

침습적 및 비침습적 감염 환자에서 분리된 A군 연구군의 T 혈청형과 *emm* 유전자형의 비교 연구

한원호 · 김세진 · 고한석 · 정사준 · 차성호 · 이희주* · 이경원[†]

경희대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실*, 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실[†]

= Abstract =

Differences in T Serotypes and *emm* Genotypes of Group A Streptococci Obtained from Invasive and Non-invasive Streptococcal Infections

Wonho Hahn, M.D., Sejin Kim, M.D., Hansoek Ko, M.D., Sajun Jung, M.D.,
Sungho Cha, M.D., Heejoo Lee, M.D.* and Kyungwon Lee, M.D.[†]

Department of Pediatrics and Laboratory Medicine*, Kyunghee University, College of Medicine
Department of Laboratory Medicine[†], College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose : Studying the serotypes and *emm* genotype of group A streptococci(GAS) hold a key role in the investigation of epidemiology, pathogenesis, and resistance to antibiotics. We planned to find out the possible differences in serotypes and genotypes between the invasive and the non-invasive GAS infection.

Methods : We obtained 39 isolates from the patients hospitalized in 2004 with the diagnosis of invasive GAS infectious diseases in the Severance Hospital, Yonsei University. We sent the isolates to the WHO Collaboratory Center in University of Minnesota and analyzed T serotypes and *emm* genotypes. These results were compared with non-invasive GAS infections in our hospital.

Results : Compared this data with the results of 2003 to 2004, T2/28, T3, T5/27/44, T9 and NT were more prevalent. The NT showed statistically significant difference($P=0.019$). The *emm* 3, *emm* 9, *emm* 18, *emm* 44 and *emm* provision type STG485 were more frequent genotypes compared with the study in 2003~2004, relatively. The *emm* provision type STG485 had statistically significant difference($P=0.000$). The incidence of T12 plus T4, known as erythromycin(EM) resistant serotypes, was as low as 17.9% in this study, compared with those of non-invasive strains.

Conclusion : The incidence of EM-resistant strains is supposed not to be higher in invasive GAS infection. We could find out possible higher incidence of rheumatogenic strains in the invasive GAS infections. It seems to be important to have an effort on studying of serotyping and genotyping for the monitoring of strains and to know the epidemiologic characteristics.

Key Words : Group A streptococci, Serotype, Genotype, Erythromycin

서 론

*Streptococcus pyogenes*라고도 불리는 A군 연구군 (Group A *Streptococcus*: GAS)은 인두염, 성홍열과 같은 침습적 감염으로부터 독소 쇼크 증후군¹⁾, 괴사성 근막염²⁾, 폐렴, 뇌수막염, 심부 농양, 단독, 봉소염, 패혈증과 같은 침습적 감염증의 원인균이다. 또한 최근 경제발전과 영양상태의 개선으로 감소 중이지만, 이차적으로 심각한 비화농성 합병증인 류마티스열이나 사구체 신염과 같은 합병증도 유발할 수 있다³⁾.

GAS에 의한 침습적 감염증은 1980년대 중반부터 보고가 전 세계적으로 증가하는 추세이며, 사망률도 성인에서 30~80%로, 소아에서 5~10% 정도로 높게 보고된 바 있어 그의 중요성은 점차 높아지고 있다고 할 수 있다^{4, 5)}.

또한 GAS는 현재까지 페니실린에 대한 내성이 보고된 바가 없으며⁶⁾, 감염증이 베타 락탐계의 항생제 치료에 매우 잘 반응하여 왔기 때문에 항생제 내성에 관한 관심이 적었으나, 최근 투약의 간편성, 페니실린 알레르기 등의 이유로 erythromycin(EM)의 처방이 늘면서 EM 내성균 출현의 보고가 전 세계적으로 증가하고 있는 실정이며^{7~14)}, 이와 함께 국내에서도 EM 내성률 및 EM 내성과 관련이 높다고 알려진 T 12, 4혈청형의 보고도 서서히 증가하는 추세를 보이고 있다^{9, 10, 13, 15, 16)}. 한편, GAS의 EM 내성에 관해 질병 통제 센터(Centers for Disease Control: CDC)의 Beneden 등¹¹⁾은 침습적 질환과 비침습적 질환을 일으키는 혈청형 간에 EM 내성의 차이가 있을 수 있다고 언급한 바 있다.

