

## $\beta$ -용혈성 연쇄구균의 Macrolide-Lincosamide-Streptogramin (MLS) 내성형의 분포

윤갑준, 어 영, 황규열, 장인호, 이미경

연세대학교 원주의과대학 임상병리과학교실

### Distributions of Macrolide-Lincosamide-Streptogramin (MLS) Resistance Types in $\beta$ -hemolytic Streptococci

Kap Jun Yoon, M.D., Young Uh, M.D., Gyu Yel Hwang, M.S., In Ho Jang, M.S., Mi Kyung Lee, M.T.

Department of Clinical Pathology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

**Background** : Macrolide resistance in  $\beta$ -hemolytic streptococci has increased during the 1990s, and the proportion of MLS (Macrolide-lincosamide-streptogramin) resistance phenotypes and genotypes of  $\beta$ -hemolytic streptococci are quite different by geographical variation and study period. The aim of the present study was to determine the distribution of MLS resistance phenotypes and genotypes in  $\beta$ -hemolytic streptococci isolated from Wonju Christian Hospital.

**Methods** : The minimal inhibitory concentrations of erythromycin and clindamycin of 426  $\beta$ -hemolytic streptococci isolated from clinical specimens between 1990 to 1999 were determined by agar dilution method. MLS resistance phenotypes were determined by double disk diffusion method using erythromycin and clindamycin disk, and genotypes were determined by polymerase chain reaction (PCR). The PCR primers for *erm(A)*, *erm(B)*, *erm(C)*, *erm(TR)*, and *mef(A)* were used in these study.

**Results** : The proportion of MLS resistance phenotypes of 80 erythromycin-resistant  $\beta$ -hemolytic streptococci were 60.0% for constitutive phenotype, 23.8% for M phenotype, and 16.2% for inducible phenotype. The proportion of three MLS resistance phenotypes of group A streptococci were nearly equal. About three-fourths of group B streptococci had the constitutive phenotypes, whereas three-fourths (75%) of group G streptococci had the M phenotypes. All MLS resistant strains carried the *erm(B)* genes in constitutive phenotypes, *erm(TR)* genes in inducible phenotypes, and *mef(A)* genes in M phenotypes, respectively.

**Conclusions** : Mechanisms and phenotype proportions of MLS resistance are different by species in  $\beta$ -hemolytic streptococci. It is possible that MLS resistance genes have transferred among  $\beta$ -hemolytic streptococci because the erythromycin resistance genes are the same in  $\beta$ -hemolytic streptococci. (*Korean J Clin Microbiol* 2001;4:16-21)

**Key Words** :  $\beta$ -hemolytic streptococci, MLS (Macrolide-lincosamide-streptogramin), *erm(A)*, *erm(B)*, *erm(C)*, *erm(TR)*, *mef(A)*

## 서 론

본 연구는 1999년도 연세대학교 원주의과대학 교수연수비 지원으로 이루어졌음.

접수번호 : CM 4-1-2

교신저자 : 윤갑준

(220-701) 강원도 원주시 일산동 162

원주기독병원 임상병리과

Tel. 033)741-1591 Fax. 033)731-0506

Macrolide는 다원환 lactone 고리와 당의 구조를 가진 항균제의 총칭으로서 lactone 고리 수에 따라 14, 15 및 16원환 macrolide로 분류되며 각각은 약리학적 특성 및 내성 기전의 차이가 있다. Clindamycin은 proline 유도

체로서 lactone 고리가 없는 lincosamide 계열의 대표적인 약물로서 erythromycin과 화학 구조는 다르지만 macro- lide와 마찬가지로 ribosome에 작용하여 단백 합성을 저해함으로써 항균 작용을 나타낸다. 유럽의 일부지역에서 사용하고 있는 peptide구조의 streptogramin 계 약물도 작용 기전 및 내성 기전이 macrolide와 유사하므로 이들 세 가지 계열 약물을 Macrolide-Lincosamide-Streptogramin (MLS) 항균제라 부른다[1-3].

