β-용혈성 연쇄구균의 항균제 내성

연세대학교 대학원

의 학 과

박 종 선

β-용혈성 연쇄구균의 항균제 내성

지도 윤 갑 준 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2000년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

박 종 선

박종선의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 윤 길중 인

심사위원 고 춘정 인

심사위원 홍 사중 인

연세대학교 대학원

2000년 6월 일

감사의 글

부족한 본인이 본 논문을 완성하기까지 여러분들의 도움이 있었기에 감사를 드립니다.

저를 임상병리과로 이끌어 주시고, 석사학위를 할 수 있도록 동기를 부여하여 주신 윤갑준 지도교수님께 감사 드립니다. 연구와 진료로 바쁘신 가운데도 심사과정에서 많은 관심을 가지고 논문에 대하여 빠짐 없는 검토와 충고를 해 주시고 자문하여 주신 고춘명 교수님과 용석중 교수님께 감사 드리고, 연구 시작부터 논문을 마칠 때까지 항상 세심하고 자상한 조언으로 이끌어 주시면서 이 논문이 완성될 수 있게 지도하여주신 어영 교수님, 그리고 연구하는 동안 여러모로 도움을 주신 장인호 기사장님을 비롯한 임상병리과 미생물계 선생님들에게도 감사 드립니다.

마지막으로 저를 변함없이 사랑해 주시고 기도해 주시는 부모님을 비롯한 가족들과 함께 이 기쁨을 나누고 싶습니다.

저 자 씀

차 례

표 차례 ii
국문요약 iii
I. 서 론 1
II. 재료 및 방법 3
1. 연구대상 3
2. 항균제 감수성 시험 3
III. 결 과 4
1. 항균제 감수성 시험 결과 4
가. A군 연쇄구균의 항균제 감수성 4
나. B군 연쇄구균의 항균제 감수성 5
다. C군 연쇄구균의 항균제 감수성 6
라. F군 연쇄구균의 항균제 감수성 7
마. G군 연쇄구균의 항균제 감수성 8
2. 연도별 항균제 내성 균주 수 9
가. A군 연쇄구균의 연도별 내성균주수 9
나. B군 연쇄구균의 연도별 내성균주수 10
다. C군 연쇄구균의 연도별 내성균주수 11
라. F군 연쇄구균의 연도별 내성균주수 12
마. G군 연쇄구균의 연도별 내성균주수 13
IV. 고 찰 14
V. 결 론 18
참고문헌 20
영문요약 27

11331403

표 차 례

Table 1. Activities of antimicrobial agents against group A streptococci 4
Table 2. Activities of antimicrobial agents against group B streptococci 5
Table 3. Activities of antimicrobial agents against group C streptococci 6
Table 4. Activities of antimicrobial agents against group F streptococci 7
Table 5. Activities of antimicrobial agents against group G streptococci 8
Table 6. No. (%) of group A streptococci resistant to antimicrobials by years 9
Table 7. No. (%) of group B streptococci resistant to antimicrobials by years 10
Table 8. No. (%) of group C streptococci resistant to antimicrobials by years 11
Table 9. No. (%) of group F streptococci resistant to antimicrobials by years 12
Table 10. No. (%) of group G streptococci resistant to antimicrobials by years 13

국문요약

β-용혈성 연쇄구균의 항균제 내성

항균제 내성의 증가로 인해 감염성 질환 치료에 어려움이 증가되어 왔으나 β-용혈성 연쇄구균(*Streptococcus*)은 예외이었다. β-용혈성 연쇄구균의 penicillin에 대한 최소억제농도(minimal inhibitory concentration)는 지난 70-80년 동안 큰 변화를 보이지 않고 있고 penicillin 내성균은 아직 보고된 적이 없다. 그러나 penicillin 과민성 환자나 penicillin 치료가 실패한 환자의 경우에 대체 약제로 erythromycin이 주로 사용되는데 이러한 erythromycin에 대한 연쇄구균의 내성률은 보통 5% 이하로 알려져 있으나, 연구시기, 지역에 따라 많은 차이가 있고 우리 나라에서도 *Streptococcus pyogenes*의 erythromycin 내성률이 1994년 2%에서 1998년 16%로 증가하였다. 따라서 최근 10년 동안 분리된 연쇄구균을 대상으로 항균제 감수성 시험을 시행하여 최근 내성균의 현황과 변화를 확인하고자 본 연구를 시행하였다.

1990년부터 1999년까지 10년 동안 원주기독병원 임상병리과에서 분리되어 영하 70℃에 보관된 β-용혈성 연쇄구균 417 균주를 대상으로 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 한천희석법에 의하여 penicillin G, erythromycin, tetracycline, vancomycin, ceftriaxone, chloramphenicol 및 clindamycin에 대한 항균제 감수성 시험을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

A군 연쇄구균은 penicillin, ceftriaxone 및 vancomycin에 모두 감수성이었으며, erythromycin에는 16%, tetracycline 55%, chloramphenicol 5%, clindamycin 9%가 각각 내성이었다. B군 연쇄구균은 penicillin, ceftriaxone 및 vancomycin에 모두 감수성이었으며, erythromycin에는 23%, tetracycline 95%, chloramphenicol 9%, clindamycin 26%가 각각 내성이었다. C군 연쇄구

균은 penicillin, ceftriaxone, vancomycin 및 chloramphenicol에 모두 감수성이었으며, erythromycin에는 6%, tetracycline 50%, clindamycin 6%가 각각 내성이었다. F군 연쇄구균은 penicillin, ceftriaxone, vancomycin 및 chloramphenicol에 모두 감수성이었으며, erythromycin에는 10%, tetracycline 60%, clindamycin 10%가 각각 내성이었다. G군 연쇄구균은 penicillin, ceftriaxone, vancomycin 및 clindamycin에 모두 감수성이었으며, erythromycin에는 12%, tetracycline 79%, chloramphenicol 12%가 각각 내성이었다.