T, M 혈청형과 *emm* 유전자형을 연구하는 것은 질병의 역학, 병인론, 면역성 획득력, 항생제 내성 발생 등을 조사, 연구하는 데 매우 중요하다¹⁷⁾. 그러나 현재까지의 혈청형 분포 연구는 주로 인두염과 같은 비침습적 질환에 국한되어 왔다. 이에 연구자들은 침습적 질환에서의 혈청형이 비침습적 질환과 비교하여 어떤 차이점이 있는지 알아보기 위하여 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

2004년 1월부터 12월까지 서울 신촌 세브란스 병원의 봉소염, 질염, 심부 농양, 괴사성 근막염, 패혈증 등의 침습적 질환 환자에서 분리한 GAS 39 균주를 미국 미네소타 대학의 WHO Collaboratory Center on Group A Streptococci에 의뢰하여 T혈청형 및 *emm* 유전자형을 분석하였다. T혈청형은 항혈청(*Streptococcus typing sera*, Sevapharma, Czech)를 이용하여 Moody 등¹⁸⁾의 방법으로 분류하였고, *emm* 유전자형은 염기서열 분석을 통하여 분류되었다. 이 결과를 침습적 GAS감염증을 대상으로 본 기관에서 2003년 6월부터 2004년 2월까지 전 등⁹⁾이 시행하였던 연구결과 및 1998년 1월부터 2002년 12월까지 구 등¹⁰⁾이 시행하였던 연구결과와 비교 분석하였다. 편의상 전자를 Period I, 후자를 Period II로 명칭 하였다. 각각의 연구를 간략하게 Table 1에 정리하여 비교하였다.

침습적 A군 연구군 감염증의 정의는 체액에서 GAS가 분리되고, 다음의 세가지 임상적 증후군을 포함한 것으로 하였다^{4, 19, 20)}. 첫째는 질환의 초기에 발생하는 쇼크와 다발성 장기 부전으로 다른 질환

Table 1. The Characteristics of Study Variables Between Study Group(Invasive) and Compared Groups(Non-invasive)

Group	Study group	Compared groups	
		Period I	Period II
Study duration	Jan. ~Dec. 2004	Jun. 2003 ~Feb. 2004	Jan. 1998 ~Dec. 2002
No. of strains	39	100	532
Age	Children, adults(2~73 yrs)	Children(<15 yrs)	Children(<15 yrs)
Study area	Seoul	Masan	Seoul, Masan
Analysis	T serotype, <i>emm</i> genotype	T serotype, <i>emm</i> genotype	T serotype, antibiotics sensitivity test
Subject disease	Invasive disease	Non-invasive disease	Non-invasive disease

과 구별되는 TSS로서 그 진단 기준은 1993년 CDC에서 만든 정의⁴⁾를 따른다. 둘째는 피부와 피하 조직의 광범위한 국소적 괴사를 특징으로 하는 괴사성 근막염으로 GAS가 체액에서 증명된 경우이며, 셋째는 TSS와 괴사성 근막염의 진단 기준에 부합하지 않으나 체액에서 GAS가 증명된 경우이다. 이것에는 패혈증과 패혈증의 유무와 관계없이 뇌수막염, 폐렴, 복막염, 주산기 패혈증, 골수염, 세균성 관절염, 근염, 외과적 상처부위 감염이 포함된다.

1. 통계

SPSS for Windows(Ver. 12.0)를 사용하여 Pearson Chi-square test로 통계처리 하였으며, 개체수가 5미만인 경우에는 Fisher's Exact test로 통계처리 하였고, 유의 수준은 $P < 0.05$ 의 경우로 하였다.