MLS의 내성기전은 표적부위의 질적 변화, 세포막 투과성의 변화, 약제 불활성화, 능동적 약제 유출 등의 기전이 있으며, 내성 표현형은 구성적, 유도성 및 M형으로 분류된다[1-4]. 표적부위의 변화에 의한 MLS 내성은 MLS 항균제가 결합하는 23S rRNA 부위를 변화시키는 rRNA methylase의 생성으로 발생하며 표현형은 구성적 또는 유도성 내성을 나타내고[2], M형의 유출 내성 균주는 macrolide efflux pump를 가지고 있다[5]. *Streptococcus pyogenes*의 구성적 내성은 *erm(B)* 내성 유전자에 의해 조절되고, 유도성 내성은 *erm(TR)*에 의해 발현되며, 유출 내성은 *mef(A)* 유전자가 관여한다[6]. MLS의 구성적 내성형은 모든 macrolide에 내성일 뿐 아니라 lincosamide와 streptogramin B 항균제에도 내성이며, 유도형 내성은 14원환 및 15원환계 macrolide에 내성이고 16원환 macrolide, lincosamide 및 streptogramin B 항균제에는 감수성으로 알려져 있었다[2]. 그러나 Kataja 등[6]은 *S. pyogenes*의 erythromycin 내성 균주 중 M형은 14원환과 15원환 macrolide에 내성이면서 16원환 macrolide에는 감수성이었으나 유도형은 16원환 macrolide인 spiramycin과 josamycin에 각각 63%와 60%가 내성이었고 구성형은 16원환에 모두 내성이면서 clindamycin에 고도 내성이었음을 보고하여 기존의 내성 표현과 차이가 있었다. 또한 *S. pyogenes*의 내성형의 분포도 지역 및 연구시기에 따라 달라서 Finland의 경우 M형은 1990년의 38%[4]에서 1994년에는 82%[7]로 증가함을 보고하였으며, 1996년 Sutcliffe 등[5]은 Ireland에서 분리한 *S. pyogenes*의 75%가 M형이었고, Cocuzza 등[8]은 이태리에서 분리한 erythromycin 내성 *S. pyogenes*의 유도형, M형 및 구성형의 빈도는 각각 53%, 35% 및 12%로 보고하였다. 저자 등의 이전의 연구에 의하면 *S. pyogenes*의 MLS 내성 표현형은 M형과 유도형이 47%와 40%로 비슷하였고 구성형은 13%였으며[9], *Streptococcus agalactiae*의 erythromycin 내성 균주도 1995년까지는 없었으나 1996년과 1997년에는 각각 26.0%와 22.2%였고[10], A와 B군 이외의 β-용혈성 C, F 및 G군 연쇄구균의 erythromycin 내성률도 20%내외로 높았다[11].

이에 저자들은 원주기독병원의 임상검체에서 분리된 A, B, C, F 및 G군 β-용혈성 연쇄구균을 대상으로 MLS 내성 표현형과 유전형의 분포를 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

### 재료 및 방법

1990년부터 1999년까지 원주기독병원 임상병리과에서 분리되어 -70℃에 보관하였던 β-용혈성 연쇄구균을 혈액한천배지에 3번에 걸쳐 계대배양한 후 순수 분리된 집락을 대상으로 하였다. 대상균은 연쇄구균의 혈청군 시험을 다시 시행한 다음 A, B, C, F 및 G군 연쇄구균으로 확인된 426균주를 대상으로 erythromycin (Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo., USA)과 clindamycin (한국업존, 서울)에 대한 한천희석법[12]을 시행하였다. 한천희석법에서 erythromycin 내성인 80균주를 대상으로 이중 디스크 확산법으로 MLS 내성 표현형을 확인하였고 polymerase chain reaction (PCR)법으로 내성 유전자를 검출하였다.

