



Original Article

2002~2016년도 제주도 소아의 성홍열 발생의 시계열분석

신인혜¹, 배종면¹, ✉

¹제주도 감염병관리지원단

Time series analysis for incidence of scarlet fever in children in Jeju Province, Korea, 2002~2016 by In-Hye Shin¹, Jong-Myon Bae¹ (¹Jeju Center for Infectious Diseases Control and Prevention, 102 Jejudaehak-ro, Jeju-Si, Jeju Province, Republic of Korea)

Abstract The Korea Centers for Diseases Control and Prevention interpreted that recent outbreaks of scarlet fever in Korea since 2011 was resulted from the expansion of scarlet fever notification criteria. To suggest a relevant hypothesis regarding this emerging outbreak, a time series analysis (TSA) of scarlet fever incidence between 2002 and 2016 was conducted. The raw data was the nationwide insurance claims database administered by the Korean National Health Insurance Service. The inclusion criteria were children aged ≤ 14 years residing in Jeju Province, Korea who received any form of healthcare for scarlet fever from 2002 to 2016. The season was defined as winter (December, January, February; Q1), spring (March, April, May; Q2), summer (June, July, August; Q3), and autumn (September, October, November; Q4). There were seasonal variations with showing peak season on Q1 and Q3. And three phases as 2002 Q2~2005 Q2, 2005 Q2~2009 Q4, and 2010 Q1~2016 Q4 were found between 2002 and 2016. The results from TSA suggested that the recent outbreak of scarlet fever among children in Jeju Province might be a phenomenon from 'unknown birth-related environmental factors' changed after 2010.

Key words: Streptococcus pyogenes, Exotoxins, Scarlet fever, Interrupted time series analysis

서 론

발열외독소(pyrogenic exotoxin)을 생성하는 group A streptococcus (GAS) 감염에 의해 생기는 성홍열 (scarlet fever)¹⁾은 2011년 홍콩과 중국 본토에서,²⁻⁵⁾ 2014~2016년 영국^{6,7)}에서 돌발적인 유행을 보였다. 그러나 이러한 성홍열의 돌발적 유행에 대하여 정확한 이유는 분명히 밝혀지지 않았다.^{1,3)}

한국 또한 2011년 이후 발생 보고가 증가하였는데, 이에 대하여 질병관리본부는 2012년 9월부터 성홍열의 신고범위를

환자뿐만 아니라 의사환자로 확대하면서 신고건수가 크게 증가한 것이라고 발표하였다.⁸⁾ 그 근거로 건강보험 청구건수로 볼 때 2011년 대비 2015년에 35.2% 감소했다는 것이다.⁹⁾

한편 제주도 역시 2011년 이후 신고건수가 급증하였다.¹⁰⁾ 이러한 배경에 따라, 제주도 소아에서 성홍열 보고가 증가한 현상을 설명하기 위하여 연령-기간-코호트(age-period-cohort, APC) 분석을 시행하였다.¹¹⁾ 그 결과 다음 3가지 사실을 도출하였다. 첫째, 발생률이 급증한 연령군이 0~2세라는 점이다. 둘째, 최근으로 올수록 연령과 기간의 효과는 감소하는 반면 코호트 효과는 증가하였다. 셋째, 특히 2009년 이후 출생한 코호트에서 증가하였다.

저자들은 이상의 사실들로부터 성홍열 유행은 한국사회의 육아방식의 변화에 기인한다는 가설을 제시하고 있지만,¹¹⁾ 다각도의 기술역학연구가 필요하다. 특히 코호트 효과가 있다는

Received: July 25, 2019; Revised: September 25, 2019; Accepted: September 26, 2019

✉ Correspondence to : Jong-Myon Bae
421, Jeju National University School of Medicine,
102 Jejudaehak-ro, Jeju-Si, 63243 Jeju Province, Republic of Korea
Tel: 82-64-755-5567, FAX: 82-64-758-3231
E-mail: jmbae@jejunu.ac.kr

사실에 따라, 성홍열 발생의 시계열분석(time series analysis, TSA)을 할 필요가 제기된다. 따라서 본 연구의 목적은 성홍열 유행에 대한 TSA 분석을 수행하여, 성홍열 발생이 증가한 사실을 보다 타당하게 설명하기 위한 가설을 제시하고자 한다.