결 과

1. T단백 혈청형과 emm 유전형의 분포 및 새로운 유전자형의 발견

총 39 균주 중 T 혈청형은 12종, emm 유전형은 13종씩 분리되었다. 빈도순으로 T 혈청형은 T3/B3264와 T6 혈청형이 각각 15.4%로 가장 많았으며, T1형과 NT(non-typable)형이 각각 12.8%, T4형이 10.2%로 흔하였고, emm 유전형은 provision type인 emm STG485 형이 15.4%로 가장 많았고, emm 1형과 6형이 각각 12.8%, emm 3형이 10.3%로 흔하였다(Table 2). 또한 emm 유전형 분석 결과에서 새로운 emm 형이 1개 발견되었는데, 이는 발에 발생한 봉소염 환자에서 동정된 균주였으며, T 혈청형은 T4형에 해당하였고, emm ST2463과 비교하여 아미노산 3개가 결실된 형태이며, emm 2형과 비교하여 아미노산 4개가 삽입된 형태였다(Table 2). 한편 가장 높은 빈도로 발견된 emm 유전형인 provision type emm STG485는 모두 6개로 이중 2개가 T 혈청형 2/28형, 1개가 5/27/44형, 가장 많은 3개가 NT형에 해당하였고, 반대로 총 5개의 T혈청형 NT형 중 절반 이상인 3개가 emm STG485형에 해당하였다(Table 2).

2. T단백 혈청형의 비침습적 질환군(Period I & II)과의 비교

period I의 비침습적 질환군과 비교해 보면, T 혈청형 중 T2/28, T3, T5/27/44, T9, NT형이 상대적으로 침습적 질환군에서 많았으며, 이 중 NT형만이 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P=0.019$). 반대로 T4, T12형은 적었는데, 이 중 T4형만이 통계적으로

Table 2. Distribution of T Serotype and Emn Genotypes with Their Relationship in the Invasive Disease Group in 2004

T serotype	emm sub-grouping		Total No.	%
	emm type	emm No.		
1	1	5	5	12.8
	2/28	STG485		
3/B3264	3	4	6	15.4
	89	2		
4	4	3	4	10.2
	New*	1		
5/27/44	44/61	2	3	7.7
	STG485	1		
6	6	5	6	15.4
	109	1		
8	18	1	1	2.6
9	9	3	3	7.7
11	11	1	1	2.6
12	22	1	1	2.6
12/B3264	22	2	2	5.1
	STG485	3		
NT	44/61	1	5	12.8
	18	1		
Total		39	39	100.0

*New emm type: A blast search using a translated amino acid sequence shows similarities to emm 2 and provision type ST2463; 3 amino acids deletions relative to ST2463(mature amino acids 9~11 of ST2463) and 4 amino acid insertions relative to emm 2(3 amino acids inserted between mature residues 5~6 and 1 amino acids between 12~13 of emm 2).

Abbreviation : NT, Non-typable

의미 있는 차이를 보였다($P=0.026$). 한편, T2/28형은 침습적 질환군에서만, T22, T25는 비침습적 질환군에서만 발견되었다(Table 3).

T 혈청형 중 EM내성과 관계있는 T12, T4, T28, T1, NT형은 침습적 질환군에서 43.6%로 비침습적 질환군인 Period II의 66.8%와의 사이에서만 통계적으로 의미 있는 차이를 가졌으나($P=0.003$), Period I의 61%와 비교하여도 상대적으로 적음을 알 수 있었다(Table 4). 이 중 특히 높은 EM내성과 관련이

있는 것으로 알려진 T12, T4형은 침습적 질환군에서 17.9%로 Period I과 II의 비침습적 질환군 모두와 비교해서 통계적으로 의미 있게 적은 결과를 보였다($P=0.002$, $P=0.000$). 또한 T12형은 7.7%로 Period II에서($P=0.000$), T4형은 10.2%로 Period I에서($P=0.026$) 통계적으로 유의한 차이를 보여, 전반적으로 비침습적 질환군 보다 침습적 질환군에서 상대적으로 적다는 사실을 알 수 있었다(Table 4). T12, T4형을 제외한 나머지 EM내성과 관련된 T혈청형인 T1, T28형은 두 군 사이에 차이가 없었으며, NT형은 침습적 질환군에서 통계적으로 유의하게 많았다($P=0.019$).

Table 3. Comparing Distribution of T Serotypes Between Group and Non-Invasive Group (Period I: 2003.6~2004. 2)

T serotype	Invasive Group		Non-invasive Group		P value
	No.	%	No.	%	
1	5	12.8	12	12	0.894
2/28	2	5.1	0	0	0.077
3	6	15.4	6	6	0.077
4	4	10.2	28	28	0.026
5/27/44	3	7.7	1	1	0.067
6	6	15.4	10	10	0.371
8	1	2.6	5	5	1.000
9	3	7.7	1	1	0.067
11	1	2.6	9	9	0.282
12	3	7.7	19	19	0.125
22	0	0.0	2	2	1.000
25	0	0.0	2	2	1.000
NA	0	0.0	3	3	0.559
NT	5	12.8	2	2	0.019
Total	39	100.0	100	100	

