

## Incidence of Scarlet Fever in Children in Jeju Province, Korea, 2002-2016: An Age-period-cohort Analysis

Jinhee Kim<sup>1</sup>, Ji-Eun Kim<sup>1</sup>, Jong-Myon Bae<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Jeju Center for Infection Control, Jeju, Korea; <sup>2</sup>Department of Preventive Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

### 제주도 소아의 성홍열 발생, 2002-2016: 연령-기간-코호트 분석

김진희<sup>1</sup>, 김지은<sup>1</sup>, 배종면<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>제주감염병관리지원단, <sup>2</sup>국립제주대학교 의학전문대학원 예방의학교실

**Objectives:** Outbreaks of scarlet fever in Mexico in 1999, Hong Kong and mainland China in 2011, and England in 2014-2016 have received global attention, and the number of notified cases in Korean children, including in Jeju Province, has also increased since 2010. To identify relevant hypotheses regarding this emerging outbreak, an age-period-cohort (APC) analysis of scarlet fever incidence was conducted among children in Jeju Province, Korea.

**Methods:** This study analyzed data from the nationwide insurance claims database administered by the Korean National Health Insurance Service. The inclusion criteria were children aged  $\leq 14$  years residing in Jeju Province, Korea who received any form of healthcare for scarlet fever from 2002 to 2016. The age and year variables were categorized into 5 groups, respectively. After calculating the crude incidence rate (CIR) for age and calendar year groups, the intrinsic estimator (IE) method was applied to conduct the APC analysis.

**Results:** In total, 2345 cases were identified from 2002 to 2016. Scarlet fever was most common in the 0-2 age group, and boys presented more cases than girls. Since the CIR decreased with age between 2002 and 2016, the age and period effect decreased in all observed years. The IE coefficients suggesting a cohort effect shifted from negative to positive in 2009.

**Conclusions:** The results suggest that the recent outbreak of scarlet fever among children in Jeju Province might be explained through the cohort effect. As children born after 2009 showed a higher risk of scarlet fever, further descriptive epidemiological studies are needed.

**Key words:** Streptococcus pyogenes, *Emm* protein, Exotoxins, Scarlet fever, Cohort effect

Received: December 13, 2018 Accepted: April 2, 2019

**Corresponding author:** Jong-Myon Bae, MD, PhD  
Department of Preventive Medicine, Jeju National University School of Medicine, 102 Jejudaehak-ro, Jeju 63243, Korea

E-mail: [jmbae@jejunu.ac.kr](mailto:jmbae@jejunu.ac.kr)

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 서론

성홍열(Scarlet fever)은 발열외독소(pyrogenic exotoxin)를 생성하는 group A streptococcus (GAS) 감염에 의해 고열, 인후통, 딸기혀(strawberry tongue), 피부발진을 보이는 주요 소아 감염병이다[1]. 항생제가 개발된 이후 치명률이 1% 이하로 감소하였지만[2], GAS 감염으로 매년 50만 이상의 사망자가 발생하며[3], 반복된 감염은 류마티스 질환이나 사구체신염 같은 자가면역질환을 야기한다[1]. 이에 질병관리본부(<http://www.cdc.go.kr>, KCDC)는 성홍열 환자 혹은 의사환자 발생 시 지체없

이 신고하는 제3군 법정 감염병(National Notifiable Infectious Disease, NNID)으로 지정하고 있다[4,5].

1980년 초부터 전 세계적으로 GAS 감염이 증가함이 보고되어 왔다[6,7]. 1999년 멕시코[8], 2011년 홍콩과 중국 본토[9-12], 2014-2016년 영국[13,14] 등에서 성홍열의 재출현 유행이 발생하였다. 이런 돌발적인 유행에 대하여, GAS의 독성을 나타내는 M protein을 결정하는 *emm* 유전형의 차이에 기인한다고 해석해 왔다[15,16]. 즉, 2011년도 홍콩과 중국의 유행은 *emm12* 형이 우세하였고[11,17,18], 2014년도 영국의 유행은 *emm3*이 가장 많았다[14]. 그러나 GAS 재출현에는 GAS 특성뿐만 아니라 기후 조건, 집단면역(herd immunity) 등도 고려해야 한다는 점에서[17,19,20], 최근의 성홍열 유행에 대한 정확한 이유는 여전히 모른다고 결론짓고 있다[1,10,20].

