2004년 진주지역에서 분리된 *Streptococcus pyogenes*의 Erythromycin 내성률 감소

고은하[1], 맹국영[1], 김선주[1], 정현주[2], 이남용[3]

경상대학교 의과대학 진단검사의학교실 및 건강과학[1], 마산의료원 진단검사의학과[2],
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학교실[3]

배 경 : *Streptococcus pyogenes*의 erythromycin (EM) 내성률은 지역이나 조사시기에 따라 다른데 우리나라에서는 한 지역을 대표할 만한 지속적인 조사가 거의 없었다. 본 연구에서는 진주지역에서 2천명 이상의 초등학생을 대상으로 *S. pyogenes*를 분리하여 EM 내성률과 내성기전을 알아보고 이전 결과와 비교하였다.

방 법 : 2004년 10월에서 12월까지 경남 진주지역에 위치한 네 개의 초등학교를 방문하여 상기도 감염 증상이나 징후가 없는 초등학생 2,351명을 대상으로 인두배양을 실시하였다. *S. pyogenes*로 동정된 328균주를 대상으로 한천희석법을 실시하여 6종의 항균제에 대한 내성률을 알아보았다. 이중디스크 확산법으로 EM 내성표현형을 알아보았고 중합효소연쇄반응을 이용하여 EM 내성유전자 양성률을 조사하였다.

결 과 : 항균제 감수성 검사 결과 EM 내성률은 9.8%이었으며 clindamycin과 tetracycline 내성률은 각각 8.8%와 18.3%이었다. Ofloxacin, levofloxacin 및 chloramphenicol에는 대부분 감수성이었다. EM 내성균의 표현형 분포는 구성형이 87.5%이었으며, M형이 9.4%, 유도형이 3.1%이었다. EM 내성유전자 양성률은 *erm*B가 90.6%, *mef*A가 9.4%이었다.

결 론 : *S. pyogenes*의 EM 내성률은 9.8%로 2002년의 51%에 비해 현저히 낮아졌으나, *erm*B 양성인 구성형이 90.6%로 EM 내성균의 대부분이 고도내성균임을 시사하였다.

서 론

소아 세균성 인두염의 가장 흔한 원인균인 *Streptococcus pyogenes*는 침습성 감염 및 비화농성 후유증을 일으킬 수 있다[1-3]. 저자들은 인두통을 주소로 내원한 소아과 의원 환자를 대상으로 시행한 인두배양에서 약 50%의 *S. pyogenes* 양성률을 보여 *S. pyogenes*가 세균성 인두염의 매우 흔한 원인균임을 보고한 바 있다[4]. 국내에서도 비화농성 후유증인 류마티스열(rheumatic fever)이나 연쇄구균감염후 급성사구체신염(post-streptococcal glomerulonephritis)을 잘 일으키는 혈청형이 비교적 흔하다고 보고되고 있으므로[5,6] *S. pyogenes* 감염에 대한 정확한 진단과 적절한 항균요법으로 후유증을 감소시켜야 한다. *S. pyogenes*는 페니실린에 대해서 세계적으로 아직까지 내성 보고가 없다[1,3,7]. 그러나 페니실린에 대한 과민반응에 대한 우려 등으로 실제로는 erythromycin (이하 EM)과 같은 macrolide계 항균제가 세균성 인두염 치료에 많이 사용되는데 최근 우리나라를 비롯한 여러 나라에서 EM에 대한 내성률의 증가가 보고되고 있다. 우리나라에서의 EM 내성률은 1994년 2%[8], 1998년 16%[9], 최근에는 46%[10]로 보고되었다. 저자들은 진주지역에서 1995년 EM 내성률이 25%[11]에서, 2002년 51%[12]로 유의하게 증가한 것을 보고한 바 있다.

