

진주지역 초등학생에서 분리된 A군 연쇄구균의 항생제 내성 양상 및 내성 기전

박수진*, 김선주

대한적십자사 경남혈액원*, 경상대학교 의과대학 진단검사의학교실

Antibiotic Resistance and Its Mechanism of Group A Streptococci in School Children of Jinju

Soo Jin Park*, Sunjoo Kim

Korean Red Cross Gyoungnam Blood Center, Medical Quality Management Office, Changwon*; Department of
Laboratory Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Background: Group A streptococci (GAS) is the most common cause of bacterial pharyngitis. Recently, a high frequency of resistance to erythromycin (EM), the drug of choice for penicillin-allergic patients, has been reported, especially in countries where antibiotics are overused. Resistance is classified as constitutive, inducible, or M according to the sensitivity results with EM and clindamycin (CC). These EM resistance phenotype is attributable to the *ermB*, *ermTR*, and *mefA* genes, respectively. Although EM resistance of GAS is a serious problem in our country, there are very few reports regarding to its mechanism.

Methods: GAS were isolated from elementary school children of Jinju in 2002. Antibiotic sensitivity testing by disk diffusion was performed against tetracycline (TC), ofloxacin, EM and CC, and the results were compared to the previous one in 1995 at the same area. The phenotypes of EM resistance were evaluated, and the frequency of *ermB* and *mefA* genes was determined by PCR. The resistance pattern was analyzed by each *emm* genotype.

Results: The resistance rate to EM and CC was 51% and 34%, respectively, which is significantly higher than the rate of 25% and 9% recorded in 1995. Constitutive resistance was seen in 64% of the EM-resistant strains, the M phenotype in 34%, and inducible resistance in only 2%, compared to 38% of constitutive resistance and 62% of M phenotype in 1995. The *ermB* and *mefA* genes were present in 64% and 34% of strains, respectively. Most (88%) of the *emm12* strains showed constitutive resistance, while *emm18* and *emm75* showed M phenotype. The organisms with most of the other *emm* genotypes were susceptible to EM.

Conclusion: The EM and CC resistance rate had increased more than twofold. Constitutive resistance was twice as common as the M phenotype, whereas the *mefA* gene was more common in 1995. The resistance pattern was variable according to *emm* type, which suggests an association between the *emm* and resistance genes. Continuous microbiologic and epidemiological surveillance

서론

접수번호: CM 6-1-08

교신저자: 김선주

(660-280) 경남 진주시 칠암동 92

경상대학교 병원 진단검사의학과

TEL: (055) 750-8239 FAX: (055) 762-2696

E-mail: sjkim8239@hanmail.net

상기도 감염은 소아에서 매우 흔한 질환이다. 특히 A군 연쇄구균(group A streptococci, 이하 GAS)에 의한 인두염은 류마티스열이나 사구체신염과 같은 속발증(sequelae)을 일으킬 수 있어 적절한 항균제 치료가 필요하다. 세계적인

should be conducted and the seriousness of antibiotic resistance should be underscored in our community. (*Korean J Clin Microbiol* 2003;6(1):7-11)

Key words : Group A streptococci, *ermB*, *mefA*, Erythromycin resistance

로 아직까지 GAS가 penicillin에 대해서 내성을 나타냈다는 보고는 없다. 그러나 penicillin에 대한 과민반응에 대한 우려 등으로 실제로는 erythromycin(이하 EM)과 같은 macrolide계통 항균제가 세균성 인두염 치료에 많이 사용되는데 최근 여러 나라에서 EM에 대한 내성을 증가가 보고되었다. 우리나라에서도 EM에 대한 내성율이 1994년 2%[1], 1998년 16%로 보고된 바 있다[2]. 이는 대부분의 소아과의원에서 세균배양 결과 없이 항균제를 처방하는 경우가 많기 때문으로 사료된다. Lincosamide와 streptogramin B 항균제는 macrolide와 같은 계열은 아니지만 기능이 비슷하기 때문에 macrolide 내성을 설명할 때 동시에 논하게 되며, 이들에 대한 내성을 통틀어서 MLS_B (macrolide, lincosamide, streptogramin B) 내성이라고 한다. MLS_B (macrolide, lincosamide, streptogramin B) 항균제에 대한 내성 표현형은 EM과 clindamycin (이하 CC) 감수성 결과에 따라 구성형(constitutive), 유도형(inducible), 및 M형으로 분류한다. 세균의 EM 내성은 표적 변형(target modification)과 능동적 유출(active efflux)에 의한다. 표적 변형은 *erm* (EM resistance methylase) 유전자에 의해 23S rRNA를 dimethylation하여 내성을 나타낸다. 표적 변형은 주로 *ermB* (*erm-AM*)와 *ermTR* 유전자에 의한 것으로 알려져 있다[3, 4]. 한편 *mefA* (macrolide efflux) 유전자는 능동적 유출과 관련이 있다[5]. 우리나라에서 GAS의 EM 내성이 증가하고 있음에도 내성 기전에 관한 연구는 매우 드물다.