한국 또한 2011년 이후 성홍열 발생이 급증하고 있다[5,7,21,22]. 이에 대하여 KCDC는 2012년 9월부터 성홍열 신고범위가 기존의 '환자'에서 '환자 및 의사환자'로 확대되면서 신고수가 크게 증가한 것에 기인한다고 해석하고 있다[23]. 그러면서, 국민건강보험(National Health Insurance Service, NHIS; <http://www.nhis.or.kr>) 청구건수는 2011년 대비 2015년에 -35.2%로 감소하였다고 발표하였다[24]. 이는 성홍열에 대한 감염병 신고자료와 건강보험청구자료 간에 큰 간극(gap)이 있다는 의미이다. 제주도도 최근 2년간 신고율에 근거하여 50% 이상 증가를 보였다고 발표하였기에[25], 전국의 현황처럼 신고수의 증가에 기인하는가를 확인할 필요가 있다. 다시 말해서, 제주도 거주하는 소아에 있어서 NHIS 청구자료에 근거하여 성홍열의 유행수준을 확인하고 이에 대한 가설을 제시할 필요가 있다. 즉, 제주도 아동에 있어서 건강보험청구자료에 근거하여 성홍열 유행에 대한 연령-기간-코호트(age-period, cohort, APC) 기술역학연구를 수행하고자 한다.

## 연구대상 및 방법

제주도 성홍열 환자의 기술분석을 위해 NHIS가 제공하는 건강보험 빅데이터 맞춤형연구 DB를 원자료(raw data)로 삼았다. 이는 전 국민 중 국내 의료기관에서 진료를 받을 경우, 해당 의료기관이 NHIS에 수진 청구를 하면서 만들어진 DB로 전 수조사 자료와 같은 의미를 갖는다[5,26].

대상자 선정기준은 (1) 2002년도에서 2016년도에 걸쳐 수진 청구 시 주상병과 9개 부상병 질병코드가 한국표준질병분류 기준 A38로 등재된 사례로, (2) 주소지가 제주도로 되어 있으면서, (3) 청구 당시 연령이 만 0세에서 14세 이하이다. 만약 한 환자에서 1년 이내에 성홍열질병코드가 여러 번 청구된 경우는, 이전의 성홍열 발생에 따른 연속 치료로 간주하고 제외시켰다.

선정된 대상자들을 3세 단위로 만 0-2세, 3-5세, 6-8세, 9-11

세, 12-14세의 5개 연령군으로 분류하였다. 이는 성홍열이 학교생활을 통해 유행이 된다는 사실에 근거한 것으로[2,20,22], 재학연령을 고려하여 0-2세, 3-5세, 6-8세, 9-11세, 12-14세로 분류하였다[10]. 연도도 3년 단위로 2002-2004, 2005-2007, 2008-2010, 2011-2013, 2014-2016년의 5개 연도군으로 분류하였다.

성별, 연령군별, 연도군별 성홍열 조발생률(crude incidence rate, CIR; per 1,000 person)은 구축된 자료에서 얻어낸 동일 연령군에서 동일 연도군의 수진 환자 수를 분자로 삼고, 통계청이 제공하는 동일 연령군에서 동일 연도군의 3년간 연앙인구 수를 합쳐 분모로 삼아서 산출한 수치로 정의하였다.

