

1998-2002년에 한국에서 분리된 A군 연쇄구균의 Erythromycin 내성 추이

관동대학교 의과대학 명지병원 소아과, 창원파티마병원 소아과*, 경희대학교 의과대학 진단검사의학교실†, 소아과학교실†
구회경 · 백성철 · 마상혁* · 이희주† · 차성호†

Trends of the Incidence of Erythromycin-Resistant Group A Streptococci in Korea from 1998 through 2002

Hoekyoung Koo, M.D., Sungchul Baek, M.D., Sanghyuk Ma, M.D.*, Heejoo Lee, M.D.† and Sungho Cha, M.D.†

Department of Pediatrics, Myongji Hospital, College of Medicine, Kwandong University, Goyang

Department of Pediatrics*, Changwon Fatima Hospital, Changwon

Department of Laboratory Medicine† and Pediatrics†, College of Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea

Background : Although the incidence of resistance to macrolides in group A streptococci (GAS) was low in the past, high incidences have now been reported from several countries. We tried to find out trends of the incidence of erythromycin-resistant GAS in Korea before and after adopting the separation of the dispensary from medical practice in the middle of the year 2000.

Methods : Five hundred thirty two isolates from children with suspected pharyngotonsillitis from 1998 through 2002 were serotyped by T-agglutination. Minimal inhibitory concentrations of 330 out of 532 isolates were determined by agar dilution methods.

Results : The prevalent T-serotypes were T12 (36.1%), T4 (12.8%), T1 (10.9%), T2/28 (8.8%), and nontypable (7.1%). Resistance rates to erythromycin (EM) by year were 46.2% in 1998, 18.4% in 1999, 15.4% in 2000, 27.6% in 2001, 36.5% in 2002. T12 in 1999 and 2000 were 36.4% and 25.9%, respectively, which seem to be lower than any other year. This relative low percentage of T12 is associated with increasing percentage of T1 in the same year. The frequency of T12, T1, and T4 were high in each group of isolates of Seoul and Masan. From this viewpoint, there was a similarity between the distribution of T-serotypes of both groups of Seoul and Masan.

Conclusion : The frequency of serotype T12 and T4 of GAS were relatively high in Korea from 1998 through 2002. The low rate of EM resistance in 1999 and 2000 seemed to be caused by a sudden increase of T1. The increasing rate of EM resistance from 2000 to 2002 seemed to be caused by the increase in consumption of new macrolides and the increase of T12.

Key Words : Erythromycin, Resistance, Group A streptococcus, T-serotype

서 론

A군 연쇄구균은 *Streptococcus pyogenes*라고도 불리는데 소아에서 인두편도염, 농가진(impetigo), 농피증(pyoderma)의 흔한 원인이며 봉소염(cellulitis), 질염, 패혈증, 폐렴, 심내막염, 심낭염, 골수염, 화농성 관절염, 근염, 제

염(omphalitis) 등을 일으킨다. 또한 성홍열, 단독(erysipelas), 독소 쇼크 증후군(toxic shock syndrome), 괴사성 근막염의 원인이며 심각한 비화농성 합병증인 류마티스 성 열과 급성 사구체 신염을 유발한다. A군 연쇄구균의 혈청학적 특이성을 확인하기 위하여 세포벽 M 또는 T 단백질의 항원성에 따라 많은 혈청학적 형으로 분류할 수 있다. 병독소와 관련이 있는 M 단백질 분류를 위한 항혈청의 제조가 매우 까다로워 상용화가 되지 못한 반면에, 역학 조사에 도움이 되는 T 단백질의 항혈청은 쉽게 구입하여 혈청형을 분류할 수 있다.

A군 연쇄구균은 penicillin에 예민한 감수성이 있고 현

접수: 2004년 1월 17일, 승인: 2004년 3월 16일
교신저자: 차성호, 서울시 동대문구 회기동 1
경희대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)958-8303, Fax: 02) 967-1382
E-mail: sunghocha@hotmail.com

재까지 내성 균주는 발견되지 않았다. 따라서 penicillin이 A군 연쇄구균 감염에 대한 일차 치료 선택약이며, penicillin에 과민 반응이 있는 경우에는 erythromycin(EM)이 일차 선택약이다(1). 외래에서는 A군 연쇄구균 감염이 의심될 때 경구 항균제인 EM 등의 macrolide를 많이 사용하고 있다. EM은 macrolide의 기본형(prototype)이므로 EM 내성균은 다른 macrolide에도 교차 내성이 있을 가능성이 있다.