따라서, β-용혈성 연쇄구균 중에서 penicillin, ceftriaxone 및 vancomycin에 내성인 균주는 없었으며, erythromycin과 clindamycin에 대한 내성률은 각각 6-21%와 0-25% 사이였으며 대부분의 β-용혈성 연쇄구균은 tetracycline에는 높은 내성률이었다.

현재로서 β-용혈성 연쇄구균을 예방하는 효과적인 백신이 없고 이 세균에 의한 감염의 확산을 조절하는 다른 방법이 없기 때문에 β-용혈성 연쇄구균의 항균제 감수성 시험을 적극적으로 시행하는 것이 환자의 올바른 항균제 선택에 필요하다는 결론을 얻었다.

핵심되는 말: β-용혈성 연쇄구균, 항균제 감수성 시험, Erythromycin

β-용혈성 연쇄구균의 항균제 내성

<지도교수 **윤갑준**>

연세대학교 대학원 의학과

박 종 선

I. 서 론

항균제 내성의 증가로 인해 감염성 질환 치료에 어려움이 증가되어 왔으나 β-용혈성 연쇄구균(*Streptococcus*)은 예외이었다. β-용혈성 연쇄구균은 임상에서 흔하고 중요한 병인균이지만 다른 세균들과 비교하여 보았을 때 β-용혈성 연쇄구균의 항생제 내성 빈도는 낮다[1]. 실제로 β-용혈성 연쇄구균의 penicillin에 대한 최소억제 농도(minimal inhibitory concentration, MIC)는 지난 70-80년 동안 큰 변화를 보이지 않고 있으며[2] penicillin 내성균은 아직 보고된 적이 없다[3,4].

그러나 penicillin 과민성 환자나 부작용이 우려되는 경우에는 대체 약제로 erythromycin 등의 macrolide계 항균제나 clindamycin이 주로 사용된다[5]. 이러한 erythromycin에 대한 연쇄구균의 내성률은 보통 5% 이하로 알려져 있으나[4,5] 연구시기[6], 지역[7-9]에 따라 많은 차이가 있다고 알려져 있다.

우리 나라에서는 *Streptococcus pyogenes*의 erythromycin 내성률이 1994년 2%[10]에서 1998년 16%[11]로 증가하였고, clindamycin 내성률 또한 1994년 0%[10]에서 1998년에 10%[11]로 현저히 증가하였다.

따라서 최근 10년 동안 원주의과대학 원주기독병원에서 분리된 연쇄구균을 대

상으로 항균제 감수성 시험을 시행하여 원주지역에서의 시기에 따른 내성률을 관찰하여 임상의에게 치료약제 선택에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구대상

1990년부터 1999년까지 10년 동안 원주기독병원 임상병리과에서 분리되어 영하 70℃에 보관된 β-용혈성 연쇄구균을 3회에 걸쳐 혈액한천배지에 계대 배양한 후 순수 분리된 417 균주를 대상으로 항균제 감수성 시험을 하였다.

2. 항균제 감수성 시험

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 한천희석법[12]에 의하여 시행하였고 항균제는 penicillin G, erythromycin 및 tetracycline (Sigma Chemical, St. Louis, Mo. USA), vancomycin (Eli Lilly & Co., Indianapolis, Ind., USA), ceftriaxone (Roche, Basle, Switzerland), chloramphenicol (종근당, 서울), clindamycin (한국업존, 서울)으로 총 7종이었다.

각각의 항균제는 정해진 방법에 따라 용해시킨 후 배수 희석하였으며, 농도 범위는 0.008-1024 μg/mL이었다. 배지는 탈섬유 면양 혈액을 5% 넣은 Mueller-Hinton agar (Difco, Franklin Lakes, NJ, USA)를 사용하였다. 시험 세균은 tryptic soy broth (Difco, Franklin Lakes, NJ, USA) 4 mL에 접종하여 증균시킨 뒤 McFarland 0.5관 탁도로 맞추고 이것을 다시 1:10으로 희석하여 Steers replicator (Craft Machine Inc., Woodline, Pa., USA)로 접종하고 35℃에서 24시간 배양한 후 판독하였다. 감수성 시험의 정도 관리를 위하여 표준 균주인 *Streptococcus pneumoniae* ATCC 27613을 시험하여 표준균주의 MIC가 허용 범위에 드는 지를 확인하였다. 최소억제농도 판독 기준은 NCCLS[12]의 breakpoint 기준을 적용하였다.

III. 결 과

1. 항균제 감수성 시험 결과

가. A군 연쇄구균의 항균제 감수성

A군 연쇄구균에 대한 MIC의 범위는 penicillin G 0.02-0.06 μg/mL, ceftriaxone 0.02-0.15 μg/mL, vancomycin 0.25-1 μg/mL, erythromycin 0.02-256 μg/mL, tetracycline 0.12-64 μg/mL, chloramphenicol 0.25-32 μg/mL, clindamycin 0.02-≥ 256 μg/mL이었다. 이를 NCCLS의 breakpoint를 적용하여 해석할 경우 tetracycline에 56%가 내성이었으며, erythromycin에 16%가 내성, clindamycin에 9%가 내성이었고, chloramphenicol에는 5%가 내성이었다.