APC 분석을 위해 Intrinsic Estimator (IE)법을 적용하였다[26,27]. 연령과 기간에 따라 코호트가 결정되기에, 연령-기간-코호트 간의 선형적 의존성(linear dependency)을 해결하기 위해 개발된 통계법이기에 때문이다[28]. IE 적용을 위해 Stata SE version 14 (StataCorp., College Station, TX, USA)가 제공하는 `<apc_ie>` 패키지를 이용하였다. 분율에 대한 95% 신뢰구간(confidence intervals, CI)은 정규분포를 이용하여 산출하였으며, 유의수준을 0.05로 설정하였다. 본 연구는 개인정보를 모르는 2차 자료의 활용인 점에서 소속 대학교의 연구윤리심의 위원회 심의 면제를 받았다.

## 결 과

2002-2016년도 0-14세 제주도 아동 중 성홍열 발생자는 총 2345명이었으며, 연령별로는 0-2세 군이 1857명(79.2%)으로 가장 많았고, 3-5세 330명(14.1%), 6-8세 117명(5.0%), 9-11세 30명(1.3%), 12-14세 11명(0.5%)으로 연령군이 증가할수록 급감하였다. 연령군 및 연도별로 가장 높은 CIR을 보인 것은 2014-2016년도 0-2세 군이었다(Table 1).

관찰기간 동안 성홍열 CIR에 대한 연령, 기간, 코호트 효과를 분석한 결과, 기간효과와 코호트 효과를 보정한 상태에서 연령이 증가할수록 CIR은 감소하였으며, 연도별로도 연령효과와 코호트 효과를 보정한 상태에서 최근으로 올수록 CIR은 감소하였다(Figure 1). 그러나, 연령효과와 기간효과를 보정한 상태에서 코호트 효과는 2009년 이후 출생한 아이에서 CIR이 증가하는 추이를 보였다.

성별로 나누었을 때, 남아 1324명(56.5%, 95% CI: 54.6-58.6) 여아 1021명(43.5%, 95% CI: 41.5-45.5)으로 1.3:1의 성비를 보였다( $p < 0.001$ ). 연령군 및 연도별로 가장 높은 CIR을 보인 것은 남아에서는 2011-2013년도의 0-2세군이었으며, 여아에서는 2014-2016년도 0-2세 군이었다(Table 2). 그러나 관찰기간 동안 성홍열 CIR에 대한 연령, 기간, 코호트 효과를 분석한 결과는 같았다(Figures 2, 3). 즉, 연령효과와 기간효과를 보정한 상태에서 코호트 효과는 2009년 이후 양으로 전환되어 증가하는 추이를 보였지만, 연령 및 연도 효과는 감소하였다.

**Table 1.** Crude incidence rates (CIR, per 1000 persons) by age group (0-14 years old) and calendar year (2002-2016) in children in Jeju Province, Korea

Age (y)	Year					(Total, n)
	2002-2004	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	
0-2	3.21 (204)	3.61 (193)	4.82 (247)	11.42 (584)	12.08 (629)	(1857)
3-5	3.36 (252)	0.61 (40)	0.24 (13)	0.30 (16)	0.16 (9)	(33)
6-8	1.07 (86)	0.27 (20)	0.08 (5)	0.09 (5)	0.02 (1)	(117)
9-11	0.29 (23)	0.04 (3)	0.04 (3)	0.02 (1)	0 (0)	(30)
12-14	0.15 (10)	0.01 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(11)
(Total, n)	(575)	(257)	(268)	(606)	(639)	2345

**Table 2.** Crude incidence rates (CIR, per 1000 persons) by age group (0-14 years old) and calendar year (2002-2016) in boys and girls in Jeju Province, Korea