대상 및 연구 방법

기존의 APC 분석 결과에 근거하여 제주도 소아의 성홍열 발생 증가에 대한 추가적인 기술역학분석을 수행한다는 점을 염두에 둘 때, 분석 원자료와 선정기준은 기존의 APC 분석 논문¹¹⁾과 동일하게 선정하였다. 즉, 분석을 위한 원자료(raw data)는 국민건강보험공단(National Health Insurance Service, NHIS, <http://www.nhis.or.kr>)이 제공하는 건강보험 빅데이터 맞춤형연구자료이다. 대상자는 (1) 2002년부터 2016년도에 걸쳐 수진청구 시 연령이 14세 이하이면서 (2) 주상병과 9개 부상병 질병코드가 한국표준질병분류 기준 A38로 등재되어 있었고 (3) 주소지가 제주도인 사례로 정하였다.

TSA 수행을 할 수 있도록 월 단위로 자료를 우선 정리하였다. 그런 다음 계절성을 알아보기 위해서 월 자료를 다음과 같이 계절별로 분류하였다. 2002년 3월부터 2016년 11월까지 자료를 3개월씩 묶어서 겨울(Q1), 봄(Q2), 여름(Q3), 가을(Q4)로 분류되는 사계절 자료를 만들었다. 겨울은 전년도 12월과 해당년도 1~2월에 해당되고, 봄은 해당년도 3~5월, 여름은 해당년도 6~8월, 가을은 해당년도 9~11월이다. 다시 말해서, 2016년 자료는 2015년 12월~2016년 11월까지 자료를 의미하며 겨울(2015년 12월, 2016년 1~2월), 봄(2016년 3~5월), 여름(2016년 6~8월), 가을(2016년 9~11월)로 분류된다. 그런 다음 계절별, 연도별 성홍열의 조발생률(crude incidence rate, CIR; per 100,000 person)은 각 연도별 주민등록 연안인구를 기준으로 산출하였다.

계절성을 확인하기 위해 TSA 중 계절 분해 기법(Seasonal Decomposition)을 사용하였다.¹²⁾ 시계열 데이터의 변동에 영향을 주는 요인으로 추세요인(T, trend), 순환요인(C, circular), 계절요인(S, season), 불규칙 요인(R, error) 등이 있는데, 계절 분해 시계열 모형은 이러한 변동요인을 고려한 것이다. 불규칙 요인은 계절요인(S)에서 추세순환요인(TC)을 뺀 차이 값을 의미한다. 만약 발생건수가 시간의 흐름에 따라 진폭이 비울적으로 증가하거나 감소하지 않을 경우 4가지 변동 요인들의 합으로 이루어진 가법모형을 적용하였다.¹³⁾ 또한 이동평균 가중값은 계절별 데이터의 너비가 주기와 같고 모든 시점에서 동일하게 가중되도록 하는 단순이동평균법을 적용하였다. 그리고 계절별로 반복되어 나타나는 계절요인의 변동 정도를 계

절지수(Seasonal index)로 산출하였다. 만약 계절지수가 양의 값이면 계절증가(해당 계절에 성홍열 발생 증가)를 의미하고, 음의 값이면 계절감소(해당 계절에 성홍열 발생 감소)를 의미한다. 특히, 계절지수 차이(계절증가와 계절감소의 수치 차이)가 클수록 뚜렷한 계절변동을 의미한다. 통계 분석 프로그램은 SPSS PASW STATISTICS 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 본 연구는 개인정보를 알 수 없는 자료를 사용하였기에, 제주대학교 생명윤리심의위원회 심의에서 면제 받았다(JJNU-IRB-2017-031).

결 과

1. 월별 추이

성홍열 발생의 계절성을 보기 위하여 2002년 3월부터 2016년 11월까지 한정하여 월별 자료를 정리한 결과, 해당 기간 중 성홍열 발생 대상자는 총 2,280명이었다. CIR의 월별 분포는 겨울철에 해당하는 12월이 가장 높고 그 다음 순으로 1월이 높았다. 반면 여름철에 해당하는 8, 9월이 가장 낮았다(Table 1). 월별 계절지수는 1월 플러스 값에서 2월 마이너스 값으로 급격히 낮아지고 6월부터 계속 마이너스 값을 유지하다 8, 9월에 더 낮아져 8월(-3.122) 최저를 보인 다음, 12월 겨울에 급격히 높아져 최고(6.032)를 나타내고 있다(Fig. 1).