본 연구에서는 상기도 감염 증상이 없는 건강한 초등학생을 대상으로 인후배양을 시행하였다. 분리된 GAS에 대해 EM, CC, tetracycline (이하 TC) 및 ofloxacin 감수성 검사를 시행하여 1995년 내성율과 비교하였다. 그 중 EM 내성균주를 대상으로 구성형, 유도형 및 M형 등 내성 표현형 분포를 살펴보았다. 또 EM 내성 유전자인 *ermB* 유전자와 *mefA* 유전자를 중합효소연쇄반응으로 그 양성율을 조사하였다. 한편 *emm* 유전자형을 염기서열 분석을 통해 조사하였고, 각 유전자형에 따라 항생제 내성 양상이 다르게 나오는지 살펴보았다.

재료 및 방법

1. 세균분리 및 동정

2002년 경남 진주시에 위치한 한 초등학교를 방문하여 581명의 아동을 대상으로 인두배양을 시행하였다. 35℃에서 16-18시간 배양하여 BAP에서 완전용혈(β -hemolysis)을 보이는 집락을 취하여 bacitracin 디스크와 라텍스응집법(Seroiden Strpeto Kit, Eiken, Tokyo, Japan)으로 동정하였다.

2. 항균제 감수성 시험

디스크확산법으로 항균제 감수성 시험을 시행하였다. 디스크확산법은 균이 분리된 직후 균을 0.45% 생리식염수에 5×10^6 /ml의 농도로 균수를 조절한 후 면봉으로 면양혈액한천배지(BAP)에 접종하였다. 항균제 디스크는 EM, CC, TC, ofloxacin (BBL Sensi-Disc, Becton-Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD, USA)을 사용하였으며, 35에서 16-18시간 배양한 후 세균성장 억제대 직경을 측정하였다.

3. EM 내성균의 표현형 및 유전자형 조사

1) EM 내성균의 표현형 정의

디스크 확산법에서 EM과 CC 디스크 거리를 1 cm 떨어뜨려, 모두 내성인 경우 구성형, EM에는 내성이며 CC에는 감수성인 경우 M형으로 정의하였다. 한편 EM 내성이며, CC 감수성이지만 EM에 의하여 CC 억제대가 좁아지는 경우에는 유도형으로 정의하였다[6].

2) EM 내성균의 유전자형 조사

DNeasy Tissue Kit® (Qiagen Inc., Valencia, CA, USA)를 이용하여, BAP에서 자란 집락으로부터 직접 DNA를 분리하였다. 사용설명서에 따라 처음에 용해완충용액(20 mM Tris-Cl, pH 8.0, 2 mM EDTA, 1.2% Triton X-100, 20 mg/mL lysozyme)에 균을 부유한 후 37에서 30분간 반응시켰다. Proteinase K를 넣고 70℃에서 30분간 반응시켰다. 에탄올을 첨가한 후 칼럼을 이용하여 DNA를 정제하였다. AccuPower PCR PreMix® (Bioneer)를 이용하여 유전자를 증폭하였다. *mefA*와 *ermB* 유전자 증폭은 각 시발체[7] 1 μ L (100 pmol)와(Table 1) DNA용액 2 μ L, 증류수 16 μ L를 섞은 후 thermal cycler (GeneAmp PCR Systems, Model 9600, Perkin-Elmer)를 이용하여 94℃ 1분, 52℃ 1분, 72℃ 1분 과정을 30회 반복하였다. 1.5% agarose 겔에 전기영동하여 증폭된 유전자를 확인하였다.

4. *emm* 유전자형과 EM 내성 표현형의 연관성 조사

앞에서 분리한 DNA와 *emm* 시발체를 이용하여(Table 1) *emm* 유전자를 증폭하고, 염기서열 분석하여 *emm* 유전자형을 결정하였다[8]. *emm* 유전자형에 따라 EM과 CC 감수성 결과를 분류하여 그 연관성을 살펴보았다.

