

## Erythromycin 내성 *Streptococcus Pyogenes*에서 *ermAM* 유전자와 *mefA* 유전자의 검출

전북대학교 의과대학 임상병리학과교실 및 의과학연구소,  
경상대학교 의과대학 임상병리학과교실 및 경상대학교 암연구소\*

김윤정 · 이혜수 · 최삼임 · 김선주\*

### Detection of *ermAM* Gene and *mefA* Gene in Erythromycin-resistant *Streptococcus Pyogenes*

Yun Jeong Kim, M.D., Hye Soo Lee, M.D., Sam Im Choi, M.D. and Seon Ju Kim, M.D.\*

Department of Clinical Pathology, Chonbuk National University Medical School and Institute for  
Medical Sciences, Chonju; Department of Clinical Pathology, Gyeongsang National University College  
of Medicine and Gyeongsang Institute of Cancer Research\*, Chinju, Korea

**Background :** The mechanism of erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* results from target modification or active efflux. The purpose of this study was to determine the positive rate of *ermAM* gene modifying 23S rRNA and that of *mefA* gene related with efflux for erythromycin-resistant *S. pyogenes*.

**Methods :** The minimal inhibitory concentrations (MICs) of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, and clindamycin against *S. pyogenes* were tested by agar dilution method. *ermAM* and *mefA* genes were amplified by polymerase chain reaction (PCR) for 32 strains of erythromycin-resistant *S. pyogenes*.

**Results :** Among the 32 erythromycin-resistant *S. pyogenes* strains, 20 (62.5%) strains were positive for

*ermAM* gene and 10 (31.1%) for *mefA* gene. Eighteen (90.0%) out of 20 strains with *ermAM* gene showed high-level erythromycin resistance ( $MIC \geq 64 \mu g/mL$ ), while all ten strains with *mefA* gene had low-level erythromycin resistance ( $MIC \leq 16 \mu g/mL$ ).

**Conclusion :** Two-thirds of the *S. pyogenes* strains acquired erythromycin resistance by modification of target site, while the others by active efflux. Each mechanism of resistance is closely associated with range of MICs of erythromycin. (Korean J Infect Dis 31:494~499, 1999).

**Key Words :** *Streptococcus pyogenes*, Erythromycin resistance, *ermAM* gene, *mefA* gene

## 서 론

*Streptococcus pyogenes*는 penicillin에 대해서는 아직까지 내성 균주가 없는 것으로 알려져 있다<sup>1,2)</sup>. 그러나 penicillin 과민성 반응에 대한 우려 등으로 erythromycin과 같은 macrolide계 항균제가 많이 사용되는데 최근 국가에 따라 erythromycin에 대한 내성률의 증가가 보고되고 있다<sup>3,4)</sup>. 우

리나라에서도 erythromycin에 대한 내성률이 1994년에는 2%이었지만<sup>5)</sup> 1998년에는 16%로 보고되어<sup>6)</sup>, 내성률이 점차 증가하고 있음을 알 수 있다.

세균의 erythromycin 내성 기전은 표적의 변화(target modification), 항균제의 불활성화(enzymatic inactivation), 그리고 능동적 유출(active efflux)의 3가지가 알려져 있다<sup>7-9)</sup>. Erythromycin 내성의 가장 흔한 기전은 표적의 변화에 의한 것으로 *erm* (erythromycin resistance methylase) 유전자에 의해 생성된 methyltransferase가 23S rRNA를 dimethylation하여 내성을 나타낸다. *erm* 유전자는 적어도 12군으로 분류할 수 있는데<sup>9)</sup>, *S. pyogenes*에서 erythromycin 내성은

접수 : 1999년 9월 8일, 승인 : 1999년 10월 23일  
교신저자 : 김선주. 경상대학교병원 임상병리과  
Tel : 0591)750-8239, Fax : 0591)762-2696  
E-mail : sjkim@nongae.gsnu.ac.kr

주로 *ermAM* 유전자에 의한 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>. Clancy 등<sup>11)</sup>은 14원환과 15원환 macrolide 제제에는 내성이지만 16원환 macrolide 제제와 lincosamide계 및 streptogramin B계에는 감수성인 *S. pyogenes*로부터 *mef* (macrolide efflux) A 유전자를 클로닝하였는데, 이 유전자는 능동적 유출과 관련되는 막관련 단백을 생성한다. 연쇄구균에서 항균제의 불활성화에 의한 erythromycin 내성은 아직 보고된 바 없다<sup>12)</sup>.