전세계적으로 A군 연쇄구균에 대한 EM 내성을 보고하고 있으며(2-10), 우리나라도 1998년의 A군 연쇄구균에 대한 역학 조사에서 EM 내성률이 41.3%로 증가하였음을 보고하였다(11). 이는 EM 내성 혈청형과 관련이 있는 T단백 혈청형 T12가 92년에 3.9% (12), 96년에 10.9% (13), 98년에는 44.7% (14)로 증가한 것과 관련이 있다. 본 연구는 1998년부터 2002년까지 우리나라에서 분리된 A군 연쇄구균의 혈청형과 EM 내성률을 알아보고 2000년 중반에 시작된 의약분업 전후로 EM 내성 A군 연쇄구균 경향을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

1998년부터 2002년까지 서울 및 경상남도 마산에서 인두편도염이 의심되는 아동에게서 분리된 532주의 *Streptococcus pyogenes* 균주를 동정하였다. 이 균주들을 대상으로 역학적으로 유용한 T단백 혈청형 분류를 실시하였고, 이 중 330균주에 대해 EM을 포함하여 9개 항균제에 대한 감수성 검사를 하였다. 또한, 1998년에서 2000년까지 서울에서 분리된 256주의 *S. pyogenes* 균주와 같은 기간에 마산에서 분리된 *S. pyogenes* 89균주에 대한 T단백 혈청형 분류를 실시하였다.

2. A군 연쇄구균 동정 방법

소독된 면봉으로 대상 아동의 편도와 인두를 세계 문질러 면양혈액한천배지 위에 접종한 후 1시간 이내에 접종부위를 백금니를 이용하여 획선(streaking)하여 분리하였고, 접종한 면양혈액한천배지는 37.2℃ 배양기에 하룻밤 배양한 후 베타용혈을 보이는 균주를 채취하여 면양혈액한천배지에 이차 접종 및 획선(streaking)과 동시에 bacitracin disk (Difco, Detroit, Michigan, USA) 시험을 시행하였다. 베타용혈을 보이는 균주는 Streptex (Murex Biotech Limited, Dartford, England)를 이용하여 혈청군(grouping)을 시험하였다.

3. T단백 혈청형 분류

T단백 혈청형 분류에 이용되었던 항혈청(Sevapharma, Prague, Czech)을 이용하여 Moody 등(15)의 방법으로 혈청형 분류를 다음과 같은 방법으로 시행하였다.

5리터 용량의 병에 막대자석(magnetic bar)을 넣고, 3리터의 증류수에 neopepton 40 gram과 Todd-Hewitt broth 120 gram을 넣은 Thermolyne (type 1000 stir plate)이 완전히 녹을 때까지 젓는다. 완전히 용해되면 증류수 1리터를 추가하여 넣는다. T단백 혈청형 검사를 하기 위해 마개가 있는 시험관에 8 mL를 넣고 마개를 느슨히 막고 가압증기멸균한다. 저장용 배지를 만들기 위해 5 mL 용량의 병에 가압증기멸균한 Todd-Hewitt broth 4 mL를 넣고, 여기에 5% 면양혈액 4 mL를 넣는다. 만들어진 저장용 배지 속에 백금니를 이용하여 한 개의 균 집락을 저장용 배지 속에 접종한 후 37℃에서 하룻밤 배양한다. 저장용 배지에서 배양되는 균주의 순수도를 보기 위해 재배양을 시행한다. 저장용 배지로부터 1 mL를 뽑아 T단백 혈청형 분류를 위한 8 mL 시험관에 3 방울을 넣는다. T단백 혈청형 분류를 위한 8 mL 시험관을 30℃에서 하룻밤 배양한다. 시험관 내에서 균이 자라는 탁도에 따라 필요하면 1,300 rpm에서 20분간, 그렇지 않으면 1,000 rpm에서 5분간 원심분리한다. 시험관 내에 용액 0.5 mL를 남기고 상층액은 흡입 제거한다. 0.5 mL의 시험관내 용액을 거품이 생기지 않도록 5초 정도 vortexing 한다. 0.05% phenol red 2 방울을 시험관 벽에 닿지 않도록 떨어뜨리고 이어서 0.2 N NaOH 4 방울을 가하면 색깔이 오렌지에서 붉은색으로 변한다. 이와 동시에 시험관을 3-4회 흔든다. 멸균 상태의 trypsin 2 방울을 떨어뜨린다. 푸른색의 색조를 보일 때까지 0.2 N NaOH를 1 방울씩 떨어뜨린다. 파라핀으로 덮어 37℃에서 배양한 후 키트의 설명에 따라 TUWXY 혈청형을 분류한다.

4. 항균제 감수성 검사

A군 연쇄구균 배양 시에 5% 면양 혈액이 포함된 Mueller-Hinton (MH) 배지(Difco, Detroit, Michigan, USA)에서 계대 배양한 시험 세균의 집락을 brain heart infusion broth (BHIB; Difco, Detroit, Michigan, USA)에 접종하여 36℃에서 약 4시간 배양하였다. BHIB로 희석하여 0.5 McFarland standard의 탁도에 맞추었다. 항균제 감수성 시험은 한천 희석법으로 최소억제농도(Minimal Inhibitory Concentration, MIC)를 측정하였다. 사용된 항균제는 penicillin G, EM, clindamycin, clarithromycin, tet-

racycline, cefotaxime, vancomycin, ceftriaxone, cefdinir 등 모두 9종류이었다.