Age (y)	Boys (n=1324)					Girls (n=1021)				
	2002-2004	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016	2002-2004	2005-2007	2008-2010	2011-2013	2014-2016
0-2	3.74 (125)	3.61 (102)	5.92 (157)	12.97 (341)	12.70 (339)	2.63 (79)	3.60 (91)	3.63 (90)	9.78 (243)	11.43 (290)
3-5	3.54 (139)	0.61 (21)	0.31 (9)	0.36 (10)	0.14 (4)	3.16 (113)	0.61 (19)	0.15 (4)	0.23 (6)	0.18 (5)
6-8	0.95 (40)	0.20 (8)	0.09 (3)	0.10 (3)	0.03 (1)	1.20 (46)	0.33 (12)	0.06 (2)	0.08 (2)	0 (0)
9-11	0.29 (12)	0.07 (3)	0.03 (1)	0.03 (1)	0.00 (0)	0.30 (11)	0.00 (0)	0.06 (2)	0.00 (0)	0 (0)
12-14	0.12 (4)	0.02 (1)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.19 (6)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0 (0)

## 토 론

이상의 결과를 요약한다면, 제주도 거주 아동의 성홍열 발생에 있어 남아에서 발생건수가 많은 가운데, 남녀 모두, 연령 효과와 기간효과를 보정한 상태에서 2009년 이후 출생 코호트에서 성홍열 증가추세를 보였다는 것이다. 다시 말해서, 제주도 아동의 성홍열 발생건수의 증가는 출생코호트 효과에 기인한 것으로, 특히 2009년도 이후 출생자의 CIR 증가에 따른 현상이라고 해석할 수 있다.

최근의 국내 성홍열 발생 증가 현상에 있어서, 2012년 9월을 기점으로 질병관리본부가 성홍열 확진사례(confirmed case)뿐만 아니라 의심사례(suspected case)까지 신고범위를 넓힌 것으로 해석하고 있다[7,22,23]. 이렇게 신고체계의 변동은 NNID 신고 건수의 증가를 유도할 것으로 해석 가능하지만, 다음 두 가지 사실에 근거할 때 설득력이 약해진다. 첫째, NHIS DB와 연동되어 있는 건강보험심사평가원(Health Insurance Review & Assessment Service, HIRA) DB에 따르면, 2012년 9월 이전인 2011년에도 환자 발생이 14 550명에 달하였다는 점이다[5]. 둘째, NHIS DB를 사용한 본 연구결과에서 2009-2011년 출생 코호트군에서 발생률이 이미 높아지고 있었다는 점이다. 따라서 2011년 홍콩과 중국의 유행처럼, 한국에서도 2010년을 전후하여 성홍열 유행이 있었으며, 그 이후 지속적인 유행이 진행되어 왔다고 추론할 수 있다.