2. 계절별 추이

4계절로 분류한 계절별 CIR 분포에서, 2005~2010년에는 봄-여름-가을-겨울 골고루 하위에 분포되어 있는 반면, 상위는 2003~2004년과 2011년 이후에 겨울/봄에 집중 분포되어 있었다(Table 2). 특히, 2014년 겨울 연평균 조발생률이 15.6으로

Table 1. Monthly mean number and crude incidence rate (CIR; per 100,000 person) of scarlet fever during 2002~2016

Month	Mean	Minimum	Maximum	CIR (mean)
1	16.7	5	34	2.9
2	12.9	2	35	2.2
3	14.4	3	31	2.5
4	13.1	3	35	2.3
5	14.1	2	40	2.4
6	10.6	0	40	1.8
7	11.7	2	31	2.0
8	9.8	2	28	1.7
9	9.7	1	25	1.7
10	11.1	3	18	1.9
11	13.1	1	29	2.3
12	20.5	0	47	3.5

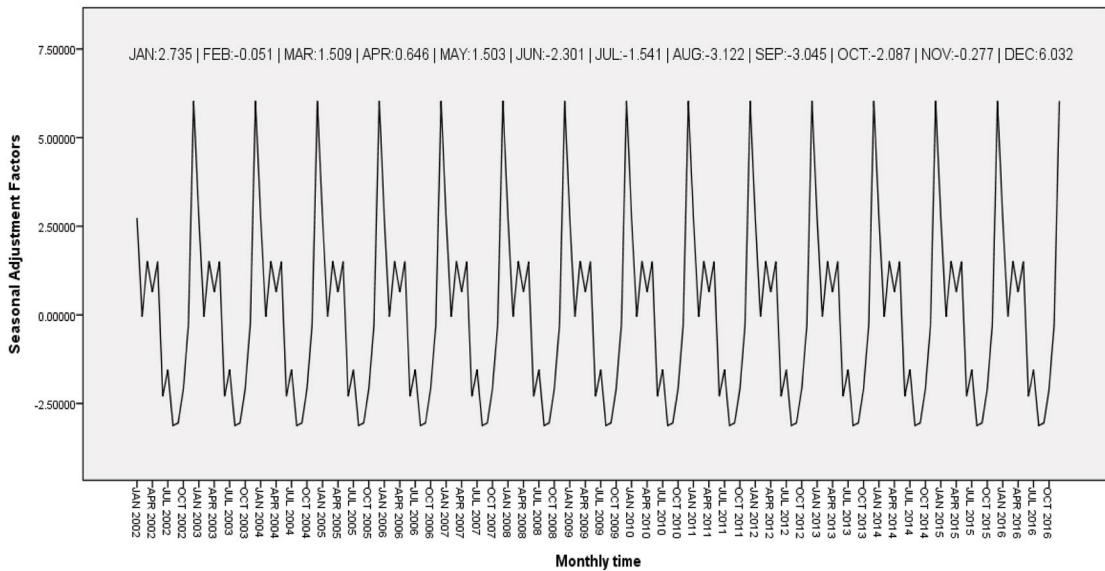


Figure 1. Monthly variation of Seasonal Decompositions for monthly scarlet fever cases, 2002~2016.

Table 2. Seasonal number and crude incidence rate (CIR; per 100,000 person) of scarlet fever, 2002~2016

Year	Winter	Spring	Summer	Fall
2002		24 (4.4)	27 (4.9)	55 (10.0)
2003	68 (12.3)▲	31 (5.6)	43 (7.8)	42 (7.6)
2004	53 (9.6)	71 (12.8)▲	50 (9.0)	51 (9.2)
2005	50 (9.0)	32 (5.8)	10 (1.8)▽	19 (3.4)
2006	26 (4.7)	30 (5.4)	15 (2.7)▽	16 (2.9)
2007	31 (5.5)	32 (5.7)	12 (2.1)▽	8 (1.4)▽
2008	13 (2.3)▽	11 (2.0)▽	18 (3.2)	23 (4.1)
2009	25 (4.5)	15 (2.7)▽	19 (3.4)	12 (2.1)▽
2010	14 (2.5)▽	32 (5.7)	30 (5.3)	39 (6.9)
2011	67 (11.8)	71 (12.5)▲	38 (6.7)	50 (8.8)
2012	73 (12.7)▲	31 (5.4)	22 (3.8)	24 (4.2)
2013	33 (5.6)	79 (13.5)▲	72 (12.3)▲	48 (8.2)
2014	93 (15.6)▲	91 (15.3)▲	40 (6.7)	28 (4.7)
2015	40 (6.5)	27 (4.4)	30 (4.9)	47 (7.7)
2016	80 (12.7)▲	47 (7.5)	55 (8.8)	47 (7.5)
Total	666	624	481	509