우리나라에서 *S. pyogenes*의 erythromycin 내성이 증가하고 있음에도 내성 기전에 관한 연구는 찾아볼 수 없다. 저자들은 erythromycin 내성인 *S. pyogenes*를 대상으로 *ermAM* 유전자와 *mefA* 유전자를 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)으로 증폭하여 양성물을 조사하고, 유전자의 종류에 따른 erythromycin, azithromycin, clarithromycin 및 clindamycin의 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC) 분포를 살펴보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 항균제 감수성 시험

호흡기 감염의 증상이나 징후가 없는 초등학생의 인후배양과 환자 검체에서 분리된 *S. pyogenes*에 대하여 NCCLS 한천희석법으로 항균제 감수성 시험을 시행하였다<sup>13)</sup>. 항균제는 erythromycin (Sigma Chemical, St. Louis, Mo., U.S.A.), azithromycin (한국화이자, 서울, 대한민국), clarithromycin (한국에보트, 서울, 대한민국)과 clindamycin (한국업존, 서울, 대한민국)이었고, 배지는 탈색유 면양혈액을 5% 첨가한 Mueller-Hinton agar (Difco, Detroit, Michigan, U.S.A.)를 이용하였다. Todd-Hewitt 액체배지에서 배양한 세균액을 McFarland 0.5관의 탁도로 맞추고 이것을 다시 1:10으로 희석하여 Steers replicator (Craft Machine Inc., Woodline, Pa., U.S.A.)를 이용하여 점종하고 35℃에서 24시간 배양한 후 판독하였다. MIC의 해석은 NCCLS의 기준(M100-S8)에 따랐다. 정도관리 균주로는 NCCLS의 권장대로 *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619를 사용하였다.

### 2. *ermAM* 유전자와 *mefA* 유전자의 증폭

Erythromycin에 내성인 *S. pyogenes*중 건강한 초등학생에서 분리된 20균주와 환자 검체에서 분리된 12균주를 대상으로 아래와 같은 방법으로 *ermAM* 유전자와 *mefA* 유전자를 증폭하였다.

#### 1) DNA 추출<sup>10)</sup>

Todd-Hewitt 액체배지에 하룻밤 배양한 세균액을 원심침

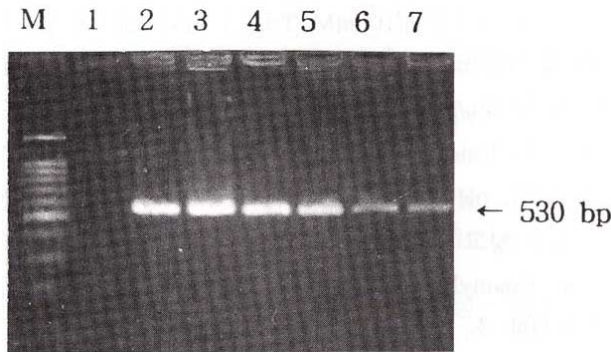
전하여 TE 완충용액(10 mM Tris, 1 mM EDTA, pH 8.0)으로 세척하였다. Lysozyme (10 mg/mL) 25  $\mu$ L와 mutanolysin (2 mg/mL) 10  $\mu$ L를 첨가하여 37℃에서 1시간 반응시킨 후 lysis buffer (100 mM Tris, 50 mM EDTA, 0.2% SDS, pH 8.5) 500  $\mu$ L와 proteinase K (25 mg/mL) 10  $\mu$ L를 넣고 65℃에서 30분간 반응시켰다. Phenol:chloroform:isoamylalcohol (25:24:1)을 이용한 DNA 추출을 2회 시행한 후, ethanol로 침전시켜 DNA를 회수하였다. TE 완충용액 20  $\mu$ L를 첨가하고 실온에 30분간 방치한 후 -70℃에 보관하였다.