Table 1. Primers used for polymerase chain reaction

Genes	Primers (5' -> 3')	Size of products (bp)
<i>mefA</i>	AGT ATC ATT AAT CAC TAG TGC	348
	TTC TTC TGG TAC TAA AAG TGG	
<i>ermB</i>	GAA AAG GTA CTC AAC CAA ATA	639
	AGT AAC GGT ACT TAA ATT GTT TAC	

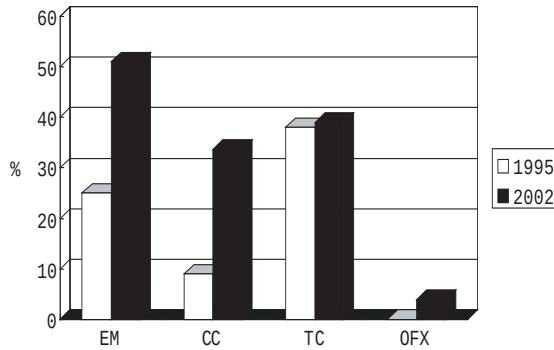


Fig. 1. Change of antibiotic resistance of group A streptococci between 1995 and 2002, as measured by disk diffusion. Resistance to erythromycin (EM) and clindamycin (CC) increases twofold and fourfold respectively, while resistance to tetracycline (TC) and ofloxacin (OFX) changed little.

결 과

대상 아동 581명 중 98명(16.9%)에서 GAS가 분리되었다. 1995년에는 476명 중 88명(18.5%)에서 GAS가 분리되었다[9]. 디스크확산법으로 시행한 항생제 감수성 검사에서 EM 51.0%, CC 36%, TC 39%, 및 ofloxacin 4%의 내성율을 보여, 1995년 EM 25% 및 CC 9% 내성율과 유의한 차이가 있었으나(χ^2 -test, $P < 0.01$), TC (38%)와 ofloxacin (0%)은 비슷한 내성율을 보였다(Fig. 1).

EM 내성균의 표현형 조사에서 66%가 구성형, 32%가 M형, 2%가 유도형이었다. 반면 1995년에는 38%가 구성형, 62%가 M형이었다(Fig. 2).

EM 내성균의 유전자형 조사에서는 *ermB* 유전자 양성율이 65%, *mefA* 양성율이 33%이었으며, 두 가지 모두 음성인 것은 2%이었다. 1995년에는 내성 유전자에 대한 조사를 시행하지 않았다.

emm 유전자형에 따라 EM 내성율을 조사하였는데, *emm* 2, 3, 9, 11, 22, 50은 모두 감수성을 보인 반면, *emm* 12, 18, 75는 각각 87.9%, 88.9%, 90.2%의 높은 내성율을 보였다. *emm*12는 EM 내성 균주가 모두 CC에도 내성을 보여 구성형을 보인 반면, *emm* 18, 75는 대부분 EM에는 내성, CC에는 감수성을 보여 M형을 보였다(Table 2).

Table 2. Erythromycin (EM) and clindamycin (CC) resistance according to emm types

<i>emm</i> type	No. of strains	Resistant to			
		EM		CC	
		No.	(%)	No.	(%)
1	7	1	(14.3)	1	(14.3)
2	5	0	(0)	0	(0)
3	4	0	(0)	0	(0)
9	5	0	(0)	0	(0)
11	3	0	(0)	0	(0)
12	33	29	(87.9)	29	(87.9)
18	9	8	(88.9)	0	(0)
22	8	0	(0)	1	(12.5)
50	6	0	(0)	0	(0)
75	10	9	(90.0)	2	(20.0)
Total	90	47	(52.2)	33	(36.7)

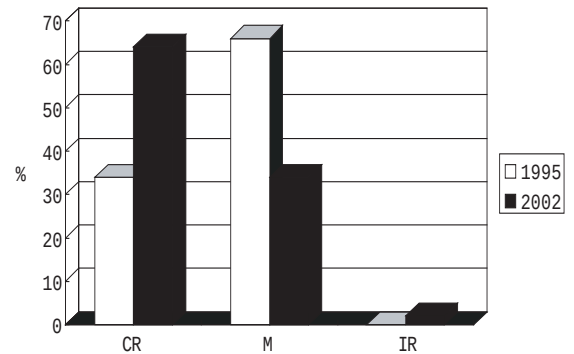


Fig. 2. Distribution of phenotypes of erythromycin resistance in 1995 and 2002.