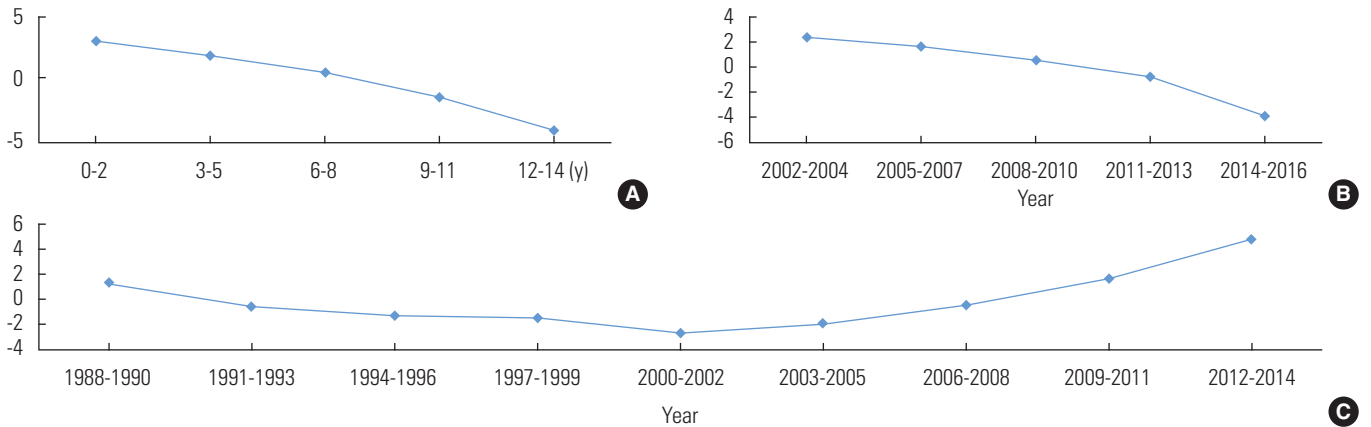
또한, 성홍열 발생 증가에 있어 간이진단키트의 보급, 실손보

험의 적용 확대 등에 기인한다고 해석할 수 있겠다. 그러나, 질병관리본부의 보도자료[24]에서 2011년 대비 2015년에 -35.2%의 수진율 감소를 보였으며, 본 연구결과에서도 period effect는 지속적으로 감소하였다는 점에서, 그 영향은 예상보다 낮다고 추론할 수 있다.

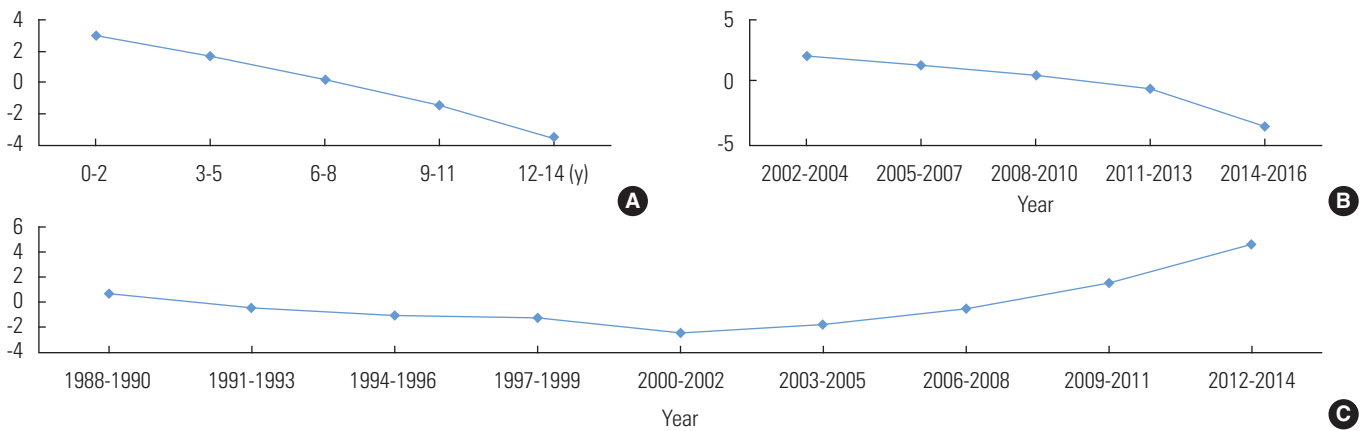
본 연구결과에서 특이한 점은, 성홍열 환자 발생률이 가장 높은 연령대가 0-2세라는 점이다. 최근 유행했던 홍콩, 북경, 영국의 주요 연령층이 각각 3-5세, 3-9세, 3-7세이었던 때문이다[10,14,29]. 이는 도시나 국가별로 집단생활을 시작하는 연령에 따라 감염 위험이 결정될 수 있음을 지지한다[22,29]. 그럼에도 제주도 0-2세에서 성홍열 발생률이 가장 높다는 사실에서, 최근 한국 사회 육아방식의 변화로 해석이 가능하겠지만 이에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다. 2세 미만에서는 모체 항체 때문에 성홍열 발생이 드문 것으로 알려져 있기 때문이다[30].

Zhang 등[31]은 월 평균 기온이 20°C 이상이 되면 3-14세 연령군의 성홍열 위험이 감소하지만, 2세 이하 군에서는 변동이 없었다고 보고하였다. 이 결론에 따르면, 한반도의 최남단에 위치한 제주도에서 성홍열 발생에 기후 요인이 작용하고 있다고 유추해 볼 수 있겠다. 향후 월 평균기온과 성홍열 발생간의 상관관계 분석과 함께, 국내 다른 위도를 가진 지역과의 성홍열 발생 연령군 비교도 필요하겠다.