Abbreviations : NA, Not applicable; NT, Non-typable

3. *emm* 유전자형의 비침습적 질환군(Period I)과의 비교

emm 유전자형 결과를 Period I의 비침습적 질환군과 비교해 보면, *emm* 3, *emm* 9, *emm* 18, *emm* 44, *emm* STG485형이 상대적으로 침습적 질환군에서 많았으나, 이 중 *emm* STG485형이 통계적으로 의미 있는 결과를 보였고($P=0.000$), 반대로 *emm* 4, *emm* 12, *emm* 22, *emm* 75형이 적었으며, 이 중 *emm* 4형이 통계적으로 유의하게 적었다($P=0.012$). 또한 *emm* 109와 *emm* STG 485형은 침습적 질환군에서만 발견된 반면, *emm* 12, *emm* 62, *emm* 75, *emm* 77, *emm* 78형은 비침습적 질환군에서만 발견되었다(Table 5).

침습적 질환과 관련성이 높은 *emm*(M) 1, 3형을 Period I의 결과와 비교해 보면, 침습적 질환군에서 비 침습적 질환군 보다 많았으나, 통계적 유의성은 없었다(23.1% vs. 15%, $P=0.258$).

Table 4. Comparing T Serotypes Associated with EM Resistance Between Invasive and Non-invasive Groups(Period I and Period II)

T serotype	Invasive Group	Non-invasive Group			
		Period I	P value	Period II	P value
T28, T12, T4, T1, NT*	43.6%	61%	0.063	66.8%	0.003
T12, T4	17.9%	47%	0.002	47.9%	0.000
T12	7.7%	19%	0.125	36.1%	0.000
T4	10.2%	28%	0.026	12.8%	0.805

*Serotypes known as EM resistant strains among these, T1 and T28 showed no statistical difference between invasive group and non-invasive group, and only NT type was more frequent in invasive group.

Table 5. Comparing Distribution *emm*(M) Types Between Invasive and Non-invasive Groups(Period I: 2003.6~2004.2)

<i>emm</i> (M)	Invasive Group(2004)		Non-invasive Group(Period I)		P value
	No.	%	No.	%	
1	5	12.8	12	12	0.894
3	4	10.2	3	3	0.097
4	3	7.7	27	27	0.012
6	5	12.8	10	10	0.630
9	3	7.7	1	1	0.067
11	1	2.6	2	2	1.000
12	0	0.0	8	8	0.105
18	2	5.1	1	1	0.190
22	3	7.7	19	19	0.125
44	3	7.7	1	1	0.067
62/5	0	0.0	1	1	1.000
75	0	0.0	6	6	0.185
77	0	0.0	1	1	1.000
78	0	0.0	3	3	0.559
89	2	5.1	2	2	0.313
109	1	2.6	0	0	0.281
NA	0	0.0	3	3	0.559
STG485	6	15.4	0	0	0.000
New	1	2.6	0	0	0.281
Total	39	100.0	100	100	

Abbreviations : NA, Not applicable; New, *emm* type

류마티스열 발생과 관련 있는 M 혈청형에 상응하는 *emm* 1, *emm* 3, *emm* 5, *emm* 6, *emm* 16, *emm* 18형은 41%였으며, 이는 Period I의 비침습적 질환 연구 결과인 26%보다 높았지만, 통계적 유의성은 없었다($P=0.083$). 또한 특이하게도 연구군 감염 후 사구체신염(poststreptococcal glomerulonephritis: PSGN)의 발병과 관련 있는 *emm*(M) 2, 49, 55, 57, 59, 60, 61형은 양 군 모두에서 발견되지 않았다.