CR, constitutive resistance; IR, inducible resistance.

고 찰

1980년대 이후 류마티스열이나 연쇄구균감염후 급성 사구체신염(poststreptococcal glomerulonephritis, PSGN)과 같은 GAS 감염 속발증은 점차 줄어들었지만, 1990년대에 급성괴사성근막염(acute necrotizing fasciitis)과 toxic shock-like syndrome(TSLS) 등 치사율이 매우 높은 합병증이 보고되었다[10].

페니실린 내성 GAS 균주는 현재까지 보고된 바 없다. 그러나 제약회사에서 페니실린 생산을 기피하고, 많은 의사들이 세균성 인두염에서 페니실린을 일차 투여 약제로 고려하고 있지 않다. EM은 페니실린을 대신하여 인두염 치료에 매우 많이 사용되는 항균제이다. EM 내성율은 국가나 시기에 따라 차이가 크다. Seppala 등[11]은 핀란드에서 GAS의 EM 내성율이 1988년 5.4%이었는데 1990

년에는 13%로 증가하였으며, EM 내성율은 EM 총 사용량과 관계가 있다고 하였다. 스페인에서도 1990년 이전에는 1.2%이던 EM 내성율이 점차 증가하기 시작해 1995년에는 34.8%로 매우 높아졌다[12]. 이들도 macrolide계 항생제 사용량에 비례하여 EM 내성율이 올라간다고 하였다. 우리나라에서는 1994년 각종 임상 검체에서 분리한 GAS의 EM 내성율이 2%에서[1], 1998년에는 16%로 증가하였다[2]. 최근에는 EM 내성율이 46%까지 보고되어 경각심을 일으킨 바 있다[13]. 본 연구에서 진주지역에서 2002년에는 1995년도에 비하여 EM은 약 2배, CC는 약 4배나 내성율이 증가하였다(Fig. 1). 그러나 미국에서 1994년에서 1997년 사이에 분리된 GAS 감수성 검사에서 EM 내성율은 2.6%, TC 내성율은 4%에 불과하였다[14]. 캐나다 Ontario 지역에서 1997년도 분리된 GAS 3,205균주의 EM 내성율도 2.1%로 매우 낮았다[15]. 이들 나라에서는 인두배양 결과에 의하여 항생제를 사용하고, 엄격하게 항생제 사용 적응증을 지키기 때문으로 사료된다.

EM 내성 기전은 국가마다 다르게 보고되고 있다. 캐나다 Ontario 지역에서 분리된 GAS의 EM 내성 기전은 M형 70%, 유도형 27%, 구성형 3%로서 구성형 내성은 매우 드물었다[15]. Kataja 등[16]은 1994년 핀란드 전 지역에서 분리한 GAS 4,179균주의 EM 내성 표현형과 혈청형 조사에서, T4 M4형이 클론성으로 확산되었음을 보고하였다. 우리나라 원주지역에서 보고된 바에 의하면[17] EM 내성 표현형 분포가 M형 47%, 유도형 40%, 구성형 13%로서, 본 연구 결과와는 큰 차이가 있었다.

구성형 내성인 균주는 대부분의 MLS_B 항균제에 모두 고도내성을 나타낸다. *ermB* 유전자는 주로 구성형 내성인 균주에서 발견된다. 유도형 내성은 주로 *ermTR* 유전자에 의해 유도되며, MLS_B에 중등도의 내성을 보인다[6]. 본 연구에서 유도형 균주는 1개에 불과해 진주 지역에서는 유도형에 의한 내성이 매우 드물다고 추정되었다. 능동적 유출에 관여하는 유전자는 *mefA*인데, macrolide에는 중등도 내성을 보이고, lincosamide에는 감수성을 보인다[18]. 본 연구에서는 *ermB* 유전자와 *mefA* 유전자에 대해서만 유전자 증폭을 시행하였다. 이들 유전자 증폭 결과는 내성 표현형과 잘 일치하였다. *ermTR*은 비특이적인 유전자 증폭 밴드가 너무 많아 시행하기 어려웠다. 또 표현형 조사에서 유도형은 1균주 밖에 없어서, 대상균주 중 *ermTR* 양성 균주는 거의 없을 것으로 사료되었다.