#### 2) PCR에 의한 DNA 증폭<sup>10, 11)</sup>

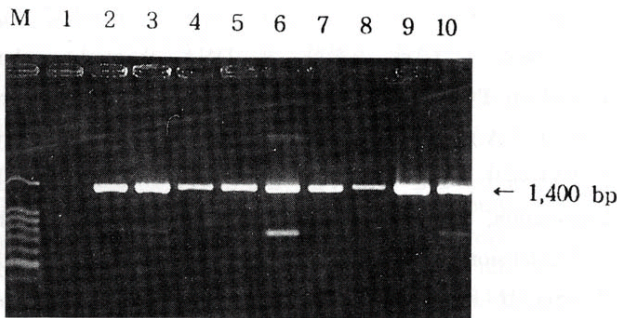
추출한 DNA 1  $\mu$ L를 PCR 반응액(1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM KCl, 각각의 dNTP 200  $\mu$ M, primer 50 pmoles, *Taq* polymerase 1 U)과 혼합한 후 DNA thermal cycler (GeneAmp PCR System 9600, Perkin-Elmer Cetus, Norwalk, U.S.A.)를 사용하여 유전자를 증폭시켰다. 반응 조건은 95℃에서 5분간 유전자를 변성한 후, 94℃에서 1분간 denaturation, 52℃에서 1분간 annealing, 그리고 72℃에서 1분간 extension을 30회 반복하고, 72℃에서 10분간 유지하였다. *ermAM* 유전자를 증폭하기 위하여 5'-GAAATTGGAA-CAGGTAAAGGGCA-3'와 5'-AAACTGATTTTGTAGTAAA-3'를 시발체로 사용하였고, *mefA* 유전자를 증폭하기 위하여 5'-CTATGACAGCCTCAATGG-3'와 5'-ACCGATTCTATC-GACAAAG-3'를 시발체로 사용하였다. 최종 증폭산물은 1% agarose gel에서 전기영동하여 ethidium bromide로 염색하였다. 분자량을 확인하기 위하여 100 bp ladder (Promega, Madison, Wis., U.S.A.)를 표지로 사용하였다.

## 결 과

*S. pyogenes* 32균주 중 20균주(62.5%)에서 530 bp 크기의 *ermAM* 유전자가 증폭되었고(Figure 1), 10균주(31.3%)에서 1,400 bp 크기의 *mefA* 유전자가 증폭되었다(Figure 2). 1균주는 *ermAM*과 *mefA* 유전자가 모두 양성되었고, 3균주는 모두 음성이었다. Erythromycin, azithromycin, clarithromycin과 clindamycin 모두에 내성인 23균주 중 20균주(87.0%)에서 *ermAM* 유전자가 양성되었고, erythromycin, azithromycin 및 clarithromycin에 내성이면서 clindamycin에는 감수성인 9균주 중 8균주(88.9%)에서 *mefA* 유전자가 양성이었다. *ermAM* 유전자가 양성인 20균주 중 18균주(90.0%)는 erythromycin의 MIC가 64  $\mu$ g/mL 이상이었고, azithromycin과 clarithromycin의 MIC도 256  $\mu$ g/mL 이상인 고도 내성균이었



**Figure 1.** Detection of *ermAM* in *S. pyogenes* by PCR. Lane M, DNA size marker, 100 bp ladder; Lane 1, Negative control, no DNA template; Lane 2~7, Erythromycin-resistant *S. pyogenes* with a major band of 530 bp.



**Figure 2.** Detection of *mefA* in *S. pyogenes* by PCR. Lane M, DNA size marker, 100 bp ladder; Lane 1, Negative control, no DNA template; Lane 2~10, Erythromycin-resistant *S. pyogenes* with a major band of 1,400 bp.