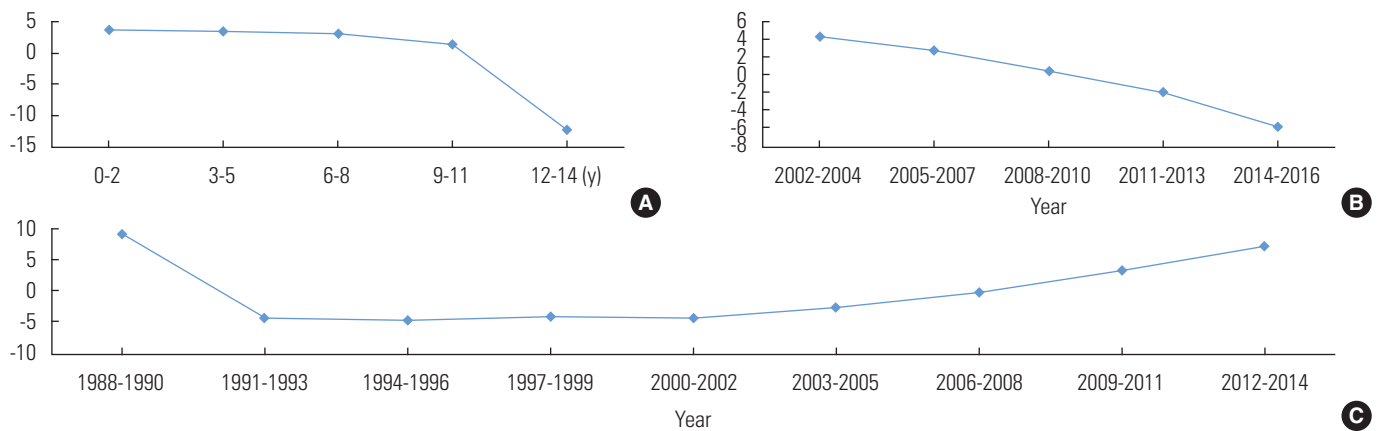
성별로 살펴보았을 때, 제주도 성홍열 환자 중 성비는 1.3:1로 남아가 여아보다 높은 발생을 보였다. 이 사실은 홍콩[10],



**Figure 1.** Intrinsic estimator analysis of age (A), period (B), and cohort (C) effects for scarlet fever based on crude incidence rates (per 1000 persons) by age (0-14 years old) and calendar year (2002-2016) in children in Jeju Province, Korea.



**Figure 2.** Intrinsic estimator analysis of age (A), period (B), and cohort (C) effects for scarlet fever based on crude incidence rates (per 1000 persons) by age (0-14 years old) and calendar year (2002-2016) in boys in Jeju Province, Korea.



**Figure 3.** Intrinsic estimator analysis of age (A), period (B), and cohort (C) effects for scarlet fever based on crude incidence rates (per 1000 persons) by age (0-14 years old) and calendar year (2002-2016) in girls in Jeju Province, Korea.

중국 본토[12,29,32], 영국[13]의 유행과 같은 결과이다. 이에 대하여 Zhang 등[29]은 여아에 비하여 남아가 더 활동적이고 덜 위생적인 것으로 해석하고 있다. 한편, 폴란드는 1992-2001년 동안 성홍열 환자의 성비가 점점 높아지는 추세를 보인다고 발표하였다[33]. 본 연구에서 5개 연도군별 성비는 각각 1.25, 1.11, 1.73, 1.41, 1.17로 통계적으로 유의한 추세를 보이지 않았다(Table 2).