이중 디스크 확산법[4-7]은 5% 면양혈액을 첨가한 Mueller-Hinton 한천배지에 0.5 McFarland 탁도로 맞춘 균집중액을 면봉으로 골고루 바른 후 erythromycin 디스크를 배지 중앙에 놓고 그 주변에 clindamycin 디스크를 erythromycin 디스크 가장자리와의 간격이 10 mm, 15 mm, 20 mm 및 25 mm이 되도록 놓은 다음 35℃ CO<sub>2</sub> 배양기에서 22시간 배양하였다. 이중 디스크 확산법의 erythromycin과 clindamycin 디스크 함량은 각각을 78μg과 25μg이 되도록 제조한 디스크[9]와 상품화된 15μg erythromycin 디스크(BBL Microbiology Systems, Cockeysville, MD., USA)와 2μg clindamycin 디스크(BBL)를 이용하여 두 쌍을 시험하였다. 결과 판독은 erythromycin에 인접한 clindamycin의 억제대가 무더져 D자 형태를 보이면 유도성 내성으로, 한천희석법에서 clindamycin에 내성이었으나 D 형태가 없는 경우는 구성적 내성으로, clindamycin에 감수성이면서 D 형태가 없는 경우는 M형으로 각각 해석하였다[4].

연쇄구균의 DNA는 proteinase K와 페놀/클로로포름법을 이용한 상용화된 제품(Easy-DNATM kit, Invitrogen Co., USA)을 사용하여 순수분리된 1-2개의 집락에서 추출하였다. MLS 내성 유전자인 *erm(A)*, *erm(B)*, *erm(C)*, *erm(TR)* 및 *mef(A)* 검출을 위한 oligonucleotide 시발체의 염기서열은 Table 1과 같다[6,13]. MLS 내성 유전자인 *erm(A)*, *erm(B)* 및 *erm(C)* 검출을 위한 PCR 반응 혼합물은 연쇄구균 DNA 추출액 5μL, PCR 완충액(10 mM tris-HCl pH 8.3, 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>) 5μL, Taq DNA polymerase (Behringer Mannheim, Germany) 2.5 U, 각각의 dNTP 200M 및 시발체 20pmol을 첨가한 후 탈이온 증류수(DDW)를 가하여 총 부피가 50μL되게 한 후 thermocycler (Mastercycler 5330, Eppendorf, Hamburg, Germany)를 이용하여 94℃에서 5분간 가온한 후 main cycle로 94℃ 60초, 52℃ 60초, 72℃ 60초를 35회 반복하고 끝으로 72℃에서 10분간 연장반응시켰다. MLS 내성 유전자 *erm(TR)* 및 *mef(A)* 검출을 위한 PCR 반응 혼합물은 *erm(A)*와 동일하게 조성하였고, PCR main

Table 1. Primers used in PCR amplification of MLS resistance genes

Gene	Primers (5' → 3')	Product (bp)	Reference
<i>erm(A)</i>	TCT AAA AAG CAT GTA AAA GAA CTT CGA TAG TTT ATT AAT ATT AGT	645	13
<i>erm(B)</i>	GAA AAG GTA CTC AAC CAA ATA AGT AAC GGT ACT TAA ATT GTT TAC	639	13
<i>erm(C)</i>	TCA AAA CAT AAT ATA GAT AAA GCT AAT ATT GTT TAA ATC GTC AAT	642	13
<i>mef(A)</i>	AGT ATC ATT AAT CAC TAG TGC TTC TTC TGG TAC TAA AAG TGG	348	13
<i>erm(TR)</i>	ATA GAA ATT GGG TCA GGA AAA GG TTG ATT TTT AGT AAA AAG	530	6

Table 2. Macrolide resistance phenotypes and genotypes of 80 erythromycin-resistant  $\beta$ -hemolytic streptococci

Group of streptococci	Phenotype (No.)	Genotype (%)
A	CR (6)	<i>erm(B)</i> (31.6)
	IR (6)	<i>erm(TR)</i> (31.6)
	M (7)	<i>mef(A)</i> (36.8)
B	CR(40)	<i>erm(B)</i> (72.7)
	IR (6)	<i>erm(TR)</i> (10.9)
	M (9)	<i>mef(A)</i> (16.4)
C	CR (1)	<i>erm(B)</i> (100)
F	CR (1)	<i>erm(B)</i> (100)
G	IR (1)	<i>erm(TR)</i> (25.0)
	M (3)	<i>mef(A)</i> (75.0)