본 연구에서 *emm* 유전자형에 따라 EM과 CC 내성율을 비교하였는데, 각 유전자형의 균수가 다르지만, 내성율은 큰 차이가 있었다. *emm* 2, 3, 9, 11, 22, 50 등은 모두 감수성을 보인데 반하여, *emm* 12, 18, 75는 EM 내성율이 90%에 달하였다. 이는 특정 *emm* 유전자형과 EM 내성 유전자간에 상호 연관성이 있음을 시사하는 소견이다. Dicuonzo 등[19]은 macrolide계 항생제 내성인 127균주중 126균주가 혈청혼탁인자(serum opacity factor) 양성으로 나와, *sof* 유전자와 EM 내성 유전자간의 연관성을 강화

게 시사하였다. 본 연구에서 *emm*12는 87.9% 모두 구성형인데 반하여, *emm*18과 *emm*75는 대부분 M형이었다(Table 2). 이러한 소견은 EM 내성균이 클론성으로 전파되었음을 시사한다고 볼 수 있다. 이를 확인하기 위해서는 pulsed-field gel electrophoresis 등 유전자 분석이 더 필요할 것으로 사료된다. T항원이나 M항원형에 따라 내성율이 다르고, 이들 항원이 내성 유전자와 연관이 있을 것이라는 보고는 많지 않다. 특히 *emm* 유전자형에 따라 내성 표현형이 다르게 나온 것은 주목할만하다. 김 등[20]은 임상검체에서 분리된 GAS 중 T28과 T6이 다른 혈청형에 비하여 항균제 내성율이 높다고 하였다. 그러나 T12는 EM, CC에 모두 감수성을 보여 본 연구 결과와는 매우 달랐다. 차 등[21]은 43주의 혈청형과 EM 내성율과의 관계에서 T12가 다른 혈청형보다 내성이 유의하게 높다고 하였는데 이는 본 연구 결과와 일치하였다. Colman 등[22]은 영국에서 1980년대에 분리된 EM 내성 GAS의 절반이 M4로서 혈청형과 연관성이 있음을 시사하였다. 반면 Savoia 등[6]은 EM 내성 표현형과 T항원형 간에 연관성이 없다고 주장하였다.

결론적으로 1995년과 비교하여 분리된 GAS의 EM 내성율은 약 2배, CC 내성율은 약 4배정도 증가하였다. 항생제 내성 유전자 및 표현형 조사에서, *ermB* 유전자 양성인 구성형의 비율이 34%에서 64%로 매우 높아졌다. 반면 *mefA* 유전자 양성인 M형 비율은 66%에서 32%로 낮아졌다. 유도형 비율은 2%에 불과하였다. *emm*형에 따라 EM 내성 기전이 다르게 나와, *emm* 유전자와 EM 내성 유전자간에 연관성이 있을 가능성이 있다. 항생제 내성의 심각성을 고려하여 올바른 항생제 처방과 투여에 관해 의사와 일반 시민에 대한 교육이 필요하다.

요 약

배 경 : A군 연쇄구균은 세균성 인후염의 가장 흔한 원인이다. 페니실린에 과민성 부작용이 있는 경우 erythromycin (EM)이 선택약제인데, 최근 항생제가 남용되는 여러 국가에서 높은 내성율이 보고되었다. 항생제 내성 표현형은 EM과 clindamycin (CC) 내성 결과에 따라 구성형(constitutive), 유도형(inducible) 및 M형으로 분류된다. 이들 표현형은 각각 *ermB*, *ermTR* 및 *mefA* 유전자에 의해 일어난다. 우리나라에서 A군 연쇄구균 EM 내성이 심각한 수준임에도, 아직 이에 대한 연구는 많지 않은 편이다.

방 법 : 2002년도 진주의 건강한 초등학생 인후에서 A군 연쇄구균을 분리하였다. 디스크확산법에 의해 tetracycline (TC), ofloxacin, EM 및 CC 항생제에 대해 감수성 검사를 시행하였고, 1995년의 결과와 비교하였다. EM 내성 표현형 및 *ermB*와 *mefA* 유전자 빈도를 조사하였다. *emm* 유전자형별로 항생제 내성 양상을 조사하였다.