▲: top 9, ▽: bottom 9

가장 높고 같은 해 봄(15.3)이 차순이고 역으로 2007년 가을(1.4), 2005년 여름(1.8)이 낮은 순이다. 다만 이상의 해석에서 예외적인 것은, 2015년은 상위 CIR이 없고, 2013년은 여름철에 상위를 보였다는 점이다.

계절별 계절지수로 볼 때, 여름(Q3 -6.781)과 가을(Q4 -5.442)에 계절감소를 보이면서 여름이 가장 낮은 반면, 겨울(Q1 8.719)과 봄(Q2 3.504)은 계절증가를 보이며 겨울이 가장

높게 나타나 뚜렷한 계절성을 보여주었다(Fig. 2).

3. 시기별 추이

앞서 Table 2의 계절별 CIR 추이 결과에 따라, 2002~2005년 상반기(제 1 시기), 2005년 하반기~2009년(제 2 시기), 2010년~2016년(제 3 시기)의 세 시기별로 나누어 계절별 CIR 추이를 분석하였다(Fig. 3).

제 1 시기는 활황기로 두 번의 작은 진폭을 보이며 상승하다 감소 추세를 나타내었다. 제 2 시기는 침체안정기로 다른 구간에 비해 전체적으로 낮으면서 변동 폭도 작고 완만하며, 2008년 Q1(2007년 12월)에 최저점을 보였다. 제 3 시기는 재 활황기로 다른 구간에 비해 가장 크고 넓은 변동 폭을 보였다. 특히 2014년 Q1(2014년 2월)에 가장 높은 상승점을 보였다.

4. 불규칙 요인 수준

2002~2016년의 4계절별 CIR에 있어서, 계절별 추이(SAS, Seasonality Adjusted Series; 계절요인)와 시기별 추이(STC, Smoothed Trend-Cycle; 추세순환요인)는 Fig. 4와 같다. 또한 불규칙 요인(계절요인 - 추세순환요인)의 범위는 6.55(-3.27~3.28)이다.

