삼출 및 연구개의 점상 출혈 8예(53.3%), 경부 림프절 종대 7예(46.7%), 구토 3예(20.0%), 복통 2예(13.3%), 두통 0예로 나타났으며 이 중 특징적인 성홍열양 피부발진과 발열이 동반되고 인두배양검사서 A군 연쇄구균 양성으로 확인되어 성홍열로 진단된 환자는 12예(80.0%)였다. A군 연쇄구균 인두염의 진단 유무 사이에 발열, 경부 림프절 종대, 구토, 두통, 복통, 인두의 삼출 및 연구개의 점상 출혈이 있는 환자수는 통계학적으로 유의한 차이가 없었고($P > 0.05$), 성홍열양

Table 1. Symptoms and signs of acute pharyngitis

Symptoms and signs	Throat culture for group A streptococcus		
	Positive group No. (%)	Negative group No. (%)	P value
Fever*	15 (100)	91 (97.8)	0.740
Scarlatiniform rash	12 (80)	14 (14.6)	0.000
Sore throat	11 (73.3)	35 (37.6)	0.010
Strawberry tongue	8 (53.3)	11 (11.8)	0.001
Palatine petechiae or pharyngotonsillar exudate	8 (53.3)	26 (28.0)	0.051
Cervical lymph node enlargement	7 (46.7)	23 (24.7)	0.077
Vomiting	3 (20)	16 (17.2)	0.516
Abdominal pain	2 (13.3)	18 (19.4)	0.444
Headache	0 (0)	6 (6.5)	0.398

*Body temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$.

Table 2. Comparison of rapid antigen detection test results based on the number of colonies of group A streptococcus in throat culture

Number of colonies	Number of children	Positive cases of SD Bioline Strep A	Positive cases of BinaxNOW Strep A
No growth or rare	93	2	0
Moderate	11	10	9
Many	4	4	4
Total	108	16	13

피부발진, 인후통, 딸기모양의 혀를 나타낸 환자수는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P<0.05$) (Table 1).

108예의 검체 중 15예(13.9%)에서 인두배양검사상 A군 연쇄구균이 배양되었다. 집락수 moderate는 11예(73.3%), many는 4예(26.7%)로 배양되었다(Table 2).

SD Bioline Strep A 검사는 민감도 93.3%, 특이도 97.8%를 보였으며 양성 예측률과 음성 예측률은 87.5%와 98.9%로 나타났다. BinaxNOW Strep A 검사는 민감도 86.7%, 특이도 100%를 보였으며 양성 예측률과 음성 예측률은 100%와 97.9%로 나타났다. SD Bioline Strep A와 BinaxNOW Strep A의 Kappa값은 각각 0.887과 0.918로 일치도가 높으며, Fisher's exact test로 검정한 P 값은 $P<0.05$ 에서 통계적으로 유의한데 모두 0.00으로 확인되었다(Table 3).

고 찰

급성 인두염의 주원인은 바이러스이지만, 임상이가 증상과 진찰 소견만으로 세균 감염과 구분하는 것은 어려우므로 항생제를 과잉 처방하게 되는 경우가 많다. 급성 인두염으로 일으키는 바이러스로는 adenovirus가 가장 흔하고, 세균성 원인으로는 A군 연쇄구균이 가장 흔하다.

A군 연쇄구균 인두염의 가장 이상적인 검사는 인두배양검사이거나 결과가 나오기까지 1-3일의 시간이 소요되고, 검사실이 없는 개인 의원에서는 실행하지 못하고 있는 실정이다. 따라서 급성 인두염의 치료로 경험적 항생제를 투여하는 경우가 많은데, 이에 찬반론이 있다. 반대하는 이론적 근거는 A군 연쇄구균이 증명되기까지 2-3일을 기다렸다가 항생제를 투여하더라도 사구체 신염이나 급성 류마티스열 등의 비화농성 합병증이 증가하지 않고[11, 12], 부비동염, 중이염, 유양돌기염, 경부 임파선염, 편도 주위 및 후인두농양, 폐렴 등의 화농성 합병증의 발생 위험 역시 더 증가하지 않으므로[13, 14], 검사 없이 항생제를 투여함으로써 항생제 남용이나 내성균 출현을 조장할 우려가 크다는 점이다. 반면에 찬성하는 이론적 근거는 개인 의원에서 인두배양검사를 시행하기는 현실적으로 쉽지 않고, 항생제를 초기에 투여함으로써 균의 전파 위험을 줄이고 임상 증상을 빨리 호전시켜 삶의 질을 높일 수 있다는 것을