항균제 감수성 검사는 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)의 기준에 따랐고(16) MIC₅₀, MIC₉₀은 각각 검사한 균주 중 50%, 90% 균주의 성장을 억제하는 항균제 농도로 하였다.

결 과

1. T단백 혈청형의 분포

1998년에서 2002년 동안 532균주를 T단백 혈청형에 따라 나누어 보았을 때 T12는 36.1%, T4는 12.8%, T1은 10.9%, T2/28은 8.8%, 분류불가능(nontypable)은 7.1% 등으로 5년 동안 T12와 T4가 비교적 지속적으로 높은 빈도를 보였다(Table 1).

2. EM에 대한 내성률

532균주 중에서 330균주를 항균제 감수성 검사를 시행한 결과 EM에 대한 내성률은 1998년에 46.2%, 1999년에 18.4%, 2000년에 15.4%, 2001년에 27.6%, 2002년에 36.5%이었으며 혈청형별로는 T12는 42.4% (26.3-68.3%), T4는 18% (11.1-37.5%), T1은 7% (0-25%), 분류불가능은 9.4% (0-40%) 등이었다(Figure 1, Table 2). 5년 동안 A군 연쇄구균의 EM에 대한 평균 내성률은 28.5%이었다(Table 2). 한편 EM 내성률이 낮았던 1999년과 2000년에는 T1의 빈도가 높았다(Table 1).

3. 연령에 따른 T단백 혈청형 분포

연령에 따라 비교해 보았을 때 T12와 T4는 6세 미만 군에 비해 15세 초과 군에서 비교적 적게 나타남을 알 수 있었다. 각각 T12는 35.6% 대 27.8%, T4는 22.9% 대 5.6%이었다(Table 3).

Table 1. T-Protein Patterns of 532 Isolates of *Streptococcus pyogenes* in Korea (1998-2002) (%)

Serotype	1998	1999	2000	2001	2002	Total
T12	41 (44.6)	16 (36.4)	38 (25.9)	62 (39.0)	35 (38.9)	192 (36.1)
T4	18 (19.6)	9 (20.5)	19 (12.9)	14 (8.8)	8 (8.9)	68 (12.8)
T1	4 (4.3)	6 (13.6)	37 (25.2)	7 (4.4)	4 (4.4)	58 (10.9)
T8	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	5 (0.9)
T28	4 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	3 (3.3)	9 (1.7)
T3	2 (2.2)	0 (0.0)	15 (10.2)	7 (4.4)	9 (10.0)	33 (6.2)
T8/25	2 (2.2)	1 (2.3)	0 (0.0)	15 (9.4)	2 (2.2)	20 (3.8)
T11	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (3.3)	6 (1.1)
T6	1 (1.1)	1 (2.3)	7 (4.8)	8 (5.0)	4 (4.4)	21 (3.9)
T2	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.7)	3 (1.9)	1 (1.1)	8 (1.5)
T2/28	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (7.5)	26 (16.4)	10 (11.1)	47 (8.8)
Others	6 (6.5)	6 (13.6)	5 (3.4)	5 (3.1)	5 (5.6)	27 (5.1)
Nontypable	11 (12.0)	5 (11.4)	8 (5.4)	8 (5.0)	6 (6.7)	38 (7.1)
Total	92 (100.0)	44 (100.0)	147 (100.0)	159 (100.0)	90 (100.0)	532 (100.0)

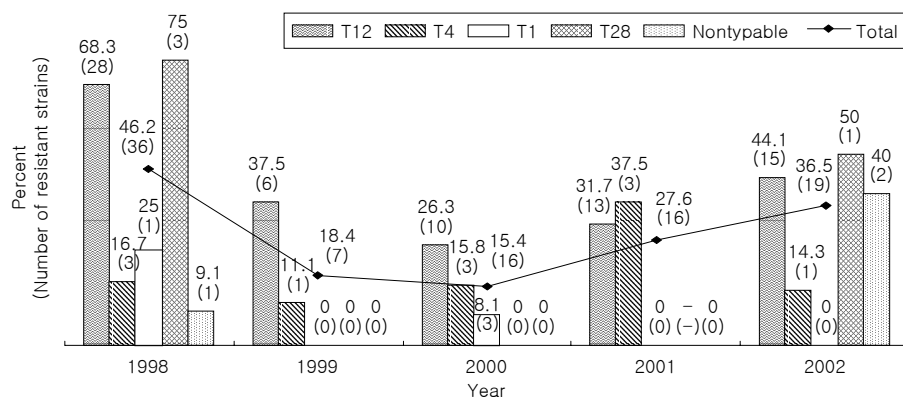


Figure 1. Erythromycin Resistance Rates of 330 Strains of *Streptococcus pyogenes* Obtained from Patients (1998-2002).