**Table 1.** Erythromycin Resistant Genes and Minimal Inhibitory Concentrations (MICs) of Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, and Clindamycin in *S. pyogenes*

Genes	No.	MICs ( $\mu\text{g/mL}$ ) of			
		Erythro- mycin	Azithro- mycin	Clarithro- mycin	Clindam- ycin
<i>ermAM</i> (+)	15	$\geq 512$	$\geq 512$	$\geq 512$	$\geq 128$
<i>/mefA</i> (-)	1	$\geq 512$	$\geq 512$	$\geq 512$	64
	1	256	$\geq 512$	$\geq 512$	32
	1	64	256	$\geq 512$	$\geq 128$
	1	8	32	8	$\geq 128$
<i>ermAM</i> (-)	6	8	16	8	$\leq 0.5$
<i>/mefA</i> (+)	1	8	8	4	$\geq 128$
	1	8	16	4	$\leq 0.5$
	1	16	16	16	$\leq 0.5$
<i>ermAM</i> (+)	1	16	16	16	4
<i>/mefA</i> (+)					
<i>ermAM</i> (-)	1	16	32	16	$\leq 0.5$
<i>/mefA</i> (-)	1	256	$\geq 512$	$\geq 512$	$\geq 128$
	1	$\geq 512$	256	128	64

**Table 2.** Comparison of Frequency of *ermAM* and *mefA* Gene of the Isolates between the Patients and the Carriers\*

Source of Isolates	Genes	
	<i>ermAM</i>	<i>mefA</i>
Patients	6	4
Carriers	13	5

\*Two isolates from the patients and 1 isolate from the carrier were negative for both *ermAM* and *mefA* gene, while 1 isolate from the carrier was positive for both *ermAM* and *mefA* gene.

다. Clindamycin에 대해서는 20균주 모두 내성이었다. 한편 *mefA* 양성인 10균주는 erythromycin의 MIC가 8~16  $\mu\text{g/mL}$  이었고, azithromycin 및 clarithromycin의 MIC도 16  $\mu\text{g/mL}$  이하이었다. 10균주 중 8균주(80.0%)는 clindamycin에 대하여 감수성이었다. *ermAM*과 *mefA* 유전자가 모두 음성이었던 3균주중 2균주는 erythromycin의 MIC가 256  $\mu\text{g/mL}$  이상인 고도 내성균이었고, 1균주는 MIC가 16  $\mu\text{g/mL}$ 인 중등도 내성균이었다(Table 1). 환자에서 분리한 10균주중 6균주가 *ermAM* 유전자를 가지고 있었고, 4균주는 *mefA* 유전자 양성이었다. 반면 보균자에서 분리한 18균주중 13균주가 *ermAM* 유전자를 가지고 있었고, 5균주는 *mefA* 유전자를 가지고 있었다(Table 2).

## 고 찰

*S. pyogenes*는 소아에서 세균성 인두염의 가장 흔한 원인균으로 치명적인 침습성 질환과 류마티스열이나 급성 사구체 신염과 같은 후유증을 일으킬 수 있다. 침습성 감염이나 류마티스열은 항균제의 사용 등으로 감소하여 근래에는 드물어졌으나 1985년 이후 미국과 유럽 등에서 재유행이 보고되었다<sup>14, 15)</sup>.

*S. pyogenes*는 대부분의 항균제에 대하여 감수성을 보이며 특히 penicillin에 내성인 균주는 현재까지 보고된 바 없다<sup>1, 2)</sup>. 그러나 penicillin 치료에 실패한 예가 보고되고 있고<sup>16)</sup>, penicillin에 알레르기가 있는 경우 다른 항균제를 선택하여야 한다. Erythromycin은 penicillin에 알레르기가 있는 경우 가장 많이 사용되어지는 항균제이다. Erythromycin의 내성률은 지역이나 시기에 따라 차이가 크다. Seppälä 등<sup>3)</sup>은 핀란드에서 *S. pyogenes*의 erythromycin 내성률이 1988년 5.4%이었는데 1990년에는 13%로 증가하였는데 이는 erythromycin의 사용량과 관계가 있었다고 보고하였다. 이탈리아