*S. pyogenes*의 EM 내성은 주로 표적 변화 및 능동적 유출에 의한다. 표적 변화에 의한 것으로 *erm* (erythromycin ribosomal methylase) 유전자에 의해 생성된 methyltransferase가 23S rRNA를 dimethylation하여 내성을 나타낸다. *erm* 유전자는 적어도 21 종류로 분류할 수 있는데 *S. pyogenes*에서 EM 내성은 주로 *erm*B와 *erm*A 유전자에 의한 것으로 알려져 있다[13,14]. *mef*A (macrolide

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (A05-0191-A40102-05N1-00000A).
접 수 일 : 06/2/3 게재승인일 : 06/3/24
교신저자 : 김선주
(660-702) 경남 진주시 칠암동 90번지
경상대학교병원 진단검사의학과
TEL : 055)750-8239 FAX : 055)762-2696
E-mail : sjkim8239@hanmail.net

efflux) 유전자는 능동적 유출에 의해 내성을 보인다[15]. 항균제에 대한 내성표현형은 EM과 clindamycin (이하 CC) 감수성 결과에 따라 구성형(constitutive resistance), 유도형(inducible resistance) 및 M형으로 분류한다. 우리나라에서 *S. pyogenes*의 EM 내성률이 매우 높음에도 EM 내성기전에 관한 연구는 많지 않다. 본 연구에서는 2004년 진주지역의 건강한 초등학생 인두에서 분리된 *S. pyogenes*를 대상으로 EM 내성률을 살펴보고 이전의 결과와 비교하였다. 또한 EM 내성기전을 알기 위해 EM 내성표현형과 EM 내성유전자 *erm*B와 *mef*A 양성률을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상 및 항균제 감수성 시험

2004년 10월에서 12월까지 경남 진주지역에 위치한 네 개의 초등학교를 방문하여 상기도 감염 증상이나 징후가 없는 초등학생 2,351명을 대상으로 인두배양을 실시하였다. 문산읍과 금산면에 소재한 문산초등학교와 금산초등학교, 진주시내에 소재한 망경초등학교와 천전초등학교를 대상으로 하였다. 먼저 소독된 면봉으로 양쪽 편도를 세게 문질러 균이 충분히 면봉에 묻어 나오게 하였다. 면봉은 즉시 면양혈액한천배지(BAP, 아산제약, 서울)에 돌려가며 바르고 2시간 이내에 검사실로 옮겨 백금이로 확산시킨 후 배양기에 넣고 35℃에서 16-18시간 배양하여 BAP에서 완전용혈(β-hemolysis)을 보이는 작고 회백색인 집락을 취하여 bacitracin 디스크(0.04 U)와 라텍스응집법(Seroiden Strepto Kit, Eiken, Tokyo, Japan)으로 동정하였다. *S. pyogenes*로 동정된 328균주를 대상으로 항균제 감수성 시험을 한천희석법으로 시행하였다. 사용한 항균제는 EM, CC, tetracycline (이하 TC), ofloxacin, chloramphenicol (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA)과 levofloxacin (제일약품, 서울) 총 6종이었다. 각각의 항균제는 정해진 방법에 따라 용해시킨 후 계단 희석하였으며 농도범위는 0.016-128 mg/L이었다. 혈액한천에 자란 균을 Mueller-Hinton broth에 접종하여 0.5 McFarland 탁도로 맞추고 다시 1:10으로 희석하였다. 자체 제작한 Steers replicator (pin 직경 - 3 mm)로 항균제 10%와 면양혈액을 5% 넣은 Mueller-Hinton 한천배지에 균을 접종하고 35℃에서 24시간 배양 후 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)에서 제시하는 임계점(breakpoint) 기준에 따라 판정하였다[16]. 정도관리 균주로는 *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619를 사용하였다.

2. EM 내성 표현형 및 내성 유전자형 조사

1) EM 내성 표현형 조사

이중 디스크 확산법으로 EM 내성표현형을 조사하였다. EM 디스크와 CC 디스크 가장자리 거리를 1.5 cm 떨어뜨려, 두 가지 모두 내성인 경우 구성형, EM에는 내성이며 CC에는 감수성인 경우 M형으로 판정하였다. 한편 EM에는 내성이며 CC에는 감수성 또는 내성인데 EM에 의하여 CC 억제대가 좁아져서 억제대 모양이 D형태를 보이는 경우에는 유도형으로 정의하였다[17].