Table 1. Activities of antimicrobial agents against group A streptococci (N=116)

Antimicrobial	MIC(μg/mL)			%		
agent	Range	50%	90%	S	I	R
Penicillin	0.02-0.06	0.02	0.02	100	0	0
Ceftriaxone	0.02-0.15	0.02	0.03	100	0	0
Vancomycin	0.25-1	0.5	0.5	100	0	0
Erythromycin	0.02-256	0.06	4	84	0	16
Tetracycline	0.12-64	16	64	44	1	55
Chloramphenicol	0.25-32	2	4	96	3	2
Clindamycin	0.02-≥ 256	0.03	0.12	91	3	6

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant

나. B군 연쇄구균의 항균제 감수성

B군 연쇄구균에 대한 MIC 범위는 penicillin G 0.01-0.12 μg/mL, ceftriaxone 0.02-0.12 μg/mL, vancomycin 0.25-2 μg/mL, erythromycin 0.03-≥1024 μg/mL, tetracycline 0.12-128 μg/mL, chloramphenicol 2-32 μg/mL, clindamycin 0.02-≥256μg/mL이었다. 이를 NCCLS의 breakpoint를 적용하여 해석할 경우 tetracycline에 95%가 내성이었으며, clindamycin에 26%가 내성이었고, erythromycin에 23%가 내성이었고, chloramphenicol에는 9%가 내성이었다.

Table 2. Activities of antimicrobial agents against group B streptococci (N=242)

Antimicrobial	MIC(μg/mL)			%		
agent	Range	50%	90%	S	I	R
Penicillin	0.01-0.12	0.03	0.06	100	0	0
Ceftriaxone	0.02-0.12	0.06	0.06	100	0	0
Vancomycin	0.25-2	0.5	1	100	0	0
Erythromycin	0.03-≥ 1024	0.06	256	77	2	21
Tetracycline	0.12-128	64	64	5	0	95
Chloramphenicol	2-32	4	4	91	3	6
Clindamycin	0.02-≥ 256	0.06	≥ 256	74	1	25

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant

다. C군 연쇄구균의 항균제 감수성

C군 연쇄구균에 대한 MIC 범위는 penicillin G 0.02-0.12 μg/mL, ceftriaxone 0.02-0.25 μg/mL, vancomycin 0.25-1 μg/mL, erythromycin 0.02-256 μg/mL, tetracycline 0.25-64 μg/mL, chloramphenicol 0.5-4 μg/mL, clindamycin 0.03-128 μg/mL이었다. 이를 NCCLS의 breakpoint를 적용하여 해석할 경우 tetracycline에 50%가 내성이었으며, erythromycin과 clindamycin에는 각각 6%가 내성이었다.

Table 3. Activities of antimicrobial agents against group C streptococci (N=16)

Antimicrobial	MIC(μg/mL)			%		
agent	Range	50%	90%	S	I	R
Penicillin	0.02-0.12	0.02	0.06	100	0	0
Ceftriaxone	0.02-0.25	0.03	0.25	100	0	0
Vancomycin	0.25-1	0.5	1	100	0	0
Erythromycin	0.02-256	0.06	0.12	94	0	6
Tetracycline	0.25-64	2	64	50	6	44
Chloramphenicol	0.5-4	4	4	100	0	0
Clindamycin	0.03-128	0.03	0.06	94	0	6

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant

라. F군 연쇄구균의 항균제 감수성

F군 연쇄구균에 대한 MIC 범위는 penicillin G 0.02-0.06 μg/mL, ceftriaxone 0.03-0.25 μg/mL, vancomycin 0.02-1μg/mL, erythromycin 0.02-256 μg/mL, tetracycline 0.25-128 μg/mL, chloramphenicol 0.03-4 μg/mL, clindamycin μg/mL 0.02-≥256이었다. 이를 NCCLS의 breakpoint를 적용하여 해석할 경우 tetracycline에 60%가 내성이었으며, erythromycin과 clindamycin에는 각각 10%가 내성이었다.

Table 4. Activities of antimicrobial agents against group F streptococci (N=10)

Antimicrobial	MIC(μg/mL)			%		
agent	Range	50%	90%	S	I	R
Penicillin	0.02-0.06	0.06	0.06	90	10	0
Ceftriaxone	0.03-0.25	0.03	0.25	100	0	0
Vancomycin	0.02-1	1	1	100	0	0
Erythromycin	0.02-256	0.03	256	90	0	10
Tetracycline	0.25-128	16	64	40	0	60
Chloramphenicol	0.03-4	2	4	100	0	0
Clindamycin	0.02-≥ 256	0.03	0.03	90	0	10

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant

마. G군 연쇄구균의 항균제 감수성

G군 연쇄구균에 대한 MIC 범위는 penicillin G 0.02-0.06 μg/mL, ceftriaxone 0.02-0.25 μg/mL, vancomycin 0.25-1 μg/mL, erythromycin 0.02-2 μg/mL, tetracycline 0.06-64 μg/mL, chloramphenicol 0.5-32 μg/mL, clindamycin 0.02-0.12 μg/mL이었다. 이를 NCCLS의 breakpoint를 적용하여 해석할 경우 tetracycline에 79%가 내성이었으며, erythromycin과 clindamycin에는 각각 12%가 내성이었다.

Table 5. Activities of antimicrobial agents against group G streptococci (N=33)

Antimicrobial	MIC(μg/mL)			%		
agent	Range	50%	90%	S	I	R
Penicillin	0.02-0.06	0.02	0.06	100	0	0
Ceftriaxone	0.02-0.25	0.03	0.25	100	0	0
Vancomycin	0.25-1	0.25	1	100	0	0
Erythromycin	0.02-2	0.06	1	88	0	12
Tetracycline	0.06-64	32	64	21	0	79
Chloramphenicol	0.5-32	4	16	88	0	12
Clindamycin	0.02-0.12	0.06	0.06	100	0	0

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant

2. 연도별 항균제 내성 균주 수

가. A군 연쇄구균의 연도별 내성균주수

임상검체에서 분리된 A군 연쇄구균 중에서 erythromycin 내성 균주는 1994년에 처음 분리되었고 1995-1999년까지의 내성률은 14.3%-23.8% 범위이었다. Tetracycline 내성 균주는 1990년부터 분리되었으며 1999년까지의 내성률은 50.0%-100%사이이었다. Chloramphenicol 내성 균주는 1990년에 2 균주가 분리되었으나 1991년 이후에는 분리되지 않았다. Clindamycin 내성 균주는 1995년에 처음으로 분리되었으며 1995-1999년까지 4.8%-14.3%의 내성률이었다.