고 찰

이상의 결과들에서 다음의 두 가지 사실들을 도출할 수 있

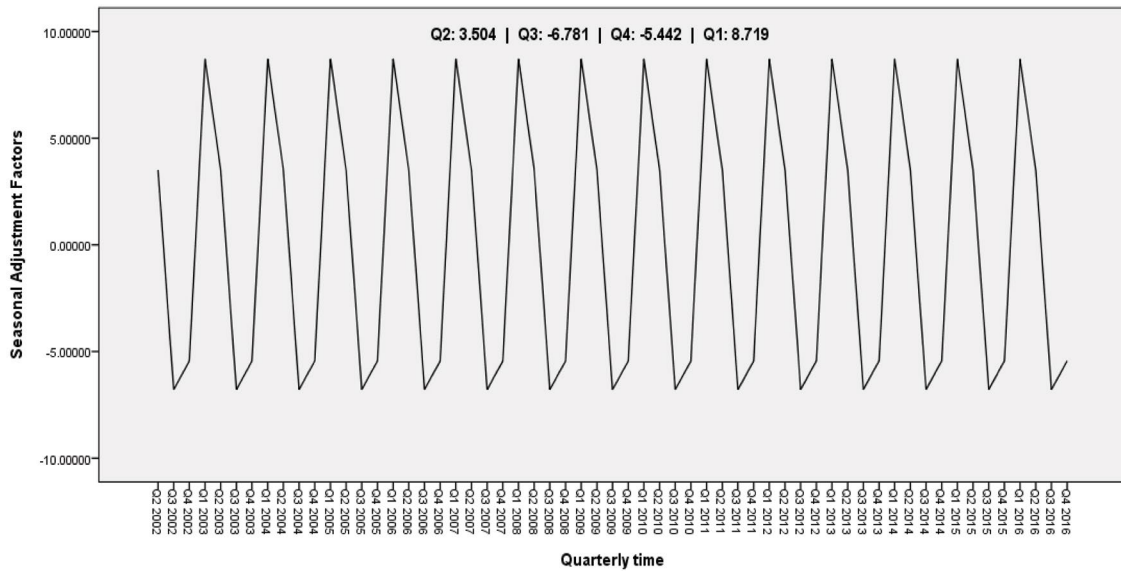


Figure 2. Seasonal variation of Seasonal Decompositions for quarterly scarlet fever cases, 2002 March~2016 November (Q1: winter, Q2: spring, Q3: summer, Q4: autumn).

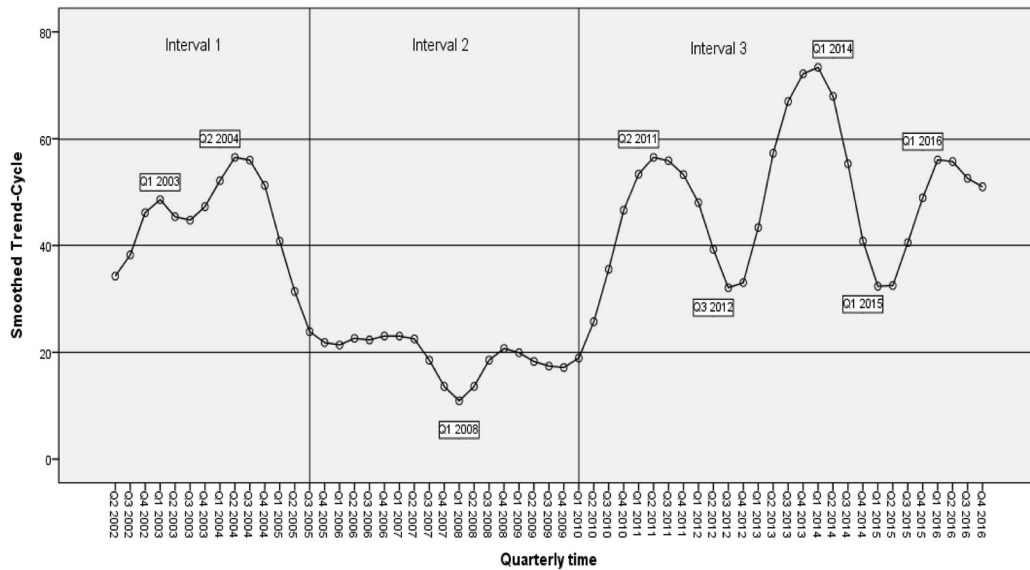


Figure 3. Trend-cycle variation of Seasonal Decompositions for quarterly scarlet fever cases, 2002 March~2016 November.

다. 첫째, 제주도 소아에 있어 성홍열 발생은 뚜렷한 계절별 변동을 보이며, 둘째, 관찰연도인 2002~2016년 중 2005년 하반기~2009년의 발생 저하기에 이은 2010~2016년의 고상기가 있었다.

성홍열 발생이 계절성을 보인다는 점은, 유행을 보고했던 홍콩, 중국본토, 영국과 유사한 결과이다.¹⁴⁾ 특히 겨울과 초봄에 환자 발생이 많았다는 점에서 영국과 같았다.¹⁵⁾ 중국의 사례에

서 기온보다는 습도가 계절성 현상과 더 관련이 있다는 보고에서,³⁾ 제주도에서 연중 가장 건조한 계절이 겨울과 초봄인 점에서 중국의 결과와 같다고 해석할 수 있다.

2005~2009년 발생 저하기를 거친 다음 2010년 이후 발생 증가를 했다는 사실에서 다음의 3가지를 해석하고 제언해 볼 수 있다. 첫째, 기존의 APC 분석에서 2009년 출생 코호트부터 발생증가가 있었다는 결과에 의한 현상으로 볼 수 있겠다.