2) EM 내성 유전자형 조사

AccuPrep Genomic DNA Extraction kit (Bioneer, 청원, 충북)를 이용하여 BAP에서 자란 세균으로부터 염색체 DNA를 추출하였으며 AccuPower PCR PreMix (Bioneer)를 이용하여 유전자를 증폭하였다. *erm*B와 *mef*A 유전자는 각 시발체 1 μL (100 pmol)과 DNA 용액 2 μL, 증류수 16 μL를 섞은 후 thermal cycler (GeneAmp PCR Systems, Model 9600, Perkin-Elmer, Wellesley, MA, USA)를 이용하여 94℃ 1분, 52℃ 1분, 72℃ 1분 과정을 30회 반복하여 증폭한 후 전기영동하였다[18].

Table 1. Susceptibility of 328 isolates of *Streptococcus pyogenes* to six antimicrobial agents by agar dilution method

Antimicrobial agent	MIC (mg/L)			Percentage of isolates	
	Range	MIC_{50}	MIC_{90}	S	R
Erythromycin	≤0.06-≥128	≤0.06	2	90.2	9.8
Clindamycin	≤0.06-≥128	≤0.06	0.25	91.2	8.8
Tetracycline	≤0.5-≥128	≤0.5	64	81.7	18.3
Ofloxacin	≤0.5-8	1	2	99.7	0.3
Levofloxacin	≤0.5-8	1	2	100	0
Chloramphenicol	≤0.5-8	4	4	100	0

Abbreviations : S, susceptible; R, resistant.

Table 2. Comparison of antibiotic resistance rates (%) of *Streptococcus pyogenes* by the location of schools

Antibiotics	Rural		Urban		Total
	Munsan (n=75)	Gumsan (n=104)	Manggyeong (n=111)	Chunjun (n=38)	
Erythromycin	13.3	16.4	4.5	0	9.8
Clindamycin	13.3	14.4	2.7	0	8.8
Tetracycline	40.0	21.2	7.2	0	18.3

n, number of *S. pyogenes* strains.

Table 3. Distribution of erythromycin (EM) resistance genes and MIC ranges to EM, clindamycin (CC) according to EM resistance phenotypes

Phenotypes	No.	EM resistance genes		MIC	
		*mef*A	*erm*B	EM	CC
$cMLS_B$	28	0	28	≥128	32-≥128
$iMLS_B$	1	0	1	4	0.12
M	3	3	0	8-16	0.03

3. 통계방법

각 학교별 *S. pyogenes*의 EM 내성률 비교와 이전 EM 내성률과의 비교는 χ^2-test를 이용해 통계적 유의성을 살펴보았고 *P*값이 0.05 이하인 경우 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

결 과

1. *S. pyogenes* 분리율 및 항균제 내성률

2,351명의 초등학생 인두검체를 배양하여 328명으로부터 *S. pyogenes*가 분리되어 14.0%의 분리율을 보였다. 각 학교별 *S. pyogenes* 분리율은 읍면에 위치한 금산초등학교가 18.8% (104/554명)로 가장 높았고 문산초등학교가 15.6% (75/479명)이었다. 그러나 진주 시내에 위치한 망경초등학교는 11.6% (111/959명), 천전초등학교는 10.6% (38/359명)의 낮은 분리율을 보였다(*P*<0.05).

한천희석법으로 시행한 항균제 감수성 검사에서 EM 내성률은 9.8%이었으며, CC와 TC 내성률은 각각 8.8%와 18.3%이었다. Ofloxacin에는 1 균주만이 내성을 보여 0.3%의 내성률을 보였으며 chloramphenicol과 levofloxacin에는 모든 균주가 감수성을 보였다(Table 1). 읍면지역에 위치한 초등학교와 시내에 위치한 초등학교의 EM 내성률간에 유의한 차이가 있었다(*P*<0.05). 학교별 EM, CC 및 TC 내성률은 읍면에 위치한 문산초등학교가 각각 13.3%, 13.3% 및 40.0% 이었으며, 금산초등학교는 각각 16.4%, 14.4% 및 21.2%이었다. 한편 시내에 위치한 망경초등학교의 내성률은 각각 4.5%, 2.7% 및 7.2%이었으며, 천전초등학교는 세 항균제에 내성을 보인 균주는 한 균주도 없었다(Table 2).