본 연구의 주요 한계는 다음과 같다. 첫째, 성홍열 환자 발생 신고를 통해 구축되는 NNID DB가 아니라, 의료보험 수진 청구를 통해 구축되는 NHIS DB를 자료원으로 삼은 것이다. 그러나, APC 분석을 위해서는 장기간 안정적이고 전수를 포함하는 DB가 필요한데, 이 점에서는 NHIS DB가 더 적절하다고 판단하였다[24]. NNID DB는 신고율 저하[5,24,34]와 등록 지체[35] 등의 한계를 갖기 때문이다. 둘째, 성홍열 환자 발생 여부를 임상적, 역학적 소견에 따른 의료진의 진료에 기반한 것이다. 다시 말해서 과진단(over-diagnosis) 혹은 오진단(mis-diagnosis)의 개연성이 있다. 그러나 성홍열은 임상소견으로 진단하며[36], Centor score와 열성 발진을 활용하면 성홍열 진단이 가능하다[37,38]. 향후 NNID DB에서 성홍열 신고 당시 확진자와 의사환자 간의 역학적, 임상적 차이를 분석하는 추적 연구가 필요하겠다. 한편, 성홍열 환자의 약 10%는 풍진으로 오진단할 수 있다는 보고[39]가 있지만, 본 연구의 주된 연령층이 필수예방접종 시작 대상인 0-2세 군임을 감안할 때 오진단으로 인하여 본 연구에 미칠 영향은 적을 것으로 본다.

결론적으로 제주도 소아의 성홍열 발생 증가는 출생코호트 효과에 따른 현상으로, 특히 2009년 이후 출생한 코호트에서 발생률이 증가하였다. 이들 출생코호트에 있어 발생률 증가를 가져온 이유들을 알아내기 위한 다양한 가설들을 제시하기 위하여 시계열 분석(time series analysis) 등 추가적인 기술역학 연구가 필요하다.

## 참고문헌

- 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(2): 264-301.
- Lee H. Outbreak investigation of scarlet fever in a kindergarten. *Infect Chemother* 2018;50(1):65-66.
- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5(11):685-694.
- Park S, Cho E. National Infectious Diseases Surveillance data of South Korea. *Epidemiol Health* 2014;36:e2014030.
- Kim JH, Cheong HK. Increasing number of scarlet fever cases, South Korea, 2011-2016. *Emerg Infect Dis* 2018;24(1):172-173.
- Henningham A, Barnett TC, Maamary PG, Walker MJ. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Discov Med* 2012; 13(72):329-342.
- 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(1):26-31.
- Perea-Mejía LM, Inzunza-Montiel AE, Cravioto A. Molecular characterization of group A Streptococcus strains isolated during a scarlet fever outbreak. *J Clin Microbiol* 2002;40(1): 278-280.
- Hsieh YC, Huang YC. Scarlet fever outbreak in Hong Kong, 2011. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44(6):409-411.
- Lee CF, Cowling BJ, Lau EH. Epidemiology of reemerging scarlet fever, Hong Kong, 2005-2015. *Emerg Infect Dis* 2017;23(10): 1707-1710.
- 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(9):e158-e162.
- 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(6): 909-915.
- 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(12):20749.
- 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(2): 180-187.
- Tsoi SK, Smeesters PR, Frost HR, Licciardi P, Steer AC. Correlates of protection for M protein-based vaccines against group A Streptococcus. *J Immunol Res* 2015;2015:167089.
- Yan JJ, Liu CC, Ko WC, Hsu SY, Wu HM, Lin YS, et al. Molecular analysis of group A streptococcal isolates associated with scarlet fever in southern Taiwan between 1993 and 2002. *J Clin Microbiol* 2003;41(10):4858-4861.
- 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(3):341-351.
- Davies MR, Holden MT, Coupland P, Chen JH, Venturini C, Barnett TC, et al. Emergence of scarlet fever Streptococcus pyogenes emm12 clones in Hong Kong is associated with toxin acquisition and multidrug resistance. *Nat Genet* 2015;47(1):