Table 6. No. (%) of group A streptococci resistant to antimicrobials by years.

	1990 (N=4)	1991 (N=8)	1992 (N=4)	1993 (N=2)	1994 (N=7)	1995 (N=21)	1996 (N=20)	1997 (N=14)	1998 (N=14)	1999 (N=22)
Erythromycin					1 (14.3)	5 (23.8)	3 (15.0)	3 (21.4)	3 (21.4)	4 (18.2)
Tetracycline	2 (50.0)	5 (62.5)	2 (50.0)	2 (100)	5 (71.4)	12 (57.1)	7 (35.0)	8 (57.1)	8 (57.1)	13 (59.1)
Chloramphenicol	2 (50.0)									
Clindamycin						1 (4.8)		1 (7.1)	2 (14.3)	3 (13.6)

나. B군 연쇄구균의 연도별 내성균주수

B군 연쇄구균 중에서 erythromycin 내성 균주는 1996년부터 분리되어 1996-1999년까지 16.7%-40.0%의 내성률이었다. Tetracycline 내성 균주는 1990년부터 분리되어 1990-1999년까지의 내성률은 85.7%-100%이었다. Chloramphenicol 내성 균주의 빈도는 연구기간 동안 2.1%-33.3%이었다. Clindamycin 내성 균주는 1994년도부터 분리되기 시작하여 1994-1999년 사이의 내성률은 22.9%-35.1%이었다.

Table 7. No. (%) of group B streptococci resistant to antimicrobials by years.

	1990 (N=7)	1991 (N=5)	1992 (N=12)	1993 (N=3)	1994 (N=13)	1995 (N=7)	1996 (N=50)	1997 (N=48)	1998 (N=40)	1999 (N=57)
Erythromycin							13 (26.0)	8 (16.7)	16 (40.0)	14 (24.6)
Tetracycline	6 (85.7)	5 (100)	11 (91.7)	3 (100)	13 (100)	7 (100)	49 (98.0)	44 (91.7)	40 (100)	52 (91.2)
Chloramphenicol			1 (8.3)	1 (33.3)			2 (4.0)	1 (2.1)	6 (15.0)	3 (5.3)
Clindamycin					3 (23.1)	2 (28.6)	12 (24.0)	11 (22.9)	13 (32.5)	20 (35.1)

다. C군 연쇄구균의 연도별 내성균주수

Erythromycin 내성 균주는 1999년에 처음 분리되었고 1균주(20%)가 내성이었다. Tetracycline 내성 균주는 1992-1999년 사이 25%-100%가 내성이었다. Chloramphenicol 내성균주는 1992년부터 분리되었으며 1992-1999년 사이에 분리된 모든 C군 연쇄구균이 chloramphenicol 내성이었다. Clindamycin 내성 균주는 1999년에 처음으로 분리되었다.

Table 8. No. (%) of group C streptococci resistant to antimicrobials by years.

	1992 (N=1)	1995 (N=1)	1996 (N=1)	1997 (N=4)	1998 (N=4)	1999 (N=5)
Erythromycin						1 (20.0)
Tetracycline	1 (100)			1 (25.0)	2 (50.0)	3 (60.0)
Chloramphenicol	1 (100)	1 (100)	1 (100)	4 (100)	4 (100)	5 (100)
Clindamycin						1 (20.0)

라. F군 연쇄구균의 연도별 내성균주수

Erythromycin에 내성인 균주는 1999년 처음 분리되었으며 20%(5균주 중 1균주)의 내성률이었다. 1998년에 분리된 F군 연쇄구균은 tetracycline에 모두 내성이었으나 1999년에는 분리된 5균주 중에서 1균주만이 내성이었다. Chloramphenicol 내성균주는 1998년 처음 분리되었으며 1998년 이후 분리된 모든 균주가 내성이었다. Clindamycin 내성균주는 1999년 분리주 중 1균주이었다.

Table 9. No. (%) of group F streptococci resistant to antimicrobials by years.

	1998 (N=5)	1999 (N=5)
Erythromycin		1 (20.0)
Tetracycline	5 (100)	1 (20.0)
Chloramphenicol	5 (100)	5 (100)
Clindamycin		1 (20.0)

마. G군 연쇄구균의 연도별 내성균주수

G군 연쇄구균은 erythromycin에 1999년에 22.2%의 내성이었다. Tetracycline에 1998년 80%, 1999년 77.8%의 내성률이었다. Chloramphenicol에는 22.4%의 내성률이었다.

Table 10. No. (%) of group G streptococci resistant to antimicrobials by years.

	1998 (N=15)	1999 (N=18)
Erythromycin		4 (22.2)
Tetracycline	12 (80.0)	14 (77.8)
Chloramphenicol		4 (22.2)

IV. 고 찰

본 연구 결과 β-용혈성 A군 연쇄구균에 대한 penicillin의 MIC는 모두 0.06 μg/mL 이하로 정 등[11]이 보고한 0.008 μg/mL이하보다는 높았으나 내성인 균주는 없었다. 한편 A군 연쇄구균에 의한 상기도 감염을 penicillin으로 치료하여 실패하였다는 보고가 있으나 임상검체로부터는 penicillin 내성 A군 연쇄구균이 분리된 적이 없어[4] penicillin 내성이 치료 실패의 원인이 아니라 부적절한 용량, 환자의 순응도 저하, penicillin에 대한 tolerance, 상재균이 분비하는 β-lactamase 등[13] 또는 A군 연쇄구균이 세포 안에서 생존하여 penicillin의 공격을 피할 수 있는 것[14] 등이 치료 실패의 원인일 것이다.