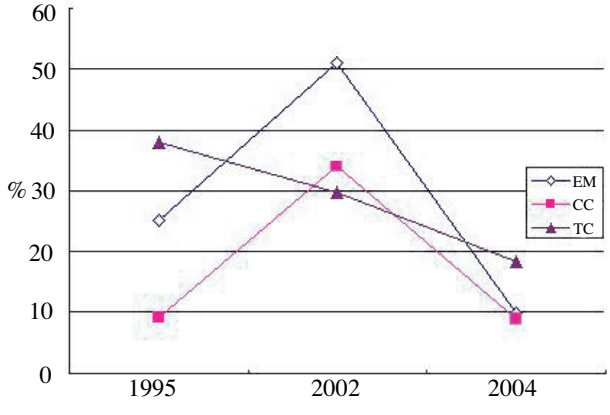

Fig. 1. Change of erythromycin (EM), clindamycin (CC), and tetracycline (TC) resistance rates of *Streptococcus pyogenes* in Jinju between 1995-2004.

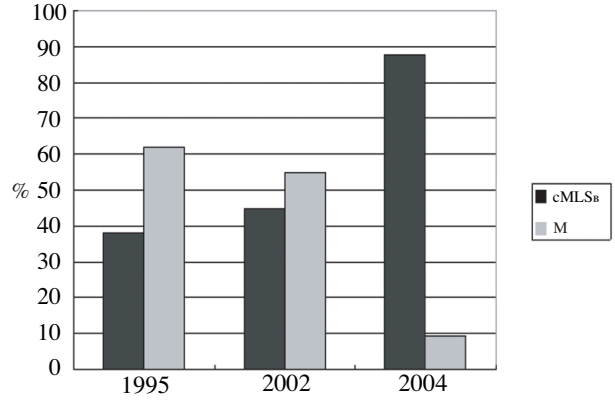

Fig. 2. Change of distribution of erythromycin resistance phenotypes of *Streptococcus pyogenes* in Jinju between 1995-2004.

2. EM 내성 표현형 및 내성 유전자형 분포

EM 내성표현형은 구성형이 87.5% (28균주)이었으며, M형이 9.4% (3균주), 유도형이 3.1% (1균주)이었다. EM 내성균의 유전자형 조사에서는 *erm*B 양성이 90.6% (29균주)이었으며, *mef*A 양성이 9.4% (3균주)이었다. 구성형 및 유도형 내성 균주는 모두 *erm*B 내성유전자 양성이었으며, M형을 보인 3 균주는 모두 *mef*A 양성이었다(Table 3).