Abbreviations: CR, constitutive resistance; IR, inducible resistance.

cycle 조건만 달리하였다. MLS 내성 유전자 *erm(TR)*의 PCR main cycle은 94℃ 30초, 42℃ 60초, 72℃ 60초를 30회 반복하였고, *mef(A)*는 95℃ 30초, 56℃ 60초, 72℃ 60초를 30회 반복하였다. PCR 반응 산물은 agarose gel에서 전기영동(100V, 30분)한 후 자외선하에서 DNA 분획을 확인하였고 marker는 100 bp DNA ladder (Gibco/BRL, LifeTechnologies Inc., Gaithersburg, USA)를 사용하였다.

## 결 과

80균주의 erythromycin 내성  $\beta$ -용혈성 연쇄구균의 이중 디스크 확산법에 의한 MLS 내성 표현형은 구성형이 60.0%이었고 M 표현형은 23.8%였으며 유도형은 16.2%였다. A군 및 B군 연쇄구균의 MLS 내성은 구성형이 31.6%와 72.7%였고, M형은 36.8%와 16.4%였으며, 유도형은 31.6%와 10.9%였다.

Erythromycin에 내성인 C군과 F군 연쇄구균 각 1균

주씩은 구성형 내성이었고, G군 연쇄구균은 M형과 유도형이 각각 75.0%와 25.0%였으며 구성형 내성은 없었다. MLS 내성 유전자는 구성형은 *erm(B)*, 유도형은 *erm(TR)*, M형은 *mef(A)*가 검출되었다(Table 2).

78 $\mu$ g erythromycin과 25 $\mu$ g clindamycin 디스크를 이용한 이중 디스크 확산법은 A, C, F, G군연쇄구균에서는 판독이 용이하였으나 B군 연쇄구균에서는 구성적 내성인 40균주 중 8균주에서 희미한 D 형태를 보여 판독 오류의 가능성이 있었고 6균주의 유도성 내성 균주 중 1균주는 D 형태가 관찰되지 않았다. 15 $\mu$ g erythromycin과 2 $\mu$ g clindamycin 디스크를 이용한 이중 디스크 확산법에서 D 형태가 관찰된 균주는 모두 *erm(TR)* 유전자가 검출되었고 D 형태가 없는 균주는 *erm(B)* 또는 *mef(A)* 유전자가 검출되었다. 15 $\mu$ g erythromycin과 2 $\mu$ g clindamycin 디스크를 이용한 이중 디스크 확산법에서 유도형 내성인 13균주의 디스크 간격에 따른 양성률은 10 mm에서는 100%였고 15 mm에서는 61.5%가 양성이었으며 20 mm에서는 53.8%가 양성이었고 25 mm에서 양성인 균주는 없었다. 또한, 균종별로 A군 연쇄구균은 1균주를 제외한 5균주가 10 mm, 15 mm 및 20 mm에서 양성이었고, B군 연쇄구균은 6균주 중 5균주가 10 mm에서만 양성이었고 G군 연쇄구균 1균주는 10 mm, 15 mm 및 20 mm에서 양성이었다(Table 3).

MLS 내성형에 따른 erythromycin MIC는 구성형인 경우 A, C 및 F군 연쇄구균은 모두 256 g/L이상이었으나 B군 연쇄구균은 67.5%(27/40)가 256 g/L이상이었고, M형 및 유도형은 8 g/L이하였다(Table 4).