아에서도 *S. pyogenes*의 erythromycin 내성률이 1993년까지 10% 미만이었는데 1995년에는 30.7%로 급격히 증가하였다<sup>4)</sup>. 반면 일본에서는 1977년 83.1%까지 달하던 erythromycin 내성률이 1994년에는 0.49%로 감소하였다<sup>17)</sup>. 미국에서는 1993년에서 1994년 사이에 분리한 *S. pyogenes*의 erythromycin 내성률이 2% 미만으로 낮은 것으로 보고되었다<sup>18)</sup>. 우리나라에서는 1994년 정 등<sup>5)</sup>이 각종 임상 검체에서 분리한 *S. pyogenes*의 erythromycin 내성률을 2%로 보고하였는데, 1998년 정 등<sup>6)</sup>은 소아에서 분리된 31균주에 대하여 감수성 시험을 시행하여 erythromycin에 대한 내성률이 16%라고 보고하였다. 최근에는 erythromycin의 내성률이 46%까지 보고된 바 있다<sup>19)</sup>.

Macrolide 제제는 14원환, 15원환, 또는 16원환 lacton 구조를 포함하는 항균제이다. 14원환 macrolide 제제에는 erythromycin과 그 유도체인 roxithromycin, dirithromycin, clarithromycin 등이 있고, 15원환 제제에는 azithromycin이 속하며, 16원환 제제에는 rokitamycin, leucomycin, micasmycin, spiramycin 등이 포함된다. Lincosamide와 streptogramin B 항균제는 macrolide와 같은 계열은 아니지만 기능이 비슷하기 때문에 macrolide 내성을 설명할 때 동시에 논하게 되며, 이들에 대한 내성을 통틀어서 MLS<sub>B</sub> 내성이라고 한다. Lincosamide계에는 clindamycin, lincomycin 등이 있고, streptogramin B계에는 staphylomycin, streptogramin B 및 vernamycin B 등이 포함된다. MLS<sub>B</sub> 내성 표현형은 구성형(constitutive)과 유도형(inducible), 그리고 M 표현형으로 분류한다<sup>20)</sup>. 구성형과 유도형 내성은 *erm* 유전자와 관련이 있고, M 표현형은 능동적 유출에 의한 내성이다. 구성형 내성인 균주는 대부분의 MLS<sub>B</sub> 항균제에 고도내성을 나타내고, 유도형 내성인 균주는 14원환의 macrolide에 중등도 내성이며 16원환이나 clindamycin에 감수성으로 나타나는데 14원환의 존재하에 16원환 및 clindamycin에 내성이 나타날 수 있다<sup>21)</sup>. *ermAM* 유전자는 주로 구성형 내성인 균주에서 발견된다<sup>22)</sup>. Seppälä 등<sup>10)</sup>은 유도형 MLS<sub>B</sub> 내성을 보이는 *S. pyogenes*에서 *ermAM*과는 다른 새로운 유전자를 발견하고 *ermTR*이라고 하였는데 이 유전자의 염기서열은 *Staphylococcus aureus*와 coagulase 음성 포도구균에서 발견된 *ermA* 유전자와 82.5% 동일하였다. 저자들의 경우 *ermAM* 유전자가 검출된 균주는 대부분 erythromycin에 고도내성이었고, azithromycin, clarithromycin 및 clindamycin에 대해서도 내성을 보여 Seppälä 등이 분류한 내성 표현형 중 구성형 내성일 것임을 추측할 수 있었다.