고 찰

*S. pyogenes*에 의한 침습성 감염 혹은 비화농성 후유증 환자에서 그 질환과 *S. pyogenes*의 역학적 연관성을 찾으려면 먼저 보균자의 비율, 보균자에서 분리된 *S. pyogenes* 항균제 내성률 및 혈청형조사가 선행되어야 한다[19]. *S. pyogenes*의 역학적 특성은 국가별, 지역별로 매우 다르며 같은 지역이라도 조사시기에 따라 달라질 수 있다[20-23]. EM 내성률은 국가나 조사시기에 따라 차이가 크며 macrolide 계통 항균제 사용량에 비례하여 EM 내성률이 증가한다고 알려져 있다[24-26]. 우리나라에서는 아직 한 지역을 대표할 수 있는 대규모 역학조사는 거의 이루어진 바 없다. 본 연구에서는 진주지역 상기도 감염증상이 없는 2,000명 이상의 초등학생을 대상으로 *S. pyogenes*의 EM 내성률 및 내성기전을 살펴보았다. *S. pyogenes* 분리율은 14.0%이었으며 네 개 초등학교 중 하나인 망경초등학교는 저자들이 1995년과 2002년에도 인두배양을 시행한 바 있다. 1995년에는 18.5%, 2002년에는 16.9%에 비해 2004년에는 11.6%로 유의하게 낮았다(P<0.05)[11,12]. 진주지역에서의 항균제 내성률을 조사시기별로 보면 1995년도 항균제 내성률이 EM 25%, CC 9%에서, 2002년에는 EM 51%, CC 34%로 유의하게 증가하였다[11,12]. 그러나 본 연구결과 2004년 EM과 CC 내성률이 각각 9.8%와 8.8%로 유의하게 감소하였다(P<0.05)(Fig. 1). EM 내성률이 불과 2년만에 5배 이하로 낮아지고, 10년전에 비해서도 2배 이상 감소한 것은 매우 고무적인 결과로서 그 원인이 진주지역의 EM 항균제 사용량의 감소로 인한 내성률의 감소인지, 지역사회에서 내성균에 대한 면역을 획득한 결과인지 혹은 감수성 균의 확산에 의한 것인지 정확히 밝혀져야 할 것이다. 일본에서는 1971년 2%이던 EM 내성률이 1975년 62%까지 증가하였으나[27] 1980년대에는 EM 내성률이 0.5%로 현저히 감소하였는데[28], 이는 macrolide계 항균제 사용량 감소가 중요한 역할을 한 것으로 생각된다. Seppälä 등[29]은 핀란드에서 EM 내성률이 1990년대 초에는 20%이었지만 macrolide계 항균제의 사용을 줄인 결과 1996년에는 8.5%로 감소하였다고 보고하였다. 우리나라에서 EM 사용량은 최근 감소하고 있으나 반감기가 길고 부작용이 적은 azithromycin과 clarithromycin 등 새로운 macrolide계 항균제 사용량은 증가하고 있다[30]. 진주지역의 항균제별 사용 통계자료를 구할 수는 없었지만 복용이 간편한 새로운 macrolide계 항균제가 흔히 사용되고 있어 항균제 사용량이 유의하게 감소했다고 보기는 어렵다. 읍면지역에 위치한 문산초등학교와 금산초등학교의 내성률이 시내에 위치한 망경초등학교와 천전초등학교보다 유의하게 높았다(P<0.05)(Table 2). 참고로 1995년과 2002년 감수성결과는 망경초등학교의 자료인데 2004년에는 EM 내성률이 4.5%로서 이전 결과와는 현저한 차이가 있었다.

MLS_B내성 표현형은 구성형과 유도형, 그리고 M형으로 분류된다. 구성형과 유도형 내성은 *erm* 유전자와 관련이 있고, M형은 능동적 유출에 의한 내성이다. 구성형 내성인 균주는 대부분의 MLS_B항균제에 고도내성을 나타낸다. 유도형 내성인 균주는 14원환의 macrolide에 중등도 내성을 보이고 16원환 및 CC에 내성이 유도될 수 있어 유도형이라고 한다. *ermB* 유전자는 주로 구성형 내성인 균주에서 발견되며, 유도형 내성은 *erm*A 유전자에 의한다[14]. 본 연구에서 *erm*B 유전자는 EM 내성균주의 90.6%에서 검출되었으며 유도형을 보인 1 균주를 제외한 모든 균주가 EM에 최소억제농도 (minimal inhibitory concentration, MIC) 128 mg/L 이상의 고도내성을 보였고, CC에는 MIC 32-≥128 mg/L 범위의 내성을 보였다. 능동적 유출에 의한 내성인 경우 14원환과 15원환 macrolide에는 내성이고 16원환 및 lincosamide, streptogramin B 항균제에는 감수성을 나타낸다. 능동적 유출에 관여하는 막관련 단백을 생성하는 유전자를 *mef*A라고 한다. Cocuzza 등[31]은 이탈리아에서 분리한 *S. pyogenes*의 35%는 능동적 유출에 의한 내성이었는데 EM의 MIC가 8-16 mg/L로 비교적 낮았고, CC에 대해서는 모두 감수성이라고 하였다. 본 연구에서도 *mef*A 유전자 양성인 세 균주 모두 EM의 MIC가 8-16 mg/L로 낮았으며 CC에 대해서는 모두 감수성이었다. 캐나다 Ontario 지역에서 분리된 *S. pyogenes*의 EM 내성 기전은 M형이 70%이었으며 유도형과 구성형이 각각 27%와 3%로서 구성형 내성은 매우 드물었다[32]. 우리나라 원주지역에서 보고된 바에 의하면[33] EM 내성 표현형 분포가 M형이 47%이었으며, 유도형과 구성형이 각각 40%와 13%로서 본 연구 결과와 차이가 있었다. 조사시기에 따른 진주지역 EM 내성 표현형 분포를 살펴보면 1995년에는 M형과 구성형이 각각 62%와 38%, 2002년에는 55%와 45%이었으나[14,15] 2004년에는 M형과 구성형이 각각 9.7%와 87.5%로 구성형 비율이 유의하게 증가하였다(Fig. 2). 이는 EM 내성률은 낮아졌지만 EM 내성균주 중 고도내성균이 대부분을 차지하고 있어 내성 균주에 대해서는 macrolide 계통 항균제로는 치료에 실패할 가능성이 높다는 것을 시사한다.