Table 2. Erythromycin Resistance Rates according to the T-Serotypes of 330 Strains of *Streptococcus pyogenes* Obtained from Patients (1998-2002)

Serotype	Number of resistant strains/Number of isolates tested (%)					
	1998	1999	2000	2001	2002	Total
T12	28/41 (68.3)	6/16 (37.5)	10/38 (26.3)	13/41 (31.7)	15/34 (44.1)	72/170 (42.4)
T4	3/18 (16.7)	1/9 (11.1)	3/19 (15.8)	3/8 (37.5)	1/7 (14.3)	11/61 (18.0)
T1	1/4 (25.0)	0/6 (0)	3/37 (8.1)	0/6 (0)	0/4 (0)	4/57 (7.0)
T28	3/4 (75.0)	0/2 (0)	0/2 (0)	—/0 (—)	1/2 (50.0)	4/10 (40.0)
Nontypable	1/11 (9.1)	0/5 (0)	0/8 (0)	0/3 (0)	2/5 (40.0)	3/32 (9.4)
Total	36/78 (46.2)	7/38 (18.4)	16/104 (15.4)	16/58 (27.6)	19/52 (36.5)	94/330 (28.5)

Table 3. T-Protein Patterns of Isolates of *Streptococcus pyogenes* according to the Age of Patients (1998-2002) (%)

Serotype	Less than 6 years	6-10 years	11-15 years	More than 15 years	Total
T12	42 (35.6)	51 (38.9)	8 (29.6)	15 (27.8)	116 (35.2)
T1	15 (12.7)	23 (17.6)	5 (18.5)	6 (11.1)	49 (14.8)
T4	27 (22.9)	14 (10.7)	2 (7.4)	3 (5.6)	46 (13.9)
T3	9 (7.6)	11 (8.4)	2 (7.4)	0 (0.0)	22 (6.7)
T6	9 (7.6)	5 (3.8)	1 (3.7)	0 (0.0)	15 (4.5)
T2/28	7 (5.9)	10 (7.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	18 (5.5)
T2	5 (4.2)	6 (4.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	12 (3.6)
Nontypable	1 (0.8)	5 (3.8)	3 (11.1)	6 (11.1)	15 (4.5)
Others	3 (2.5)	6 (4.6)	4 (14.8)	24 (44.4)	37 (11.2)
Total	118 (100.0)	131 (100.0)	27 (100.0)	54 (100.0)	330 (100.0)

Table 4. Proportion of T-Serotypes of 345 *Streptococcus pyogenes* according to the Isolation Site (1998-2000)

T-serotype	Number (%)		
	Seoul	Masan	Total
T12	73 (28.5)	29 (32.6)	102 (29.6)
T1	28 (10.9)	20 (22.5)	48 (13.9)
T4	31 (12.1)	11 (12.4)	42 (12.2)
T3	12 (4.7)	10 (11.2)	22 (6.4)
T2/28	9 (3.5)	5 (5.6)	14 (4.1)
T6	9 (3.5)	5 (5.6)	14 (4.1)
Others	94 (36.7)	9 (10.1)	103 (29.9)
Total	256 (100.0)	89 (100.0)	345 (100.0)

4. 지역간의 T단백 혈청형 분포의 차이

1998년에서 2000년까지 서울과 마산에서 분리된 345 균주의 T 단백질 혈청형 분포는 서울에서 T12는 28.5%, T1은 10.9%, T4는 12.1%이었고 마산에서 T12는 32.6%, T1은 22.5%, T4는 12.4%로 두 곳 모두 T12, T1, T4의 빈도가 높은, 유사한 분포를 보였다(Table 4).

5. 항균제 감수성

항균제의 감수성 시험 결과를 보면 EM의 MIC₅₀은 모

두 0.5 µg/mL 이하이었지만 MIC₉₀은 모두 16 µg/mL 이상이었고 clindamycin, clarithromycin, tetracycline의 MIC₉₀도 높았다(Table 5).

고 찰

항균제가 사용되기 전에 A군 연쇄구균에 의한 중증 감염은 흔히 발생하였다. 그러다가 1940년대 penicillin의 사용으로 A군 연쇄구균 감염은 정복될 수 있다고 여겨졌다. 70년대 의사들은 선진국에서는 중증 A군 연쇄구균 감염이 거의 박멸되었다고 낙관하였다(17). 그러나 80년대 중, 후반에 세계 여러 지역에서 류마티스성 열의 많은 발병이 있었다(18). A군 연쇄구균에 의한 괴사성 근막염, 봉소염, 폐렴, 균혈증 등의 침습성 감염은 70년대까지 드물어졌으나 80년대에 들어와서 다시 증가하는 경향이 보고되었으며(19) 중증 A군 연쇄구균 감염의 발생이 증가하였다(20).