- 84-87.
19. You Y, Davies MR, Protani M, McIntyre L, Walker MJ, Zhang J. Scarlet fever epidemic in China caused by *Streptococcus pyogenes* serotype M12: epidemiologic and molecular analysis. *EBioMedicine* 2018;28:128-135.
  20. Wong SS, Yuen KY. *Streptococcus pyogenes* and re-emergence of scarlet fever as a public health problem. *Emerg Microbes Infect* 2012;1(7):e2.
  21. 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(4):658-661.
  22. Ryu S, Chun BC. Investigation of scarlet fever outbreak in a kindergarten. *Infect Chemother* 2018;50(1):38-42.
  23. Korea Centers for Diseases Control and Prevention. Guidelines for scarlet fever prevention and control 2017 [cited 2019 Feb 19]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/CDC/together/CdcKrTogether0302.jsp?menuIds=HOME006-MNU2804-MNU3027-MNU2979&cid=138052> (Korean).
  24. Korea Centers for Diseases Control and Prevention. Report of explanation of measles and scarlet fever; 2016 Dec 26 [cited 2019 Feb 19]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/CDC/notice/CdcKrIntro0201.jsp?menuIds=HOME006-MNU2804-MNU2937&cid=72443> (Korean).
  25. Kim MN, Han YJ, Yang DH, Bae JM. Status of national notifiable infectious diseases in Jeju-do, Korea: 2010-2017. *J Med Life Sci* 2017;12(2):51-56 (Korean).
  26. Kim J, Kim JE, Bae JM. Incidence of varicella in children in Jeju-do, Korea, 2005-2016: age-period-cohort analysis. *Epidemiol Health* 2018;40:e2018054.
  27. Yang Y, Schulhofer-Wohl S, Fu WJ, Land KC. The intrinsic estimator for age-period-cohort analysis: what it is and how to use it. *Am J Sociol* 2008;113(6):1697-1736.
  28. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: age-period-cohort models. *Stat Med* 1987;6(4):469-481.
  29. Zhang Q, Liu W, Ma W, Shi Y, Wu Y, Li Y, et al. Spatiotemporal epidemiology of scarlet fever in Jiangsu Province, China, 2005-2015. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):596.
  30. Mahara G, Wang C, Huo D, Xu Q, Huang F, Tao L, et al. Spatio-temporal pattern analysis of scarlet fever incidence in Beijing, China, 2005–2014. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(1):E131.
  31. Zhang Q, Liu W, Ma W, Zhang L, Shi Y, Wu Y, et al. Impact of meteorological factors on scarlet fever in Jiangsu province, China. *Public Health* 2018;161:59-66.
  32. Liu Y, Chan TC, Yap LW, Luo Y, Xu W, Qin S, et al. Resurgence of scarlet fever in China: a 13-year population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis* 2018;18(8):903-912.
  33. Czarkowski MP, Kondej B, Staszewska E. Scarlet fever in Poland in 2011. *Przegl Epidemiol* 2013;67(2):203-206.
  34. Chiou CS, Wang YW, Chen PL, Wang WL, Wu PF, Wei HL. Association of the shuffling of *Streptococcus pyogenes* clones and the fluctuation of scarlet fever cases between 2000 and 2006 in central Taiwan. *BMC Microbiol* 2009;9:115.
  35. Yoo HS, Park O, Park HK, Lee EG, Jeong EK, Lee JK, et al. Timeliness of national notifiable diseases surveillance system in Korea: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2009;9:93.
  36. Basetti S, Hodgson J, Rawson TM, Majeed A. Scarlet fever: a guide for general practitioners. *London J Prim Care (Abingdon)* 2017;9(5):77-79.
  37. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician* 2009;79(5):383-390.
  38. García-Vera C, de Dios Javierre B, Castán Larraz B, Arana Navarro T, Cenarro Guerrero T, Ruiz Pastora R, et al. Scarlet fever: a not so typical exanthematous pharyngotonsillitis (based on 171 cases). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34(7):422-426.
  39. Czarkowski MP, Staszewska E, Kondej B. Scarlet fever in Poland in 2013. *Przegl Epidemiol* 2015;69(2):223-227.