EM 내성 표현형과 내성유전자간의 연관성을 살펴보면 모든 구성형 내성균주가 *erm*B 양성이었으며 모든 M형 내성균주는 *mef*A 양성으로 EM 내성 표현형과 내성유

전자가 100% 일치하였다. 간단하고 쉽게 시행할 수 있는 이중디스크 확산법으로 내성 유전자를 쉽게 유추할 수 있으므로 PCR 검사를 시행하기 어려운 검사실에서는 이중디스크 확산법으로 내성유전자 검사를 대치할 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 2004년 진주지역 초등학생 인두에서 분리된 *S. pyogenes*의 EM 내성률은 9.8%이었으며 2002년의 51%에 비해 크게 감소하였다. 그러나 EM 내성기전은 *mef*A 양성인 M형은 9.4%인 반면, *erm*B 양성인 구성형은 90.6%로 내성균의 대부분이 고도내성균임을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Kim SJ, Kim MG, Hwang YS, Yang JW, Koo KH, Jeong ST. Two cases of acute necrotizing fasciitis due to *Streptococcus pyogenes*. Korean J Infect Dis 1996;28:185-90.
2. Hoge CW, Schwartz B, Talkington DF, Breiman RF, MacNeill EM, Englender SJ. The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. JAMA 1993;269:384-9.
3. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. N Engl J Med 1991;325:783-93.
4. Jung HJ, Lee NY, Kwon OY, Maeng KY, Kim S. Epidemiological characterization of group A streptococci using *emm* genotyping from throat cultures in patients with acute pharyngitis in children. Korean J Pediatr Infect Dis 2003;10:178-85.
5. Kim SJ, Kim EC, Cha SH, Kaplan EL. Comparison of M-serotypes of *Streptococcus pyogenes* isolated from healthy elementary school children in two rural areas. J Korean Med Science 1996;11:133-6.
6. Cha SH, Park YH, Suh JT, Johnson D. Serotyping of group A streptococci isolated from healthy school children and patients with pharyngotonsillitis. Korean J Infect Dis 1998;30:19-23.
7. Coonan KM and 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.
8. Chong Y, Lee KW, Kwon OH, Park HS. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae*. J Korean Soc Chemother 1994;12:111-5.
9. Jung HS, Park SE, Lee HJ, Kim EC. Clinical features of infections caused by *Streptococcus pyogenes* in children and their antimicrobial susceptibility. Korean J Infect Dis 1998;30:419-25.
10. Cha SH. Emergence and epidemiological importance of erythromycin resistance group A streptococci. Korean J Pediatr Infect Dis 1999;6:29-40.
11. Kim SJ, Maeng KY, Lee HI, Cho YK, Yun HS. Bacteriological survey of beta-hemolytic streptococci from the throats of elementary school children in Jinju. Korean J Pediatr 1996;39:238-45.
12. Park SJ and Kim S. Antibiotic resistance and its mechanism of group A streptococci in school children of Jinju. Korean J Clin Microbiol 2003;6:7-11.
13. Jensen LB, Frimodt-Moller N, Aarestrup FM. Presence of *erm* gene classes in gram-positive bacteria of animal and human origin in Denmark. FEMS Microbiol Lett 1999;170:151-8.
14. Seppälä 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.
15. 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, *mef*A, from *Steptococcus pyogenes*. Mol Microbiol 1996;22:867-79.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 6th ed. Approved Standard M7-A6. NCCLS, Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
17. 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.
18. Brenciani A, Ojo KK, Monachetti A, Menzo S, Roberts MC, Varaldo PE, et al. Distribution and molecular analysis of *mef*(A)-containing elements in tetracycline-susceptible and resistant *Streptococcus pyogenes* clinical isolates with efflux-mediated erythromycin resistance. J Antimicrob Chemother 2004;54:991-8.
19. Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. J Infect Dis 1992;166:374-82.
20. Ameen AS, Nsanze H, Dawson KP, Othman S, Mustafa N, Johnson DR, et al. Serotypes of group A streptococci isolated from healthy schoolchildren in the United Arab Emirates. Bull World Health Organ 1997;75:355-9.
21. Kaplan EL, Johnson DR, Nanthapisud P, Sirilertpanrana S, Chumdermpadetsuk S. A comparison of group A