## 고 찰

$\beta$ -용혈성 연쇄구균은 penicillin 내성인 균주는 없으나 penicillin 과민성 환자 또는 부작용이 우려되는 경우에는 대체 약제로 erythromycin이나 clindamycin을 선택하게 된다[14,15].  $\beta$ -용혈성 연쇄구균의 erythromycin 내성률은 보통 5%이하로 알려져 있으나 연구시기, 나라

Table 3. Results of double disk tests by distance between erythromycin (15μg) and clindamycin (2μg) among the 13 β-hemolytic streptococci with MLS inducible phenotype

Group of streptococci	No. of tested	No. (%) of positive			
		10 mm*	15 mm	20 mm	25 mm
A	6	6 (100)	6 (100)	5 (83)	0 (0)
B	6	6 (100)	1 (17)	1 (17)	0 (0)
G	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0 (0)
Total	13	13 (100)	8 (62)	7 (54)	0 (0)

\*Distance between disk margin.

Table 4. Erythromycin MIC distributions of 80 erythromycin-resistant β-hemolytic streptococci by MLS resistance phenotypes

Group of streptococci	Phenotypes of MLS resistance (No.)	MICs (g/L)						
		0.5	1	2	4	8	32	≥256
A	CR (6)							6
	IR (6)		2	3	1			
	M (7)				4	3		
B	CR(40)	4	6	1	1		1	27
	IR (6)	1	2	1	1	1		
	M (9)		4	5				
C	CR (1)							1
F	CR (1)							1
G	IR (1)			1				
	M (3)		3					

Abbreviations: MIC, minimal inhibitory concentration; MLS, Macrolide-lincosamide-streptogramin; the other abbreviations, See Table 2.

와 지역, 내성 균주의 유행과 전파 정도 및 새로운 내성형의 출현, erythromycin 사용빈도 등의 여러가지 요인에 따라 다르며[1,2, 9-11], erythromycin 내성 표현형과 유전형의 종류와 빈도 또한 연구자에 따라 차이가 있다[4-9]. 또한, 현재까지 대부분의 β-용혈성 연쇄구균의 MLS 내성기전에 대한 연구는 *S. pyogenes*를 위주로 진행되어 왔기 때문에 B, C, G 및 F군 연쇄구균의 MLS 내성기전에 대해서는 알려진 바가 적다.

본 연구에서 *S. pyogenes*의 MLS 내성 표현형은 M형, 유도성 및 구성형이 비슷한 비율로 분리되어 이전의 연구[9]와 비교해 볼 때 1999년에는 구성형 내성 균주가 증가하였고, 각 표현형의 내성 유전자는 M형에서 *mef(A)*, 유도성과 구성형에서는 *erm(TR)* 및 *erm(B)* 유전자가 예외없이 검출되었다.

*S. agalactiae*는 임상검체에서 흔히 분리되는 β-용혈성 연쇄구균으로서[16] A군 연쇄구균에 비해 대부분의 시험 항균제에 대한 MIC가 높고[17], 일부 지역에서는 erythromycin 내성률이 높다[1,2,10]. MLS 내성 표현형을 시험하는 이중 디스크 확산법은 디스크의 농도와 간격에 대한 표준화된 방법이 없는 실정으로, MLS 내성 표현형에 대한 연구가 가장 활발한 *S. pyogenes*의 경우에도 *Seppälä* 등[4]은 78μg erythromycin 디스크와

25μg clindamycin 디스크를 15-20 mm의 간격으로 시험하였고, *Bemer-Melchior* 등[18]은 30μg erythromycin과 15μg lincomycin을 20 mm간격으로 시험하였으며, 다른 보고에서는 15μg erythromycin 디스크와 2μg clindamycin 디스크를 이용하여 12-20 mm의 다양한 간격으로 시험하였다[5,19,20]. 이에 본 연구에서는 디스크 함량과 간격을 달리하여 이중 디스크 시험을 시행한 결과, A와 G군 연쇄구균에서는 디스크 함량에 따른 차이가 거의 없었으나 *S. agalactiae*는 78μg erythromycin 디스크와 25 μg clindamycin 디스크를 이용하면 유도성 내성 균주 중 3균주만이 뚜렷한 양성 결과를 보였다. 또한 디스크 간격에 따른 유도성 내성 균주의 검출률은 *S. pyogenes*와 G군 연쇄구균은 디스크 간격이 15 mm까지는 모두 검출되었으나 *S. agalactiae*는 디스크 간격이 15 mm에서는 6균주 중 한 균주만이 양성을 보였다. 이런 결과로 볼 때 β-용혈성 연쇄구균의 MLS 내성 표현형을 분류하기 위한 이중 디스크 확산법은 15μg erythromycin과 2μg clindamycin 디스크를 사용하여 두 디스크 가장자리와의 간격이 10 mm가 되도록 시험하는 것이 가장 정확한 검출 방법으로 생각되었다.