고 찰

GAS 감염증을 연구하는 데에 있어서 혈청형과 유전자형을 연구하는 것이 매우 중요한 위치를 차지하고 있다. 이러한 여러 가지 분류법을 이용해서 질병의 역학, 병인론, 면역성 획득력, 항생제 내성 발생 등을 조사, 연구하고 있으며, 그 중 가장 많이 사용되는 것은 T단백에 의한 분류이다. 표면 항원

인 T단백은 모두 25종 정도가 알려져 있으며, 형 분류법이 상품화 되어있고, 90%이상 혈청학적 분류가 가능한 장점이 있어 선별검사로 가장 많이 사용되고 있다. 또한, M단백과의 상호 관련성이 알려져 있으며, 특정 T 혈청형들이 항생제 내성과 관련성이 높은 것으로 알려져 있다. 특히 EM 내성에 있어서 T 혈청형 12, 4, 28, 1, NT형이 관련이 높은 것으로 알려져 있으며, 이 중 T 12, 4형이 많은 비율을 차지하는 것으로 조사되고 있고, 이 T 12, 4형은 현재 여러 연구에서 EM내성균의 출현과 더불어 서서히 증가하는 추세를 보이고 있다^{9, 10, 13-16)}. T 혈청형은 GAS를 연구하는 데 있어서 여러 장점이 있으나, 특이성이 낮고 교차반응이 있는 단점이 있다.

GAS는 M단백에 의해서 90여종으로 분류를 할 수 있는데, M단백은 중요한 병독소로 작용하고 특이성이 높은 장점이 있으나, 형 분류가약 반수에서

만 가능하며, 검사를 위해서는 90여종의 항 혈청이 모두 구비되어 있어야 하기 때문에 현실적으로 몇 곳의 특정 검사실에서만 분류가 가능한 단점이 있다. M 혈청형도 몇 가지 사실들과의 연관성이 알려져 있는데, Kiska 등²¹⁾과 Colman 등²²⁾은 혈청형 M 1, 3이 심각한 침습적 질환을 유발할 수 있다고 하였다. 또한 M 1, 3, 5, 6, 16, 18형이 GAS감염증의 합병증인 류마티스열을 잘 유발한다는 사실과 M 2, 49, 55, 57, 59, 60, 61이 PSGN을 잘 유발한다는 사실이 알려져 있다²³⁾.

M단백이 중요한 정보를 주지만 실제적으로 시행하기 어렵다는 단점을 보완하기 위해 최근 중합 효소연쇄반응으로 M단백의 조절 인자인 *emm* 유전형형을 조사하고 있다. 1번에서 81번의 M단백, 혹은 provision M단백을 표현하는 *emm* 유전자의 5'말단이 형특이적임을 이용한 방법이다. 혈청학적 방법으로는 약한 항원성이나 M형 분류가 되지 않는 등의 이유로 분류가 불가능한 경우에도 유전자형 분석으로는 구분이 가능하며, 추후 연구가 더 이루어지면 널리 이용될 것으로 생각된다. *emm* 유전형은 M단백 분류와 상호 연관성이 매우 높은 것으로 알려져 있으며, 새로운 혈청형의 출현을 파악하는 데에 도움이 되고 있다^{3, 24)}.

침습적 GAS 감염증은 최근 증가중이며, 심각한 이환율과 사망률로 소아 영역에서 그 중요성이 증가되어 왔다^{1, 4, 19, 25, 26)}. 그 이전에는 보고가 드물었으나 1980년대 중반에 들면서 패혈증을 비롯한 심각한 침습적 감염증의 빈도와 사망의 보고가 미국과 영국에서 증가 되었다는 보고가 있다²⁷⁾. 미국과 유럽에서 M혈청형이 현재 침습적 질환을 잘 일으키는 혈청형으로 알려진 M1, M3형으로 대변이를 일으킨 것이 관찰되었다^{21, 22, 24)}. 면역력 감소나 당뇨병의 증가 등의 위험인자가 늘어나면서 현재 M1, M3형에 의한 심각한 침습적 질환이 다시 증가하는 추세인 것으로 생각된다²⁸⁾. 구체적으로 어떤 유행 주기를 가지고, 혹은 어떤 이유로 일어나고 있는지는 알 수 없으나, 어느 정도의 반복적인 발병 양상을 보이고 있다고 할 수 있겠다^{4, 27, 29, 30)}.

본 연구에서 보면, *emm*(M) 1과 *emm*(M) 3형이 침습적 질환에서 더 많은 것을 확인할 수는 있었으나 통계적 유의성을 보이지는 못했고, *emm*(M) 1형

은 거의 차이가 없었던 것에 반해, 유의하지는 않았지만 *emm*(M) 3형이 침습적 질환군에서 상대적으로 많이 발견되었다는 것이 침습적 질환의 발생에 더 큰 관련이 있는지 여부는 침습적 GAS감염증의 발병기전을 이해하기 위해 더 많은 연구가 필요한 부분이라고 생각된다.