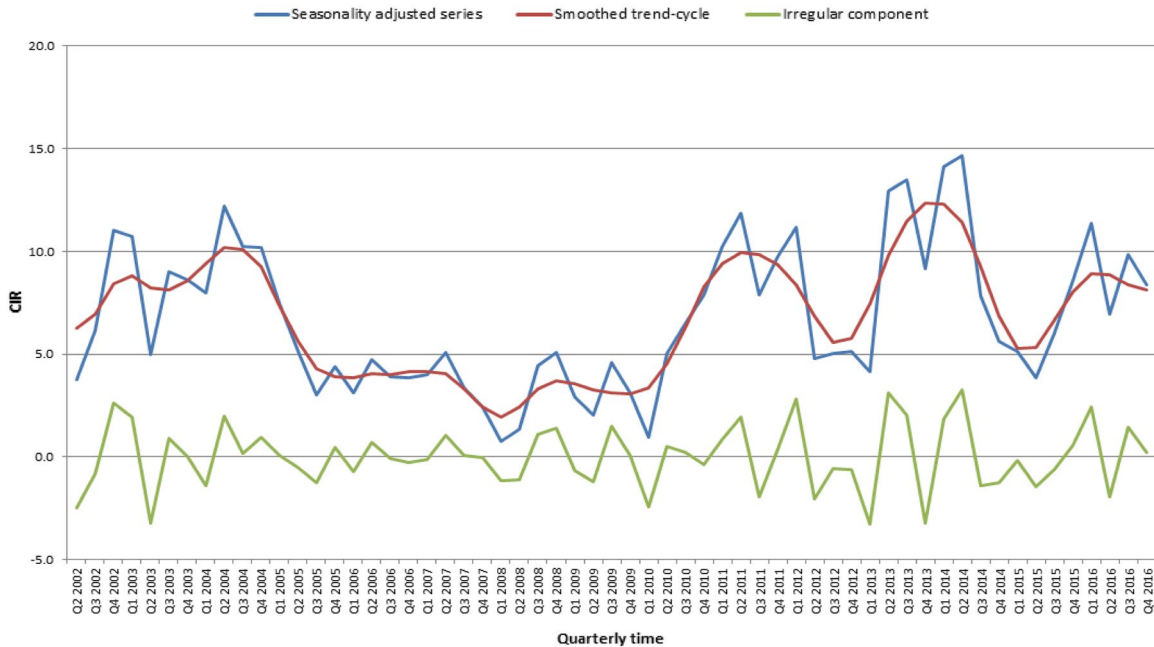


Figure 4. Time series decomposition of quarterly scarlet fever cases, 2002 March~2016 November (CIR: crude incidence rate).

따라서 성홍열 발생을 증가시킬 수 있는 미지의 외부요인이 2010년 이후 도입되어 발생된 현상으로 해석해 볼 수 있겠다. 특히 0~2세에 영향을 줄 수 있는 미지의 외부요인이 무엇인가에 대하여는 추후 연구가 필요하다. 둘째, 분기를 나누는 2010년 변곡점 이후 첫 고점이 2011년도 봄에 있었다. 이는 같은 해 홍콩유행의 첫 사례가 5월에 있었고,²⁾ 북경의 유행의 피크가 5월에 있었다는 점⁵⁾과 중첩된다. 이처럼 이웃 국가 간의 상호 유입 가능성을 생각해 볼 수 있겠지만, emm 형이 다르다는 점^{4,16-18)}에서 향후 추가적인 연구가 필요하다. 셋째, 2010~2016년의 발생 증가 시기 내에서도 2011, 2014, 2016년을 고점으로 하는 세 번의 소파동을 보였으며, 이 중 2016년 고점의 계절지수가 셋 중 가장 낮았다. 이 사실에 근거할 때 2017년 이후 성홍열 발생 수준은 감소할 것을 예상해 볼 수 있겠다. 이에 따라, 시기를 구분짓는 유행의 변동을 일으키는 요인들이 무엇인가에 대하여는 추후 연구가 필요하다.

본 연구의 한계점들은 기존의 APC 분석¹¹⁾과 동일하다. 요약하자면 이차목적으로 구축된 자료를 활용했다는 점과, 과진단 혹은 오진의 개연성이 있다는 점 등이다. 대신, 본 연구의 장점으로서는 2002~2016년의 15년도에 걸친 관찰기간 동안 성홍열의 발생 추이를 살필 수 있었다는 점이다. 2002~2016년 동안 발생흐름상 3시기로 구분된다는 사실에 대하여, 기존 문헌에서 상호비교할 연구결과를 찾기 어렵다.