A군 연쇄구균은 3층의 세포벽으로 구성되어 있으며 가장 바깥쪽 층의 단백질에 의해 항원성을 갖는다. 이 중에 M단백은 주요 병독소로 작용하고 숙주의 식작용을 방해한다. 이 M단백에 의해 A군 연쇄구균은 93가지의 혈청형으로 분류된다. M단백은 A군 연쇄구균의 병인론과 병독성을 결정하고 형특이성이 있으나 형의 분류가 50%에

Table 5. Minimal Inhibitory Concentrations of *Streptococcus pyogenes* Isolates (1998-2002)

Antimicrobial agent	MIC* range	1998 (n=78)		1999 (n=38)		2000 (n=104)		2001 (n=58)		2002 (n=52)	
		MIC ₅₀ [†] (μg/mL)	MIC ₉₀ [‡] (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
Penicillin G	≤0.5	≤0.015	≤0.015	≤0.5	≤0.5	≤0.125	≤0.125	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5
Erythromycin	≤0.5-≥128	≤0.5	≥128	≤0.5	≥128	≤0.25	≥16	≤0.5	32	≤0.5	32
Clindamycin	≤0.125-≥128	≤0.125	≥128	≤0.5	≥128	≤0.125	≥32	≤0.5	2	≤0.5	2
Clarithromycin	≤0.5-≥128	NT [§]	NT	≤0.5	≥128	≤0.125	≥2	≤0.5	16	≤0.5	32
Tetracycline	≥8-≥128	≥8	32	≤0.5	≥128	≤1	≥128	≤0.5	64	≤0.5	64
Cefotaxime	≤0.015	≤0.015	≤0.015	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Vancomycin	≤0.5	≤0.25	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≥1	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5
Ceftriaxone	≤0.5	NT	NT	≤0.5	≤0.5	≤0.125	≤0.125	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5
Cefdinir	≤0.5	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	≤0.5	≤0.5

*MIC: Minimal inhibitory concentration, [†]MIC₅₀: Concentration of the drug which inhibited 50% strains tested, [‡]MIC₉₀: Concentration of the drug which inhibited 90% strains tested, [§]NT: Not tested

서만 가능하고 배양시에 M형원의 표현형이 소실되거나 적절한 항M 혈청을 구하기 힘들다는 단점이 있다. 반면에 세포벽의 T단백은 M단백과 상호관련성이 있으며 M단백에 비해 특이성은 떨어지나 배양된 균주의 90%에서 형의 분류가 가능하며 검사 시약이 상품화되어 쉽게 분류할 수 있어 질병의 역학적 상황을 이해하는데 유효하다고 알려져 있다(14, 17, 21).

EM을 기본형(prototype)으로 하는 macrolide 항균제는 경구제제이고 penicillin에 대한 알레르기 반응 유무가 확인되지 않은 환자에서도 사용 가능하여 A군 연쇄구균 감염이 의심될 때 이 약제가 처방되는 경우가 많다.

하지만 1956년에 Lowbury와 Hurst (2)가 *Streptococcus pyogenes*에서의 EM 내성을 처음으로 보고한 데 이어 일본(3, 4), 핀란드(5), 스페인(6), 이탈리아(7), 대만(8) 등 여러 나라에서 A군 연쇄구균에서 EM 내성의 빈도가 증가하였음을 보고하고 있다. 반면에 아르헨티나(9), 미국(10) 등에서는 EM 내성 A군 연쇄구균의 빈도가 5% 미만으로 아직 EM 내성의 빈도가 낮은 것으로 보고하고 있다.

우리나라에서는 정 등(22)이 1994년에 EM 내성률을 2%로 보고하였고 정 등(19)은 1998년에 내성률이 16%로 증가하였음을 보고하였다. Cha 등(11)은 1998년에 서울에서 EM 내성률이 41.3%임을 보고하였다. 우리나라에서 EM의 소비는 1995년에 3억1천만원, 1996년에 3억2천만원, 1997년에 4억6천만원, 1998년에 1억4천만원으로 1996년에서 1997년 사이에 급격한 증가가 있었고 이것이 EM 내성률이 증가한 시기와 일치한다.

전세계에 걸친 세균의 항균제에 대한 내성의 증가는 중대한 문제이다. 가까운 미래에는 새로운 항균제의 지속적인 발견이 어려울 것으로 예상되므로 적어도 십년 내

지 이십년 동안 현재 사용 가능한 항균제로 질병에 대처해야 한다. 그러므로 우리는 항균제 내성 발생을 예방하는 방법을 찾아야 한다(23).