결 과 : EM과 CC 내성율은 각각 51%와 34%로서,

1995년의 25%와 9%에 비해 유의하게 높아졌다. EM 내성 표현형에서 구성형은 64%, M형은 34%이었으며 유도형은 2%에 불과하였다. 반면 1995년에는 구성형 38%, M형 62%로서 다른 분포를 보였다. *ermB* 양성은 64%, *mefA* 양성 34% 이었다. *emm12*의 대부분(88%)은 유도형이었지만, *emm18*과 *emm75*는 M형을 보였다. 다른 *emm* 유전자형은 EM에 감수성을 보였다.

결론 : EM과 CC 내성은 1995년에 비하여 각각 2배 및 4배 상승하였다. 구성형 내성은 M형에 비하여 2배 흔하여, 1995년과는 다른 결과를 보였다. *emm* 유전자형에 따라 내성 양상이 다르게 나와, *emm* 유전자와 내성 유전자간에 연관성이 있음을 시사하였다. 지역사회에서 A군 연쇄구균에 대하여 지속적인 세균학적, 역학적 조사가 지속되어야 하며, 항생제 내성의 심각성이 인식되어야 한다.

참고 문헌

- 정윤섭, 이경원, 권오현, 박향숙. *Streptococcus pyogenes*와 *Streptococcus agalactiae*의 항균제 감수성. 대한화학요법학회지 1994;12:111-5.
- 정혜선, 박수은, 이환중, 김의중, 김제학. *Streptococcus pyogenes*의 소아에서의 감염양상 및 항균제 감수성. 감염 1998;30:419-25.
- Leclercq R and Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1267-72.
- Seppala H, Skurnik M, Soini H, Roberts MC, Huovinen P. A novel erythromycin resistance methylase gene (*erm-TR*) in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:257-62.
- 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* 1996;22:867-79.
- Savoia D, Avanzini C, Bosio K, Volpe G, Carpi D, Dotti G, et al. Macrolide resistance in group A streptococci. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:41-7.
- 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 Chemother* 1996;40:1817-24.
- Beall B, Facklam R, Thompson T. Sequencing *emm*-specific PCR products for routine and accurate typing of group A streptococci. *J Clin Microbiol* 1996;34:953-8.
- 김선주 맹국영, 이향임, 조윤경, 윤희상. 진주지방 국민학생 인두에서 베타용혈성 연쇄구균 분리. 소아과 1996;39:238-45.
- Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swarts R, Ries KM, Schlievert PM, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989;321:1-7.
- Sepp I H, Nissinen A, Jrvinen H, Huovinen S, Henriksen T, Herva E, et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992;326:292-7.
- Perez-Trallero E, Urbieto 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;17:25-31.
- 차성호. Erythromycin resistant group A streptococci의 출현과 역학적 중요성. 소아감염 1999;6:29-40.
- Kaplan EL, Johnson DR, del Rosario MC, Horn DL. Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1069-72.
- de Azavedo JC, Yeung RH, Bast DJ, Duncan CL, Borgia SB, Low DE. Prevalence and mechanism of macrolide resistance in clinical isolates of group A streptococci from Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2144-7.
- Kataja J, Huovinen P, Muotiala A, Vuopio-Varkila J, Efstratiou A, Hallas G, et al. Clonal spread of group A streptococci in Finland. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:48-52.
- 윤갑준, 어영, 황규열, 장인호, 이미경. 베타용혈성 연쇄구균의 Macrolide-Lincosamide-Streptogramin (MLS) 내성형 분포. 대한임상미생물학회지 2001;4:16-21.
- Sepp I H, Nissinen A, Yu Q, Huovinen P. Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:885-91.
- Dicuonzo G, Fiscarelli E, Gherardi G, Lorino G, Battistoni F, Landi S, et al. Erythromycin-Resistant Pharyngeal Isolates of *Streptococcus pyogenes* Recovered in Italy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3987-90.
- 김윤정, 김선주. 임상검체에서 분리된 *Streptococcus pyogenes*의 T 혈청형과 항균제 감수성. 대한임상병리학회지 2000;20:62-8.
- 차성호, 박용호, 서진태. Johnson D. 1996년도 인두편도염 환아와 정상소아에서 분리된 A군 연쇄구균의 혈청학적 분류에 관한 연구. 감염 1998;30:19-23.
- Colman G, Tanna A, Efstratiou A, Gaworzewska ET. The serotypes of *Streptococcus pyogenes* present in Britain during 1980-1990 and their association with disease. *J Med Microbiol* 1993;39:165-78.