β-용혈성 A군 연쇄구균에 대한 ceftriaxone과 vancomycin의 MIC_{90}은 우리 나라에서 1994년 각각 0.015 μg/mL와 0.25 μg/mL로 보고되었으나[10] 본 연구에서는 각각 0.03 μg/mL와 0.5 μg/mL로서 Pfaller 등[15]의 보고와 비슷하였고 모두 감수성이었다. 우리 나라에서 β-용혈성 A군 연쇄구균의 erythromycin 내성률은 1994년 2%[10]로 보고되었으나 본 연구는 16%으로서 최근 임상 분리주를 대상으로 연구한 정 등[11]의 16% 그리고 김 등[16]의 20%와 비슷하여, 우리 나라에서 erythromycin에 대한 β-용혈성 A군 연쇄구균의 내성이 증가하였음을 알 수 있었으며 또한 차[17]는 46%의 매우 높은 내성률을 보고하기도 하였다. 따라서 앞으로 국내 여러 지역에서 *S. pyogenes*의 erythromycin 내성률에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

다른 나라의 β-용혈성 A군 연쇄구균의 erythromycin 내성률을 살펴보면 미국에서는 1992-1993년 분리된 *S. pyogenes*의 1%만이 erythromycin에 내성이었고[18] 1994-1997년에 분리된 균주중 2.6%가 erythromycin에 내성이라고 보고되어[19] 미국에서는 β-용혈성 A군 연쇄구균의 erythromycin 내성률이 2% 내외로 낮은 것으로 알려져 있다[4,20]. 그러나 호주에서는 erythromycin 내성률이 1985년 1%에서 1986년 9.1%, 1987년 17.6%로 증가하였고[21], 스페인 Gipuzkoa 지방의 *S. pyogenes*의 erythromycin 내성률은 1990년까지 1.2%이었으나 1995년에는 34.8%로 증가하였다고[6] 보고되기도 하고, 1993-1996년에 erythromycin 내성률은

14.3%[22], 1996-1997년에 27%라고 하였다[8]. 이태리의 경우 1990년에서 1993년 사이에 erythromycin 내성 균주가 10% 미만이었으나 1994년에는 16.2%, 1995년에는 30.7%로 급격히 증가하였고[23] erythromycin에 대한 내성률이 높게는 43%까지 보고되기도 하였다[24]. 또한 erythromycin에 대한 내성률은 나라사이 뿐만 아니라 지역에 따라 차이를 보여 이탈리아의 Milano에서는 30%의 내성률을 보였으나 같은 나라의 Catania에서는 3%만이 macrolide에 내성이라고 하였다[25]. 이러한 β-용혈성 A군 연쇄구균 중 erythromycin 내성 균주의 증가는 항균제의 사용량 증가와 연관이 있을 것으로 여겨진다. 그 예로 일본에서는 1971년 내성률이 2%에 불과하였으나 1975년에는 62%까지 증가하여 1974년에서 1975년까지 일본의 홋카이도 지방에서 분리된 연쇄구균의 60% 이상이 erythromycin에 내성이었다[26]. 이러한 내성균의 증가는 시기적으로 erythromycin 사용량의 증가와 일치하였다[27]. 그러나 1980년대에는 erythromycin 내성률이 급격히 감소하였는데[28] 1982년의 한 보고[29]에 따르면 erythromycin 내성률은 4.3%이었다. 또한 핀란드에서도 *S. pyogenes*의 내성률이 1988년부터 1990년 사이에 20%이었으나[30] 1991년부터 1994년까지 macrolide의 사용을 40% 정도 감소시킨 후[31] 1996년에는 erythromycin 내성률이 8.5%로 감소하였다[32]. 이러한 내성률의 감소는 macrolide계 항균제 사용의 감소가 중요한 역할을 한 것으로 여겨진다[7]. *S. pyogenes*를 포함한 연쇄구균 중에는 tetracycline 내성균이 많음이 잘 알려져 있다[33]. 우리 나라에서 1986년에 *S. pyogenes*의 tetracycline 내성률은 82%이었고[34] 1994년에는 39%가 내성[10]이라고 보고되었다. 본 연구에서는 55%의 β-용혈성 A군 연쇄구균이 tetracycline에 내성으로서 독일에서 보고된 39.7%보다는 다소 높았으나[35] 미국에서 보고된 4%[19]와 10%[3]보다는 매우 높았다. 또한 A군 연쇄구균의 tetracycline에 대한 내성률은 나라별로 시기에 따른 변화가 보고되고 있는데 스페인의 경우 1987년 2.2%에서 1988년 11.2%, 1993-1996년 15.2%로 증가하였으나[13] 일본에서는 A군 연쇄구균의 tetracycline에 대한 내성률이 1981년-1990년 사이에 60%에서 20%이하로 감소하였다[28]. 한편 Kaplan[4]은 A군 연쇄구균의 tetracycline에 대한 내성률이 비록 수십년전에 보고된 25%에서 90%의 내성률보다는 낮았으나 A군 연쇄구균의 치료제로는 사용하지 말아야 한다고 하였다. 이는 아직도 많은 나라에서 임상의들이 인두염 치료에

tetracycline을 흔히 사용하기 때문에 중요하다고 하였다. 정 등[10]은 clindamycin 내성 A군 연쇄구균은 관찰되지 않았다고 보고하였으나 본 연구에서 clindamycin 내성률은 6%로 1998년 정 등[11]이 보고한 내성률 10%와 비슷하였다. 그러나 차[17]는 40%의 매우 높은 내성률을 보고하기도 하였다.