항균제 소비와 내성균 출현의 관계는 복잡하고 그 연관성을 입증하기가 어렵다. 그럼에도 불구하고 항균제의 치료 및 예방적 사용이 개인, 병원 또는 지역 사회에서의 내성 균주 출현과 관련이 있다는 증거가 있다. Beta-lactam 항균제 사용 증가 후 coagulase negative staphylococci의 methicillin 내성 증가나 EM 과다 소비 후 *Staphylococcus aureus*의 EM 내성 증가가 그 예이다(24). EM 소비 증가 후의 A군 연쇄구균의 EM 내성 증가도 그러한 경우라 할 수 있다.

EM 내성 A군 연쇄구균의 빈도가 높으면 이 균에 의한 감염을 치료할 때 사용할 수 있는 경구 항균제의 수가 적어지므로 임상적으로 문제가 된다. EM을 배제할 때 penicillin을 투여할 수 없는 환자에게 사용할 수 있는 경구 항균제는 cephalosporin과 clindamycin이다. 그런데 EM 내성이 있는 경우에 종종 clindamycin 내성도 나타나므로 주의해서 사용해야 한다. 새로운 macrolide 항균제는 EM 내성 A군 연쇄구균에 교차 내성의 가능성이 있으므로 그 효과가 확실치 않다(5).

일본이나 핀란드에서는 EM 내성의 증가로 macrolide 사용을 자제하였는데 그 후로 EM 내성 A군 연쇄구균이 감소하였다(25, 26).

일본의 Fujita 등은 74년에서 75년 동안 EM 내성 A군 연쇄구균이 61.8%이었는데 78-80년에는 16.1%, 81-82년에는 22.2%, 86년에는 1% 미만으로 감소하였다고 발표하였는데 일본에서 70년 이후 macrolide 소비가 77년까지 급격하게 증가하였다가 그 이후 점차 감소하였다. 이들은 macrolide의 사용이 늘어서 내성 균주가 60%까지 증가하

였다가 이 약제의 사용이 줄면서 내성률이 감소한 것으로 추측하였다(25).

핀란드에서는 80년대에 macrolide의 소비가 3배로 늘어났고 A군 연쇄구균의 EM 내성률이 88-89년에 5%에서 90년에 13%로 증가하였다. 이 나라 대부분의 지역에 걸친 분석 결과 EM 사용량과 A군 연쇄구균의 EM 내성 정도가 상관 관계가 있음이 확인되어 외래에서 호흡기 및 피부 감염 치료에 이 약제의 사용을 줄이는 국가적 지침을 마련하여 시행하였다. 이 지침에서는 교차 내성 때문에 다른 macrolide의 처방도 줄이도록 하였다. 이 지침이 91년말에 공포되어 91년에 비해 92년의 EM 사용량이 절반 정도로 줄었고 EM 내성 A군 연쇄구균이 92년에 16.5%에서 96년 8.6%로 감소하였다. 이 지침이 공포될 때에는 EM 사용이 감소하여 수년이 지나야 내성률이 떨어지기 시작할 것으로 예상하였는데 2년이 지나서부터 내성균의 빈도가 현저하게 감소하였다. 따라서 이러한 외래 항균제 처방 지침이 지역 사회내의 항균제 내성 문제를 다루는데 중요한 역할을 할 수 있을 것이다(26).

새로운 macrolide가 *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* 등에 의한 감염에 효과적이기 때문에 일본이나 핀란드에서도 이들의 사용이 증가할 수 있고 그런 경우에는 EM 내성 A군 연쇄구균이 증가할 것이다(25, 26).

한편 2000년 7월부터 우리나라에서 의약분업이 실시되었는데, 보건복지부에서 만든 의약분업 인터넷 홍보페이지(<http://bunup.mohw.go.kr>)에 나온 이 정책의 실시 이유에는 무분별한 약의 오남용을 예방한다는 것이 명시되어 있다. 그리고 이 사이트에 따르면 원외 처방 환자 100명당 항생제 처방받은 환자수가 2001년 2/4분기 49.01명에서 2001년 3/4분기 42.37명으로 13% 감소하였다. 그런데 우리나라에서 EM의 소비는 1998년에 1천1백만 달러에서 2002년에는 4백3십만 달러로 감소하였지만, 새로운 macrolide와 유사 항균제의 소비는 1998년 2천4백3십만 달러에서 2002년에 3천8백8십만 달러로 증가하였다. 2000년에 시행된 의약분업 초기에 항균제 사용이 감소하였다가 그 후로 다시 증가하기 시작하였으며, 특히 새로운 macrolide의 소비가 늘어난 것이다.