Table 3. Statistical results of two rapid streptococcal antigen tests

	SD Bioline Strep A	BinaxNOW Strep A
Sensitivity	93.3%	86.7%
Specificity	97.8%	100%
Positive predictive values	87.5%	100%
Negative predictive values	98.9%	97.9%
P value	0.00	0.00
Kappa	0.887	0.918

들 수 있다[15, 16]. 현재 국내에서는 미국과는 달리, 급성 인두염에서 신속항원검사나 배양검사 결과가 없어도 항생제를 처방할 수 있고, A군 연쇄구균 인두염을 치료하지 않았을 때 따르는 위험을 줄이기 위해 거의 모든 급성 인두염 환자에서 항생제를 처방하는 경향이 있다. 그래서 신속항원검사법의 유용성을 증명하고 보편화할 수 있다면 급성 인두염에서의 항생제 사용을 줄이는 데 도움이 될 수 있겠다.

본 연구에서 조사한 두 종류의 신속항원검사 모두 인두배양검사와의 비교에서 민감도, 특이도와 일치도가 높았다. 다른 종류의 신속항원검사의 유용성에 대한 국내외 여러 연구도 보고되었는데, BD LINK2 (Becton, Dickinson & Company, New Jersey, USA) [17], QuickVue In-Line (Quidel Corporation, San Diego, USA) [17, 18], Testpack+plus strep A Kit (Abbott Laboratories, Illinois, USA) [8], Diaquick Strep. A Test (Dialab GmbH, Vienna, Austria) [19] 등 상용화된 어느 방법이나 유용한 것으로 나타났다. 현재 A군 연쇄구균 신속항원검사의 국내 보험급여는 급성 인두염의 증상과 진찰 소견을 만족하는 3-13세의 소아에서 인정되므로 적극적으로 사용할 수 있겠다.

급성 인두염의 원인 균 중 A군 연쇄구균 감염이 차지하는 비율이 15-30% 범위에서 보고되고 있는데 본 연구에서는 13.9%로 약간 낮았다. 그 이유로는 타 병원에서 이미 항생제를 처방받아 복용 중인 환자들이 배제되지 않아 실제 감염이 있었으나 인두배양검사에서 확인되지 않았을 가능성이 있다.

A군 연쇄구균 인두염은 바이러스 감염에 의한 것보다 증상이 빠르게 시작되고, 기침이나 콧물 등의 감기 증상은 없는 경우가 많다. 흔히 알려진 A군 연쇄구균 인두염의 증상 중 구토, 복통과 두통은 본 연구에서 배양양성인 군과 배양음성인 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 이는 A군 연쇄구균 배양양성인 환자의 연령이 3-6세(73.3%)인 비율이 커 큰 소아에 비해 상대적으로 증상 표현이 불확실한 것을 그 이유로 추정해 볼 수 있다.

A군 연쇄구균 인두염의 진찰 소견으로 인두 발적 외에 편도 삼출물과 연구개 점상 출혈이 동반되는 경우가 많다고 알려져 있다 [5, 20]. 그래서 편도 삼출물이 동반되면 세균성 인두염으로 진단하는 경향이 있다. 하지만 광범위하게 항생제를 사용하기 시작한 이

후로는 삼출성 인두염의 주원인이 더 이상 A군 연쇄구균은 아니라는 연구가 있으며[21], 다른 연구에서도 급성 삼출성 인두염의 원인으로 A군 연쇄구균 감염이 단지 12%였고 아데노바이러스를 포함한 바이러스 감염이 원인인 경우가 더 많았다[22]. 본 연구에서도 A군 연쇄구균 인두염 군에서 편도 삼출물이 있는 비율이 배양 음성인 군에 비해 더 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. A군 연쇄구균 인두염과 성홍열양 피부발진과 딸기모양의 혀는 유의한 결과를 보였는데 이는 다른 연구 결과와도 일치한다[17, 18].

결론적으로 상용화된 A군 연쇄구균 인두염 신속항원검사는 배양검사와의 일치도가 높은 유용한 검사이고, 임상양상만으로 A군 연쇄구균 감염 여부를 구분하는 것은 어렵다. 또한 신속항원검사는 급성 인두염 환자의 치료에 있어 항생제의 사용 여부를 초기에 결정하여, 항생제의 오남용을 감소시키는 데 도움이 되겠다. 이에 저자들은 급성 인두염을 자주 접하는 진료의사들이 A군 연쇄구균 인두염 신속항원검사의 효용성을 인식하고 적극적으로 활용하는 것이 필요하다고 생각된다.

요 약

배경: A군 연쇄구균에 의한 인두염을 진단하는 가장 좋은 방법은 인두배양검사이나 많은 시간이 소요되어, 경험적으로 항생제를 투여하는 경우가 상당수이다. 신속항원검사는 총 15분만에 세균 감염 여부를 확인할 수 있어 불필요한 항생제 사용을 줄이는 데 도움이 된다.