β-용혈성 연쇄구균의 MLS 내성 유전자는 대부분이 염색체성이지만 plasmid에 존재하는 경우도 있으며

[3,21,22], Clancy 등[23]은 *S. agalactiae*의 새로운 macrolide 유출 유전자인 *mre(A)*에 의한 MLS 내성 균주를 보고한 바 있다. 또한, Tait-Kamradt 등[24]은 23S rRNA 유전자의 교체 또는 ribosomal protein L4 변이의 새로운 MLS 내성 기전을 갖고 있는 *Streptococcus pneumoniae*를 보고하였다. 본 연구의 *S. agalactiae*의 MLS 내성 유전자는 M형에서 *mef(A)*, 유도성과 구성형에서는 *erm(TR)* 및 *erm(B)* 유전자가 예외없이 검출되었다.

Kataja 등[25]은 C군 연쇄구균의 95%가 M형이었고, G군 연쇄구균은 91%가 유도성 내성이었으며, 모든 유도성 내성과 M형은 각각 *erm(TR)*과 *mef* 유전자가 검출되었으나 구성적 내성에서는 *erm(TR)*도 검출되었음을 보고하였는데, 본 연구에서는 1균주의 C군 연쇄구균은 구성형 내성으로서 *erm(B)*가 검출되었고, G군 연쇄구균은 유도형이 1균주, M형이 3균주로서 유도형은 *erm(TR)*, M형은 *mef(A)*가 검출되었다.

## 요 약

**배 경** :  $\beta$ -용혈성 연쇄구균의 MLS 내성은 1990년대 들어 증가하고 있으며 이러한 MLS 내성의 표현형과 유전형의 분포는 나라와 지역 및 연구시기에 따라 차이가 크다. 이에 본 연구에서는 원주기독병원에서 분리된  $\beta$ -용혈성 연쇄구균의 MLS 내성 표현형과 유전형의 분포를 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

**방 법** : 1990년부터 1999년까지 임상검체에서 분리된  $\beta$ -용혈성 연쇄구균 426균주를 대상으로 erythromycin과 clindamycin에 대한 최소억제농도를 한천희석법으로 측정 한 후 erythromycin 디스크와 clindamycin 디스크를 이용한 이중 디스크 확산법으로 표현형을 확인하였고, PCR법으로 *erm(A)*, *erm(B)*, *erm(C)*, *erm(TR)* 및 *mef(A)*에 대한 유전형을 시험하였다.

**결 과** : Erythromycin 내성  $\beta$ -용혈성 연쇄구균 81균주의 MLS 내성 표현형의 비율은 구성형, M형 및 유도형이 각각 60.0%, 23.8% 및 16.2%였다. A군 연쇄구균은 세 가지 종류의 MLS 내성 표현형이 비슷한 비율로 분포하였고, B군 연쇄구균의 약 3/4은 구성적 내성형이었으며, G군 연쇄구균은 M형이 75.0%였다. MLS 내성 유전자는 모든 균주에서 구성형은 *erm(B)*, 유도형은 *erm(TR)*, M형은 *mef(A)*가 검출되었다.