본 연구 결과에 따르면 1998년부터 2002년까지 우리나라에서 분리된 A군 연쇄구균에서 T12와 T4가 비교적 지속적으로 높았고 EM에 대한 내성률이 2000년까지 감소하였다가 2001년부터 다시 증가하기 시작하였다. 혈청형에 따라 내성률이 각각 다르게 나타났는데 대체로 T12, T4가 높은 내성률을 나타내었고, 반면에 T1은 낮은 내성률을 나타냈다. 상대적으로 1999년과 2000년에 EM 내성

률이 감소한 것은 낮은 내성률과 관련이 있는 것으로 생각되는 T1의 빈도가 증가하였기 때문이라고 생각된다. 2001년 이후 EM 내성률 증가의 원인은 새로운 macrolide의 사용 증가와 높은 내성률과 관련이 있는 것으로 생각되는 T12의 빈도 증가 때문으로 판단된다. 의약분업은 2000년 후반기부터 실시되었으므로 의약분업 초기의 항균제 사용량 감소로 2000년의 낮은 EM 내성률과 2001년의 증가된 EM 내성률을 설명할 수 없다. 한편, 혈청형의 지역적 차이는 없었으나 6세 미만의 아이들에서 내성 빈도가 높은 것으로 여겨지는 T12와 T4가 많았다. 따라서 6세 미만의 A군 연쇄구균 감염 환자를 치료할 때 EM 내성에 더욱 주의해야 한다.

결론적으로 우리나라에서 1998년부터 2002년까지 A군 연쇄구균의 EM 내성률은 2000년까지 감소하였다가 2001년부터 증가하는 추세인데 혈청형의 변화와 macrolide의 소비 변화가 그 원인으로 생각된다.

앞으로도 지속적으로 EM 내성 A군 연쇄구균의 혈청형 빈도와 항균제 소비 변화를 파악하여 이와 관련된 항균제 내성률 변화 등의 역학적 특성을 조사해야 할 것이다. 또한 항균제 소비 변화와 혈청형 빈도 변화, 특히 높은 내성과 관련이 있는 것으로 보이는 혈청형 빈도 변화의 연관성 여부도 연구해야 할 것이다.

한편 일본이나 핀란드의 예에서 보았듯이 macrolide 사용의 자제가 EM 내성을 극복할 수 있는 한 방법이 될 수 있다(25, 26). 정부나 의사 단체 주도의 항균제 처방 지침이 마련된다면 상기도 감염 환자의 치료에 있어서 macrolide의 투여를 줄일 수 있고 그 결과 A군 연쇄구균의 EM 내성률을 낮출 수 있을 것이다.

요 약

목 적 : A군 연쇄구균 감염 치료를 위해 외래에서 erythromycin (EM) 등의 macrolide 항균제를 많이 처방하는데 전세계적으로 A군 연쇄구균에 대한 EM 내성을 보고하고 있다. 이번 연구는 1998년부터 2002년까지 우리나라에서 분리된 A군 연쇄구균의 혈청형과 EM 내성률을 알아보고 2000년 중반에 시작된 의약분업 전후로 EM 내성 A군 연쇄구균 경향을 알아보고자 하였다.

방 법 : 1998년에서부터 2002년까지 서울 및 경상남도 마산에서 인두편도염이 의심되는 아동에게서 분리된 532주의 *S. pyogenes* 균주를 동정하여 T단백 혈청학형 분류를 실시하였고, 이 중 330균주에 대해 EM을 포함하여 9개 항균제에 대한 감수성 검사를 하였다.

결 과 :

1) 532균주의 T단백 혈청형은 T12는 36.1%, T4는 12.8%, T1은 10.9%, T2/28은 8.8%, 분류불가능은 7.1% 등으로 T12, T4의 분리율이 높았다.

2) 연도별 EM 내성률은 1998년에 46.2%, 1999년에 18.4%, 2000년에 15.4%, 2001년에 27.6%, 2002년에 36.5%이었으며 T단백 혈청형별로는 T12는 42.4%, T4는 18%, T1은 7% 등으로 혈청형별로 차이를 보였다.

3) 서울과 마산에서 분리된 345 균주의 T단백 혈청형 분포는 두 곳 모두 T12, T1, T4의 빈도가 높은, 유사한 분포를 보였다.

결 론 : 5년 동안 T12와 T4가 비교적 지속적으로 높은 빈도를 보였다. A군 연쇄구균의 EM 내성률이 상대적으로 1999년과 2000년에 낮았는데 낮은 내성률과 관련이 있는 듯한 T1 빈도의 증가가 원인으로 사료된다. 2001년과 2002년의 EM 내성률 증가는 새로운 macrolide의 소비 증가와 높은 내성률과 관련이 있는 듯한 T12의 빈도 증가에 기인하는 것으로 추정된다.