방법: 2011년 8월부터 2012년 7월까지 급성 인두염이 의심되는 3세 이상, 17세 이하의 환자 중 108명에서 두 가지 신속항원검사로 SD Bioline Strep A (SD, Korea), BinaxNOW Strep A (Binax, Inc., USA)와 인두배양검사를 시행하여 그 결과를 비교하였고, A군 연쇄구균 인두염의 임상양상에 대해 평가하였다.

결과: 108명의 환자 중 15명에서 인두배양검사 상 A군 연쇄구균 양성으로 확인되었다. SD Bioline Strep A 검사는 민감도 93.3%, 특이도 97.8%를 보였으며 양성 예측도와 음성 예측도는 87.5%와 98.9%였다. BinaxNOW Strep A 검사는 민감도 86.7%, 특이도 100%를 보였으며 양성 예측도와 음성 예측도는 100%와 97.9%였다. 일치도를 보는 Kappa값은 SD Bioline Strep A와 BinaxNOW Strep A 검사에서 각각 0.887과 0.918으로 높았다($P=0.00$). A군 연쇄구균 인두염의 임상양상 평가에서는 성홍열양 피부발진과 딸기모양의 혀만 유의하였다($P<0.05$).

결론: A군 연쇄구균 인두염의 진단에서 임상양상만으로는 한계가 있으며, 두 신속항원검사법 모두 인두배양검사를 대체할 수 있는 유용한 검사로 적극적인 활용이 권장된다.

REFERENCES

1. Dimatteo LA, Lowenstein SR, Brimhall B, Reiquam W, Gonzales R. The relationship between the clinical features of pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen test: evidence of spectrum bias. *Ann Emerg Med* 2001;38:648-52.
2. Nelson JD. The effect of penicillin therapy on the symptoms and signs of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:10-3.
3. Kelly MT, Smith JA, Jaffer S, Pearce L, Clarke A. Outpatient evaluation of a rapid, direct test for detection of group A streptococci in throat swabs. *Am J Clin Pathol* 1987;87:522-5.
4. Redd SC, Facklam RR, Collin S, Cohen ML. Rapid group A streptococcal antigen detection kit: effect on antimicrobial therapy for acute pharyngitis. *Pediatrics* 1988;82:576-81.
5. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.
6. Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1977;131:514-7.
7. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009:619.
8. Shin YJ, Jang SH, Dong ES, Ahn YM, Ku MS. Clinical manifestations of group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis and usefulness of rapid antigen test. *Korean J Pediatr* 2001;44:732-41.
9. Kim JM. National survey on the current status of antibiotic use in Korea and a proposition on the appropriate use of antibiotics. *J Korean Soc Chemother* 1999;17:259-61.
10. Garcia LS, ed. *Clinical microbiology procedures handbook*. 3rd ed. ASM press: American Society of Microbiology, 2010;3.11.2.9-11.
11. Swartz B, Marcy M, Phillips WR, Gerber MA, Dowell SF. Pharyngitis—principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101:171-4.
12. Kaplan EL, Johnson DR, Del Rosario MC, Horn DL. Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1069-72.
13. Jersild T. Penicillin therapy in scarlet fever and complicating otitis. *Lancet* 1948;1:671-3.
14. Gerber MA and Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:571-80.

15. Mayes T and Pichichero ME. Are follow-up throat cultures necessary when rapid antigen detection tests are negative for group A streptococci? *Clin pediatr (Phila)* 2001;40:191-5.
16. Bisno AL, Peter GS, Kaplan EL. Diagnosis of strep throat in adults: are clinical criteria really good enough? *Clin Infect Dis* 2002;35:126-9.
17. Song SK, Hong MA, Oh KC, Ahn SI, Tae MH, Shin HJ, et al. Comparison of two rapid antigen detection tests for diagnosis of group A streptococcal pharyngotonsillitis. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:973-9.
18. Lim KH, Choi WJ, Kim MJ, Kim YH, Jung JA, Yang S, et al. Utility of streptococcal rapid antigen detection test in children with acute pharyngitis. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2006;16:57-65.
19. Al-Najjar FY and Uduman SA. Clinical utility of a new rapid test for the detection of group A streptococcus and discriminate use of antibiotics for bacterial pharyngitis in an outpatient setting. *Int J Infect Dis* 2008;12:308-11.
20. Gerber MA. Diagnosis and treatment of pharyngitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:729-47.
21. Hsieh TH, Chen PY, Huang FL, Wang JD, Wang LC, Lin HK, et al. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:328-32.
22. Putto A. Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal? *Pediatrics* 1987;80:6-12.