인간에게서 분리된 B군 연쇄구균의 항균제 감수성에 대한 자료는 세계적으로 소수만이 보고되었으나 B군 연쇄구균의 감염으로 인한 이환율과 사망률이 높고 다른 β-용혈성 연쇄구균보다 항균제 MIC가 높은 것으로 알려져 있으므로 더 많은 관심이 요구된다고 하겠다[4]. B군 연쇄구균에 대한 대부분 약제의 MIC는 A군 연쇄구균보다 높았으나 penicillin, ceftriaxone 및 vancomycin에 내성인 균주는 없었다. B군 연쇄구균 중 penicillin 내성인 균주는 없으나 예전에 비해 MIC가 약간 높아지는 경향을 보이고 있으며[36] 중간 내성 또는 tolerance를 보이는 균주들이 보고되고있다[37]. B군 연쇄구균의 erythromycin 내성률은 지역이나 시기에 따라 많은 차이가 있다. 국내에서는 정 등[10]과 Uh 등[38]이 모두 5%의 내성률을 보고하였고, 독일에서는 1.4%[35], 미국에서는 3.2%[39]와 7.4%[40], 스페인에서는 8%[37], 그리스에서는 9%[41]로 보고되었다. 1990년 초반까지 B군 연쇄구균의 erythromycin 내성률은 대부분 10%이하이었으나[36] Pearlman 등[42]은 16%로 증가하였음을 보고하였고, Pfaller 등[15]도 21%로 보고하여 본 연구 결과와 비슷하게 높았고 대만의 Wu 등[43]은 29.7%로 보고하였다. 따라서 출산시 예방적 화학요법으로 B군 연쇄구균에 의한 신생아 감염이 유의하게 감소하였으나, penicillin에 allergy가 있는 환자들에게 erythromycin이 추천되는 현재의 CDC 추천에는 변화가 필요하다고 하였다[44]. 우리 나라에서 B군 연쇄구균의 tetracycline 내성률은 1986년 65%[34], 1994년 90%[10]로 증가하여 본 연구의 95%와 비슷하였고 Betriu 등[37]도 90%로 보고하였다. B군 연쇄구균의 chloramphenicol에 대한 내성률은 6%이었는데 정 등[10]은 6%의 중간 내성만을 보고하였고, Betriu 등[37]은 3%로 보고하여 이들보다 내성은 높았으나 Wu 등[43]이 보고한 20.3%보다는 낮았다. B군 연쇄구균의 clindamycin에 대한 내성은 25%로 대만에서 보고된 24.3%[43]와 비슷하였으나 미국에서 1992-1996년 사이에 혈액과 뇌척수액에서 분리한 균주의 3.4%[40]보다는 매우 높았다.

국내에서 C군, F군 및 G군 연쇄구균의 항균제 감수성에 대한 자료는 없어서

이들 혈청형에 대한 감수성 결과를 비교할 수는 없었다. C군과 G군 연쇄구균에 대한 penicillin의 MIC는 A군보다 높다고 알려져 있는데[4] 본 연구에서도 C군 연쇄구균에 대한 penicillin의 MIC_{90}은 0.06 μg/mL로서 A군 연쇄구균의 MIC_{90}인 0.02 μg/mL에 비해 높았다. C군 연쇄구균의 erythromycin 내성률은 6%로 대만의 41.7%[43]과 스페인의 12%[8]보다는 낮았다. C군 연쇄구균의 tetracycline 내성률은 44%, clindamycin 내성률은 6%이었으며 C군 연쇄구균은 chloramphenicol에 모두 감수성으로서 대만[43]보다는 내성균주가 적었다.

F군 연쇄구균은 다른 β-용혈성 연쇄구균과는 달리 10%가 penicillin에 중간 내성으로서 대만의 중간 내성률인 54.5%[43]보다는 낮았으나 내성균주가 없다고 보고한 Pfaller 등[15]과는 차이가 있었다. 또한 본 연구 결과 F군 연쇄구균의 erythromycin 내성률은 10%로서 Wu 등[43]의 81.8%보다는 낮았으며 chloramphenicol에는 모두 감수성이었으나 Wu 등[43]은 27.3%가 내성임을 보고하였고 clindamycin 내성률은 본 연구에서는 10%이었으나 Wu 등[43]은 36.4%이었다.

G군 연쇄구균의 erythromycin 내성률은 12%로서 Wu 등[43]의 23.5%보다는 낮았다. 한편 G군 연쇄구균은 다른 β-용혈성 연쇄구균과는 달리 clindamycin에 모두 감수성이었다.

V. 결 론

1990년부터 1999년까지 10년 동안 원주기독병원 임상병리과에서 분리되어 영하 70℃에 보관된 β-용혈성 연쇄구균 417 균주를 대상으로 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 한천희석법에 의하여 penicillin G, erythromycin, tetracycline, vancomycin, ceftriaxone, chloramphenicol 및 clindamycin에 대한 항균제 감수성 시험을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. A군 연쇄구균은 penicillin, ceftriaxone 및 vancomycin에 모두 감수성이었으며, erythromycin에는 16%, tetracycline 55%, chloramphenicol 5%, clindamycin 9%가 각각 내성이었다.

2. B군 연쇄구균은 penicillin, ceftriaxone 및 vancomycin에 모두 감수성이었으며, erythromycin에는 23%, tetracycline 95%, chloramphenicol 9%, clindamycin 26%가 각각 내성이었다.

3. C군 연쇄구균은 penicillin, ceftriaxone, vancomycin 및 chloramphenicol에 모두 감수성이었으며, erythromycin에는 6%, tetracycline 50%, clindamycin 6%가 각각 내성이었다.