참 고 문 헌

- Gerber MA: Group A streptococcus, In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics 17th ed. p870-879, Philadelphia, Saunders, 2002
- Lowbury EJ, Hurst L: The sensitivity of staphylococci and other wound bacteria to erythromycin, oleandomycin, and spiramycin. *J Clin Pathol* 12: 163-169, 1959
- Miyamoto Y, Takizawa K, Matsushima A, Asai Y, Nakatsuka S: Stepwise acquisition of multiple drug resistance by beta-hemolytic streptococci and difference in resistance pattern by type. *Antimicrob Agents Chemother* 13:399-404, 1978
- Maruyama S, Yoshioka H, Fujita K, Takimoto M, Satake Y: Sensitivity of group A streptococci to antibiotics. Prevalence of resistance to erythromycin in Japan. *Am J Dis Child* 133:1143-1145, 1979
- Seppälä H, Nissinen A, Järvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E, Holm SE, Jahkola M, Kartila ML, Klaukka T, Kontiainen S, Liimatainen O, Oinonen S, Passi-Metsomaa L, Huovinen P: Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 326:292-297, 1992
- Betriu C, Casado MC, Gomez M, Sanchez A, Palau ML, and Picazo JJ: Incidence of erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*: a 10-year study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 33:255-260, 1999
- Cornaglia G, Ligozzi M, Mazzariol A, Valentini M, Orefici G, Fontana R: Rapid increase of resistance to erythromycin and clindamycin in *Streptococcus pyogenes* in Italy, 1993-1995. The Italian Surveillance Group for Antimicrobial Resistance. *Emerg Infect Dis* 2:339-342, 1996
- Chang SC, Chen YC, Luh KT, Hsieh WC: Macrolides resistance of common bacteria isolated from Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 23:147-154, 1995
- Lopardo HA, Venuta ME, Vidal P, Rosaenz L, Corthey C, Farinati A, Couto E, Sarachian B, Sparo M, Kaufman S, De Mier CA, Gubbay L, Scilingo V, Villaverde P: Argentinian collaborative study on prevalence of erythromycin and penicillin susceptibility in *Streptococcus pyogenes*. The Argentinian Streptococcus Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 29:29-32, 1997
- 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
- Cha S, Lee H, Lee K, Hwang K, Bae S, Lee Y: The emergence of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Seoul, Korea. *J Infect Chemother* 7:81-86, 2001
- Kim SJ, Cha SH, Kim EC, Kaplan EL: Serotypes of *Streptococcus pyogenes* isolated from healthy school children in Kangwon-do. *J Korean Med Sci* 9:52-56, 1994
- 차성호, 박용호, 서진태, Johnson D: 1996년도 인두편도염 환아와 정상 소아에서 분리된 A군 연쇄구균의 혈청학적 분류에 관한 연구. *감염* 30:19-23, 1998
- 차성호, 황규잠, 이영희: Erythromycin 내성 A군 연쇄구균 출현과 관련된 세포벽 T 단백질 항원성 검사의 역학적 중요성. *소아과* 43:1323-1329, 2000
- Moody MD, Padula J, Lizana D, Hall CT: Epidemiologic characterization of group A streptococci by T-agglutination and M-precipitation tests in the public health laboratory. *Health Lab Sci* 74:149-162, 1965
- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard. Publication M7-A5. Vol 23, No 5. Villanova, Pennsylvania, NCCLS, 2003
- Efstratiou A: Group A streptococci in the 1990s. *J Antimicrob Chemother* 45 suppl, 3-12, 2000
- Veasy LG, Tani LY, Hill HR: Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 124:9-16, 1994
- 정혜선, 박수은, 이환중, 김의중, 김제학: *Streptococcus pyogenes*의 소아에서의 감염 양상 및 항균제 감

수성. 감염 30:419-425, 1998

- 20) Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swarts R, Ries KM, Schlievert PM, Kaplan E: *Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A*. *N Engl J Med* 321:1-7, 1989
- 21) 최선희, 김연호, 차성호, 김기상, 이영희: 3년간(1998-2000년) A군 연구군 감염의 혈청학적 형분류와 역학적 특징. *소아과* 45:1368-1372, 2002
- 22) 정운섭, 이경원, 권오현, 박향숙: *Streptococcus pyogenes*와 *Streptococcus agalactiae*의 항균제 감수성. *대한화학요법학회지* 12:111-115, 1994
- 23) Seppälä H, Klaukka T, Lehtonen R, Nenonen E, Huovinen P: *Outpatient use of erythromycin: link to increased erythromycin resistance in group A streptococci*. The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *Clin Infect Dis* 21:1378-1385, 1995
- 24) Cristino JM: *Correlation between consumption of antimicrobials in humans and development of resistance in bacteria*. *Int J Antimicrob Agents* 12:199-202, 1999
- 25) Fujita K, Muroto K, Yoshikawa M, Murai T: *Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan*. *Pediatr Infect Dis J* 13:1075-1078, 1994
- 26) Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P: *The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland*. The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 337:441-446, 1997