streptococcal serotypes isolated from the upper respiratory tract in the USA and Thailand: implications. Bull World Health Org 1992;70:433-7.
22. Prakash K and Lakshmy A. Streptococcal throat carriage in school children with special reference to seasonal incidence. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1992;23:705-10.
23. Lee KY. Seasonal incidence of streptococcal carriers in school children in Korea and its correlationship with streptococcal diseases. Yonsei J Med Sci 1974;7:126-38.
24. 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.
25. Perez-Trallero E, Urbieta 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.
26. Borzani M, De Luca M, Varotto F. A survery of susceptibility to erythromycin amongst *Streptococcus pyogenes* isolates in Italy. J Antimicrob Chemother 1997;40:457-8.
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. 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.
29. 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 streptococcus in Finland. N Engl J Med 1997;337:441-6.
30. Koo HK, Baek SC, Ma SH, Lee HJ, Cha SH. Trends of incidence of erythromycin-resistant group A streptococci in Korea from 1998 through 2002. Infect Chemother 2004;36:75-82.
31. 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.
32. 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.
33. Yoon KJ, Uh Y, Hwang GY, Jang IH, Lee MK. Distributions of macrolide-lincosamide-streptogramin (MLS) resistance types in β-hemolytic streptococci. Korean J Clin Microbiol 2001;4:16-21.

A Decrease in Erythromycin Resistance Rate of *Streptococcus pyogenes* in 2004 in Jinju

Eun-Ha Koh[1], Kook Young Maeng[1], Sunjoo Kim[1], Hyun ju Jeong[2], and Nam Yong Lee[3]

Department of Laboratory Medicine, and Institute of Health Sciences[1], Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju; Department of Laboratory Medicine[2], Masan Medical Center, Masan; and Department of Laboratory Medicine[3], Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: The erythromycin (EM) resistance rates and *emm* genotypes of *Streptococcus pyogenes* could vary by geographical location and study period. The purpose of this study, involving a large number of children, was to determine EM resistance rate and its resistance mechanism of *S. pyogenes*, and to compare these results with those of previous studies performed at the same area.

Methods: Throat cultures were taken from 2,351 healthy children of four elementary schools from October through December, 2004 in Jinju. A total of 328 strains of *S. pyogenes* were isolated. Antimicrobial susceptibility test was performed by the agar dilution method against six antimicrobial agents. The phenotypes of EM resistance were evaluated by the double-disk diffusion test and the frequency of *erm*B and *mef*A genes was determined by polymerase chain reaction.

Results: Resistance rates of *S. pyogenes* to EM, clindamycin and tetracycline were 9.8%, 8.8% and 18.3%, respectively. Almost all isolates were susceptible to ofloxacin, levofloxacin and chloramphenicol. Constitutive resistance (CR) was observed in 87.5%, M phenotype in 9.4%, and inducible resistance only in 3.1%. The *erm*B and *mef*A genes were present in 90.6% and 9.4% of the isolates, respectively.

Conclusion: The resistance rate to EM of *S. pyogenes* was 9.8% in 2004, which was a large drop from the 51% shown in 2002. CR with the *erm*B gene was predominant, suggesting that most of the EM resistant isolates have a high level of resistance.

(Korean J Clin Microbiol 2006;9(1):51-57)

Keywords: *Streptococcus pyogenes*, Erythromycin resistance, *erm*B, *mef*A

Address reprint requests to : Sunjoo Kim, M.D., Department Laboratory Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Chilam-dong 90, Jinju 660-702, Korea.
TEL. +82-55-750-8239 FAX. +82-55-762-2696 E-mail: sjkim8239@hanmail.net