4. F군 연쇄구균은 penicillin, ceftriaxone, vancomycin 및 chloramphenicol에 모두 감수성이었으며, erythromycin에는 10%, tetracycline 60%, clindamycin 10%가 각각 내성이었다.

5. G군 연쇄구균은 penicillin, ceftriaxone, vancomycin 및 clindamycin에 모두 감수성이었으며, erythromycin에는 12%, tetracycline 79%, chloramphenicol 12%가 각각 내성이었다.

결론적으로 β-용혈성 연쇄구균 중에서 penicillin, ceftriaxone 및 vancomycin에 내성인 균주는 없었으며, erythromycin과 clindamycin에 대한 내성률은 각각 6-21%와 0-25% 사이로 증가하고 있었고, 대부분의 β-용혈성 연쇄구균은 tetracycline에는 높은 내성률이었다.

Eerythromycin 내성 연쇄구균이 점차 증가하는 것은 임상의의 치료 약제 선택

에 있어서 심각한 문제이며, 항균제 내성의 증가를 예방하기 위해서는 항균제 사용의 감소가 필요하며 현재로서 β-용혈성 연쇄구균을 예방하는 효과적인 백신이 없고 이 세균에 의한 감염의 확산을 조절하는 다른 방법이 없기 때문에 β-용혈성 연쇄구균의 항균제 감수성 시험을 적극적으로 시행하는 것이 필요하다.

참고 문헌

1. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. Clin Infect Dis 1997;25: 574-83.

2. Macris MH, Hartman N, Murray B, Klein RF, Roberts RB, Kaplan EL, et al. Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. Pediatr Infect Dis J 1998;17:377-81.

3. Coonan KM, Kaplan EL. In vitro susceptibility of recent North American group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. Pediatr Infect Dis J 1994;13:630-5.

4. Kaplan EL. Recent evaluation of antimicrobial resistance in beta-hemolytic streptococci. Clin Infect Dis. 1997;24 Suppl 1:S89-92.

5. Betriu C, Sanchez A, Gomez M, Cruceyra A, Picazo JJ. Antibiotic susceptibility of group A streptococci: a 6-year follow-up study. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1717-9.

6. Perez-Trallero E, Urbieta M, Montes M, Ayestaran I, Marimon JM. Emergence of *Streptococcus pyogenes* strains resistant ot erythromycin in Gipuzkoa, Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;16:25-31.

7. 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 1994;148:67-71.

8. Baquero F, Garcia-rodriguez JA, de Lomas JG, Aguilar L, the spanish surveillance group for respiratory pathogens: Antimicrobial resistance of 914 beta-hemolytic streptococci isolated from pharyngeal swabs in Spain: Results of a 1-year(1996-1997) multicenter surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:178-80.

9. Kataja J, Huovinen P, Skurnik M, Seppälä H. Erythromycin resistance genes in group A streptococci in Finland. The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:48-52.

10. 정윤섭, 이경원, 권오헌, 박향숙. *Streptococcu pyogenes*와 *Streptococcus agalactiae*의 항균제 감수성. 대한화학요법학회지 1994;12:111-5.

11. 정혜선, 박수은, 이환종, 김의종, 김제학. *Streptococcus pyogenes*의 소아에서의 감염 양상 및 항균제 감수성. 감염 1998;30:419-25.

12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 3rd ed, NCCLS, Villanova, 1993.

13. Betriu C, Casado MC, Gomez M, Sanchez A, Palau ML, Picazo JJ. Incidence of erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*: a 10-year study. Diagn Microbiol Infect Dis 1999;38:255-60.

14. Sela S, Barzilai A. Why do we fail with penicillin in the treatment of group A streptococcus infections? Ann Med 1999;31:303-7.

15. Pfaller MA, Jones RN, Marshall SA, Edmond MB, Wenzel RP, the Scope Hospital Study Group. Nosocomial streptococcal blood stream infections in the SCOPE program: Species occurrence and antimicrobial resistance. Diagn Microbiol Infect Dis 1997;29:256-63.

16. 김윤정, 김선주. 임상검체에서 분리된 *Streptococcus pyogenes*의 T 혈청형과 항균제 감수성. 대한임상병리학회지 2000;20:62-8.

17. 차성호. Erythromycin resistant group A streptococci의 출현과 역학적 중요성. 소아감염 1999;6:29-40.

18. Barry AL, Pfaller MA, Fuchs PC, Packer RR. In vitro activities of 12 orally administered antimicrobial agents against four species of bacterial respiratory pathogens from U.S. Medical Centers in 1992-1993. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2419-25.

19. Kaplan EL, Johnson DR, Rosario MCD, Horn DL. Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the United Sates between 1994 and 1997. Pediatr Infect Dis J 1999;18:1069-72.

20. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from out-patients in the USA. J Antimicrob Chemother 1997;40:139-40.

21. Stingemore N, Francis GR, Toohey M, McGechie DB. The emergence of erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Femantel, Western Australia. Med J Aust 1989;150:626-31.

22. Orden B, Perez-Trallero E, Montes M, Martinez R. Erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in Madrid. Pediatr Infect Dis J 1998;17:470-3.

23. Borzani M, Luca MD, Varotto F. A survey of susceptibility to erythromycin amongst *Streptococcus pyogenes* isolates in italy. J Antimicrob Chemother 1997;40:457-8.

24. Esposito S, Noviello S, Ianniello F, D'Errico G. Erythromycin resistance in group A β hemolytic streptococcus. Chemotherapy 1998;44:385-90.

25. Cocuzza C, Blandino G, Mattina R, Nicoletti F, Nicoletti G. Antibiotic susceptibility of group A streptococci in 2 Italian cities: Milano and Catania. Microb Drug Resist 1997;3:379-84.

26. 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 1979;133:1143-5.