**결 론** :  $\beta$ -용혈성 연쇄구균은 균종별로 서로 다른 MLS 내성기전과 표현형의 분포를 나타내었고  $\beta$ -용혈성 연쇄구균에서 동일한 erythromycin 내성 유전자가 검출된 것으로 볼 때  $\beta$ -용혈성 연쇄구균의 MLS 내성 유전자는 균종간의 전달에 의해 획득하였을 가능성을 추측할 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. 정운섭 및 이경원. 그람양성 세균과 그람음성 구균의 항균제 내성. 서울:서홍출판사, 1998:108-9.
2. 정운섭 및 이경원. 병원균의 항균제 내성과 기전. 서울:서홍출판사, 1997:123-35.
3. Arthur M, Brisson-Nol A, Courvalin P. *Origin and evolution of genes specifying resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics: data and hypotheses. J Antimicrob Chemother 1987;20:783-802.*
4. Seppälä H, Nissinen A, Yu Q, Huovinen P. *Three different phenotypes of erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes in Finland. J Antimicrob Chemother 1993;32:885-91.*
5. Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L. *Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1817-24.*
6. Kataja J, Huovinen P, Skurnik M, the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, Seppälä H. *Erythromycin resistance genes in group A streptococci in Finland. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:48-52.*
7. 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 1998;177:786-9.*
8. 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 1997;3:371-8.*
9. 어영, 황규열, 장인호, 박종선, 권오진, 윤갑준. *Streptococcus pyogenes*의 erythromycin 내성 표현형. 대한임상미생물학회지 1999;2:131-4.
10. 어영, 장인호, 황규열, 윤갑준. 임상검체에서 분리된 B군 연쇄구균의 항균제 내성과 혈청형. 대한임상미생물학회지 1999;2:64-70.
11. 박종선, 어영, 황규열, 장인호, 윤갑준. 1999년 분리된  $\beta$ -용혈성 연쇄구균의 항균제 감수성. 대한임상병리학회지 2000;20:475-9.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 4th ed., Approved standard M7-A4. National Committee for Clinical*

- Laboratory Standards, Villanova, Pa., 1997.*
13. Sutcliffe J, Grebe T, Tait-Kamradt A, Wondrack L. *Detection of erythromycin-resistant determinants by PCR. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2562-6.*
  14. 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.*
  15. Kaplan EL. *Recent evaluation of antimicrobial resistance in beta-hemolytic streptococci. Clin Infect Dis 1997;24(S1):S89-92.*
  16. 남정현, 이경원, 정윤섭, 권오현. *Group B Streptococcus* 배양성적을 통해 본 감염의 현황. *감염 1994; 26:21-8.*
  17. 정윤섭, 이경원, 권오현, 박향숙. *Streptococcus pyogenes*와 *Streptococcus agalactiae*의 항균제 감수성. *대한화학요법학회지 1994;12:111-5.*
  18. Bemer-Melchior P, Juvin ME, Tassin S, Bryskier A, Schito GC, Drugeon HB. *In vitro activity of the new ketolide telithromycin compared with those of macrolides against Streptococcus pyogenes: influences of resistance mechanisms and methodological factors. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2999-3002.*
  19. York MK, Gibbs L, Perdreau-Remington F, Brooks GF. *Characterization of antimicrobial resistance in Streptococcus pyogenes isolates from the San Francisco Bay area of northern California. J Clin Microbiol 1999;37:1727-31.*
  20. Perez-Trallero E, Urbietta M, Montes M, Ayestaran I, Marimon JM. *Emergence of Streptococcus pyogenes strains resistant to erythromycin in Gipuzkoa, Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;16:25-31.*
  21. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppälä H. *Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2823-30.*
  22. Schalén C, Gebreselassie D, Ståhl S. *Characterization of an erythromycin resistance (erm) plasmid in Streptococcus pyogenes. APMIS 1995;103:59-68.*
  23. Clancy J, Dib-Hajj F, Petitpas JW, Yuan W. *Cloning and characterization of a novel macrolide efflux gene, mreA, from Streptococcus agalactiae. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2719-23.*
  24. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, Petitpas J, et al. *Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of Streptococcus pneumoniae from eastern europe and north america. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3395-401.*
  25. Kataja J, Seppälä H, Skurnik M, Sarkkinen H, Huovinen P. *Different erythromycin resistance mechanisms in group C and group G streptococci. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1493-4.*