능동적 유출에 의한 내성인 경우 14원환과 15원환 macro-

lide에는 내성이고 16원환 및 lincosamide, streptogramin B 항균제에는 감수성을 나타낸다<sup>12, 23)</sup>. Clancy 등<sup>11)</sup>은 *S. pyogenes*에서 능동적 유출에 관여하는 막관련 단백을 생성하는 유전자를 클로닝하여 *mefA*라고 명명하였고 이 유전자가 임상 검체에서 분리된 *S. pyogenes*에 널리 분포할 것이라고 하였다. Cocuzza 등<sup>22)</sup>은 이탈리아에서 분리한 *S. pyogenes*의 35%는 능동적 유출에 의한 내성이었는데 이들은 erythromycin의 MIC가 8~16 µg/mL로 비교적 낮았고, clindamycin에 대해서는 감수성이라고 보고하였다. 저자들의 경우에도 *mefA* 유전자가 검출된 균주는 대상 균주의 31.3%이었는데 erythromycin의 MIC가 8~16 µg/mL이었고, 대부분 clindamycin에 감수성이었다. 환자에서 분리된 균보다 오히려 정상 인에서 분리된 균에서 *ermAM* 유전자 양성률이 유의하게 높아, 보균자에서의 erythromycin 치료의 어려움을 예상할 수 있으며 이들이 다른 환자에게 균을 전파하는 역할을 하기 때문에 내성균주의 확산이 우려된다.

본 연구에서 *ermAM* 유전자와 *mefA* 유전자에 대해서만 PCR을 시행하였는데 *ermTR*과 같은 다른 유전자에 대한 연구를 추가한다면 *ermAM*과 *mefA* 모두 음성이었던 3균주를 분석하는데 도움이 될 것이다. 저자들은 erythromycin 내성 *S. pyogenes* 중 무작위로 선택한 32균주만을 대상으로 실험하였는데, 여러 지역에서 분리된 좀더 많은 균주를 대상으로 이러한 연구가 이루어진다면 우리나라에서 분리되는 *S. pyogenes*의 erythromycin 내성 기전을 이해하는데 도움이 될 것이다.

## 요 약

**목 적 :** *Streptococcus pyogenes*의 erythromycin에 대한 내성은 표적의 변화와 능동적 유출 기전이 알려져 있다. 저자들은 erythromycin 내성 *S. pyogenes*를 대상으로 세균의 23S rRNA를 수식하여 표적의 변화에 관여하는 *ermAM* 유전자와 능동적 유출에 관여하는 *mefA* 유전자의 양성률을 조사하여 erythromycin 내성 기전을 알아보고자 하였다.

**방 법 :** 건강 초등학생의 인후배양과 환자 검체에서 분리된 *S. pyogenes*를 대상으로 erythromycin, azithromycin, clarithromycin 및 clindamycin에 대하여 한천희석법으로 항균제 감수성 시험을 시행하여 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)를 조사하였다. 그 중 erythromycin에 내성을 보이는 32균주를 대상으로 *ermAM*과 *mefA* 유전자를 PCR로 증폭하였다.

**결 과 :** Erythromycin 내성인 *S. pyogenes* 32균주 중 20

균주(62.5%)는 *ermAM* 유전자가 양성이었고, 10균주(31.3%)는 *mefA* 유전자가 양성이었다. *ermAM* 유전자 양성인 20균주 중 18균주(90.0%)는 erythromycin의 MIC가 64  $\mu\text{g/mL}$  이상인 고도 내성균이었고, *mefA* 유전자 양성인 10균주는 모두 MIC가 16  $\mu\text{g/mL}$  이하의 중등도 내성균이었다.

**결론:** 본 연구에서 *S. pyogenes*의 erythromycin 내성은 약 2/3는 표적의 변화에 의한 내성이었고, 1/3은 능동적 유출에 의한 내성이었다. 이들 내성 기전은 erythromycin의 MIC와 밀접한 관련이 있었다. 좀 더 많은 균주에 대하여 *ermAM* 유전자와 *mefA* 유전자 및 그 외 다른 내성 유전자에 대한 연구를 추가하여 우리나라에서 분리된 *S. pyogenes*의 항균제 내성 기전을 밝히도록 노력하여야 할 것이다.

### 감사의 글

본 연구에 도움을 주신 한국화이자, 한국에보트 및 한국업존 담당자에게 깊은 감사를 드립니다.