27. Nakae M, Murai T, Kaneko Y, Mitsuhashi S. Drug resistance in *Streptococcus pyogenes* isolated in Japan (1974-1975). Antimicrob Agents Chemother 1977;12:427-8.

28. Fujita K, Murono K, Yoshikawa M, Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. Pediatr Infect Dis J 1994;13:1075-8.

29. Haddy RI, Gordon RC, Shamiyeh L, Wofford R, Fechner L, Sahanek E. Erythromycin resistance in group A beta-hemolytic streptococci. Pediatr Infect Dis 1982;1:236-8.

30. Seppälä H, Nissinen A, Jarvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E, et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. N Engl J Med 1992;326:292-7.

31. Huovinen P, Seppala H, Kataja J, Klaukka T. The relationship between erythromycin consumption and resistance in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Ciba Found Symp 1997;207:36-41.

32. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. N Engl J Med 1997;337:441-6.

33. Courvalin P. Transfer of antibiotic resistance genes between gram-positive and gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1447-51.

34. 이삼열, 정윤섭. Penicillin G 내성 *Streptococcus pneumoniae*의 분리현황과 β-용혈성 연쇄구균 및 장구균의 항균제 감수성. 대한화학요법학회지 1986;4:44-51.

35. Traub HW, Leonhard B. Comparative susceptibility of clinical group A, B, C, F, and G β-hemolytic streptococcal isolates to 24 antimicrobial drugs. Chemotherapy 1997;43:10-20.

36. 정윤섭, 이경원. 그람양성 세균과 그람음성 구균의 항균제 내성. 서울: 서흥출판사; 1998.

37. Betriu C, Gomez M, Sanchez A, Cruceyra A, Romero J, Picazo JJ. Antibiotic resistance and penicillin tolerance in clinical isolates of group B streptococci. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2183-6.

38. Uh Y, Jang IH, Yoon KJ, Lee CH, Kwon JY, Kim MC. Colonization rates and serotypes of group B streptococci isolated from pregnant women in a Korean tertiary hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:753-6.

39. Berkowitz K, Regan JA, Greenberg E. Antibiotic resistance patterns of group B streptococci in pregnant women. J Clin Microbiol 1990;28:5-7.

40. Fernandez M, Hickman ME, Baker CJ. Antimicrobial susceptibilities of group B streptococci isolated between 1992 and 1996 from patients with bacteremia or meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1517-9.

41. Tsakris A, Maniatis AN. Inducible type of erythromycin resistance among group B streptococci isolated in Greece. J Antimicrob Chemother 1993;92:258-61.

42. Pearlman MD, Pierson CL, Faix RG. Frequent resistance of clinical group B streptococci isolates to clindamycin and erythromycin. Obstet Gynecol 1998;92:258-61.

43. Wu JJ, Lin KY, Hsueh PR, Liu JW, Pan HI, Sheu SM. High incidence of erythromycin-resistant streptococci in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:844-6.

44. Morales WJ, Dickey SS, Bornick P, Lim DV. Change in antibiotic resistance of group B streptococcus: impact on intrapartum management. Am J Obstet Gynecol 1999;181:310-4.

ABSTRACT

Antimicrobial Resistance of β-Hemolytic Streptococci

Park, Jongsun

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Kap Jun Yoon)

Antimicrobial resistance continues to plaque clinicians in the management of patients with infectious diseases. One notable exception has been β-hemolytic streptococci. The minimal inhibitory concentration of β -hemolytic streptococci to penicillin does not appear to have changed during the past 70 or 80 years and there has never been penicillin-resistant streptococci. Erythromycin is currently recommended as an alternative antibiotic for treatment of streptococcal infections in patients allergic to penicillins or in cases of penicillin failure. Less than 5% of the group A streptococci are known as resistant to erythromycin but the resistance pattern differ among time and region. The purpose of this study were to determine the incidence and patterns of antimicrobial resistance among streptococcal strains and to determine any changes in the patterns of streptococci. A total 417 β-hemolytic streptococcal were isolates from clinical specimens between January 1990 and December 1999 in the Wonju Christian Hospital. The susceptibility to penicillin G, erythromycin, tetracycline, vancomycin, ceftriaxone, chloramphenicol, and clindamycin was tested with the agar dilution method according to the recommendations of

National Committee for Clinical Laboratory Standards.

Group A streptococci were all susceptible to penicillin, ceftriaxone, and vancomycin, but 16% were resistant to erythromycin, 55% to tetracycline, 5% to chloramphenicol, and 9% to clindamycin. Group B streptococci were all susceptible to penicillin, ceftriaxone, and vancomycin, but 23% were resistant to erythromycin, 95% to tetracycline, 9% to chloramphenicol, and 26% to clindamycin. Group C streptococci were all susceptible to penicillin, ceftriaxone, vancomycin, and chloramphenicol, but 6% were resistant to erythromycin, 50% to tetracycline, and 6% to clindamycin. Group F streptococci were all susceptible to penicillin, ceftriaxone, vancomycin, and chloramphenicol, but 10% were resistant to erythromycin, 60% to tetracycline, and 10% to clindamycin. Group G streptococci were all susceptible to penicillin, ceftriaxone, vancomycin, and clindamycin, but 12% were resistant to erythromycin, 79% to tetracycline, and 12% to chloramphenicol.

On the basis of these findings, penicillin remained active throughout the study period and no β-hemolytic streptococci strain was resistant to ceftriaxone and vancomycin. Erythromycin-resistant strains have been increasing and most of β-hemolytic streptococci are resistant to tetracycline. It appears prudent that active surveillance of the β-hemolytic streptococci for antibiotic resistance be implemented since there are no currently effective vaccines or other methods for controlling the spread of infections due to these virulent organisms.

Key words: β-hemolytic streptococci, Antimicrobial susceptibility test, Erythromycin