TSA 분석으로 제주도 소아의 성홍열 발생은 계절성과 함께

2010년 이후 유행을 보이는 역학적 특성을 가지며, APC 분석으로 2009년 이후 출생 코호트 효과가 있으면서 0~2세에서 가장 발생률이 높다는 두 분석방법의 결론을 고려할 때, 2009년 하반기 이후 출생과 관련한 ‘미지의 환경요인의 변동’에 의해 성홍열 유행이 발생했다는 가설이 만들어진다. 김진희 등¹¹⁾은 미지의 환경요인으로 ‘육아방식의 변화’로 주장하고 있다. 특히 2010~2016년간 3번의 파동을 보인다는 사실에서 미지의 환경요인에 대한 보다 구체적인 가설을 기대하며, 향후 추가적인 연구가 필요함을 강조한다.

REFERENCES

1. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A Streptococcus. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:264-301.
2. Hsieh YC, Huang YC. Scarlet fever outbreak in Hong Kong, 2011. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:409-11.
3. Lee CF, Cowling BJ, Lau EHY. Epidemiology of Reemerging Scarlet Fever, Hong Kong, 2005-2015. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1707-10.
4. Chen M, Yao W, Wang X, Li Y, Chen M, Wang G, et al. Outbreak of scarlet fever associated with emm12 type group A Streptococcus in 2011 in Shanghai, China. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:e158-62.

5. Yang P, Peng X, Zhang D, Wu S, Liu Y, Cui S, et al. Characteristics of group A *Streptococcus* strains circulating during scarlet fever epidemic, Beijing, China, 2011. *Emerg Infect Dis* 2013;19:909-15.
6. Guy R, Williams C, Irvine N, Reynolds A, Coelho J, Saliba V, et al. Increase in scarlet fever notifications in the United Kingdom, 2013/2014. *Euro Surveill* 2014;19:20749.
7. Lamagni T, Guy R, Chand M, Henderson KL, Chalker V, Lewis J, et al. Resurgence of scarlet fever in England, 2014-16: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:180-7.
8. Korea Centers for Diseases Control and Prevention. Guidelines for scarlet fever prevention and control 2017 [cited 2019 Apr 21]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/CDC/together/CdcKrTogether0302.jsp?menuIds=HOME006-MNU2804-MNU3027-MNU2979&cid=138052>.
9. Korea Centers for Diseases Control and Prevention. Report of explanation on 2016 December 26: explosion of measles and scarlet fever [cited 2019 Apr 21]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/CDC/notice/CdcKrIntro0201.jsp?menuIds=HOME006-MNU2804-MNU2937&cid=72443>.
10. Kim MN, Han YJ, Yang DH, Bae JM. Status of National Notifiable Infectious Diseases in Jeju, Korea: 2001-2017. *J Med Life Sci* 2017;14:51-8.
11. Kim JH, Kim JE, Bae JM. Incidence of scarlet fever in children in Jeju Province, Korea, 2002-2016: an age-period-cohort analysis. *J Prev Med Public Health* 2019;52:195-9.
12. Cleveland WP, Tiao GC. Decomposition of seasonal time series: a model for the census X-11 program. *J Am Stat Assoc* 1976;71:581-7.
13. IBM. SPSS Forecasting 22. [cited 2019 Apr 21]. Available from: http://www.sussex.ac.uk/its/pdfs/SPSS_Forecasting_22.pdf.
14. Andrey DO, Posfay-Barbe KM. Re-emergence of scarlet fever: old players return? *Exp Rev Anti-infect Ther* 2016;14:687-9.
15. Duan Y, Huang XL, Wang YJ, Zhang JQ, Zhang Q, Dang YW, et al. Impact of meteorological changes on the incidence of scarlet fever in Hefei City, China. *Int J Biometeorol* 2016;60:1543-50.
16. Tse H, Bao JY, Davies MR, Maamary P, Tsoi HW, Tong AH, et al. Molecular characterization of the 2011 Hong Kong scarlet fever outbreak. *J Infect Dis* 2012;206:341-51.
17. Choi JH, Yang NR, Lee WJ, Lee H, Choi EH, Lee HJ. Distribution of emm types among group A *Streptococcus* isolates from children in Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:26-31.
18. Park DW, Kim SH, Park JW, Kim MJ, Cho SJ, Park HJ, et al. Incidence and Characteristics of Scarlet Fever, South Korea, 2008-2015. *Emerg Infect Dis* 2017;23:658-61.