### 참고 문헌

- 1) Kaplan EL: Recent evaluation of antimicrobial resistance in  $\beta$ hemolytic streptococci. *Clin Infect Dis* 24:S89-S92, 1997
- 2) Coonan KM, Kaplan EL: In vitro susceptibility of recent North American group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 13:630-635, 1994
- 3) Seppälä H, Nissinen A, Järvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E, et al.: Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 326: 292-297, 1992
- 4) Borzani M, De Luca M, Varotto F: A survey of susceptibility to erythromycin amongst *Streptococcus pyogenes* isolates in Italy. *J Antimicrob Chemother* 40:457-458, 1997
- 5) 정윤섭, 이경원, 권오현, 박향숙: *Streptococcus pyogenes*와 *Streptococcus agalactiae*의 항균제 감수성. *대한화학요법학회지* 12:111-115, 1994
- 6) 정혜선, 박수은, 이환중, 김의중, 김제학: *Streptococcus pyogenes*의 소아에서의 감염양상 및 항균제 감수성. *감염* 30:419-425, 1998
- 7) Leclercq R, Courvalin P: Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemoth* 35:1267-1272, 1991
- 8) Leclercq R, Courvalin P: Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics in bacteria. *Antimicrob Agents Chemoth* 35: 1273-1276, 1991
- 9) Weisblum B: Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemoth* 39:577-585, 1995
- 10) Seppälä H, Skurnik M, Soini H, Roberts MC, Huovinen P: A novel erythromycin resistance methylase gene (*ermTR*) in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemoth* 42:257-262, 1998
- 11) Clancy J, Petitpas J, Dib-Hajj F, Yuan W, Cronan M, Kamath AV, et al.: Molecular cloning and functional analysis of a novel macrolide-resistance determinant, *mefA*, from *Streptococcus pyogenes*. *Mol Microbiol* 22:867-879, 1996
- 12) Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L: *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolide but sensitive to clindamycin: A common resistance pattern mediated by an efflux system. *Antimicrob Agents Chemoth* 40:1817-1824, 1996
- 13) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Eighth informational supplement M100-S8. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA., 1998.
- 14) Holm SE: Invasive group A streptococcal infections. *N Engl J Med* 335:590-591, 1996
- 15) Strömberg A, Romanus V, Burman LG: Outbreak of group A streptococcal bacteremia in Sweden: An epidemiologic and clinical study. *J Infect Dis* 164:595-598, 1991
- 16) Pichichero ME, Margolis PA: A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A  $\beta$ -hemolytic streptococcal pharyngitis: A meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 10:275-81, 1991
- 17) Bass JW, Weisse ME, Plymyer MR, Murphy S, Eberly BJ: Decline of erythromycin resistance of group A  $\beta$ -hemolytic streptococci in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med* 148:67-71, 1994
- 18) Barry AL, Fuchs PC, Brown SD: Macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolates from out-patients in the USA. *J Antimicrob Chemoth* 40:139-140, 1997
- 19) 차성호: Erythromycin resistant group A streptococci의 출현과 역학적 중요성. *소아감염* 6:29-40, 1999
- 20) Seppälä H, Nissinen A, Yu Q, Huovinen P: Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland. *J Antimicrob Chemoth* 32: 885-891, 1993

- 21) Schalén C, Gebreselassie D, Ståhl S: *Characterization of an erythromycin resistance (erm) plasmid in Streptococcus pyogenes*. *APMIS* 103:59-68, 1995
- 22) Cocuzza CE, Mattina R, Mazzariol A, Orefici G, Rescaldani R, Primavera A, et al.: *High incidence of erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes in Monza (North Italy) in untreated children with symptoms of acute pharyngo-tonsillitis: An epidemiological and molecular study*. *Microb Drug Resist* 3:371-378, 1997
- 23) Kataja J, Huovinen P, Muotiala A, Vuopio-Varkila J, Efstratiou A, Hallas G, et al.: *Clonal spread of group A streptococcus with the new type of erythromycin resistance*. *J Infect Dis* 177:786-789, 1998