여러 연구에서 침습적 GAS감염증의 발생에 M1과 M3혈청형이 상당히 관여하는 것이 증명되고는 있지만 절대적인 것은 아니며, 침습적 질환의 발병기전과 연관된 다른 요인들도 제시되고 있다. 외독소인 SPE(streptococcal pyrogenic exotoxin) A, B, C와 관련이 있을 것으로 생각되고 있으며^{4, 17, 19, 24)}, SPE F, 초항원(superantigen)의 두 종류가 추가로 알려졌다⁴⁾. 그 외에도 숙주 요인으로 형 특이적인 항 GAS항체, 혹은 항 독소항체의 존재유무, 싸이토키인에 대한 반응의 종류 및 당뇨병, 만성 심폐질환, 면역 결핍증 등의 기저 질환이 보고되고 있다. 마약 등의 정주용 약물 사용자, 알코올 중독자, 수두에 감염된 소아, 외상이나 수술 등도 침습적 GAS 질환에 잘 이환 되는 위험인자로 언급되고 있다^{4, 21, 25, 27, 30)}.

전 세계적으로 새로운 *emm* 유전자형이 상당히 발견되고 있는데, 물론 이들이 기존과 다른 새로운 M표현형을 가지는지에 대한 연구는 계속 진행 중이며, 침습적 질환과 관련된 것들인지 여부는 아직 모르고 있다. 본 연구에서 보면, *emm* 유전자형 분석 결과 비침습적 질환군 보다 침습적 질환군에서 *emm* provision type STG485형은 유의하게 많았는데, 이는 현재까지 국내 보고는 없으며 미국이나 유럽에서도 보고가 매우 드문 유전자형이다. 이 혈청형이 M1형과 M3형 외에도 침습적 질환의 발생에 관련된 혈청형일 것인지 여부는 앞으로 더 많은 연구가 필요한 부분이다.

한편, GAS유전자형 분석 중에 새로운 *emm* 유전자형이 발견되었는데, 이는 아미노산 서열상 *emm* 2형 및 ST2463형과 유사한 것으로 분석되었다. 이와 같이 일단 CDC 및 GenBank의 자료와 비교해 새로운 *emm* 유전자형으로 판단되면 CDC에서 인증한 A군 연구군 검사기관에서 2차적으로 검증을 받게 된다. 만일 이곳에서도 새로운 염기 서열임이 입증되면 새로운 *emm* 유전자 번호를 부여할 것인

지 여부를 결정하기 위해 CDC의 Working Group으로 자료가 보내지게 된다²⁴⁾.

류마티스열 발생과 관련된 유전자형인 *emm*(M) 1, 3, 5, 6, 16, 18형의 빈도가 침습적 질환군에서 더 높았으나 유의한 차이가 없었기 때문에 류마티스열의 발생과 재발의 가능성이 반드시 침습적 질환에서 더 높다고 할 수는 없었다. 또한, 침습적 질환군과 비침습적 질환군 모두에서 PSGN의 발병과 관련이 있는 *emm* 2, 49, 55, 57, 59, 60, 61이 발견되지 않았는데, PSGN의 발생 빈도의 감소를 의미하는 것인지 여부는 보다 많은 연구가 필요할 것이다.

EM 내성과 관련되는 것으로 알려진 T12, T28, T4, T1, NT 형의 빈도로 간접적으로 추정하여 보면, EM 내성률은 GAS의 비침습적 질환군에 비해 침습적 질환군에서 차이가 없거나 오히려 낮을 것으로 생각되었다. 이는 EM내성 균주에서 특히 많은 수를 차지하는 T12와 T4 혈청형이 나머지 혈청형들과 달리 통계적으로 유의한 차이를 보이며 침습적 질환군에서 상대적으로 적었기 때문이었다. 즉, 혈청형을 통한 간접적인 비교 결과이긴 하지만, 침습적 질환군에서 EM 내성률이 더 높지 않을 수 있으며, 이의 정확한 확인을 위해서는 본 혈청형 결과를 토대로 각 균주에 대한 항생제 감수성 검사가 필요하다.

본 연구에서 상기한 사실들을 알 수 있었으나, 몇 가지 연구의 한계성이 있었다. 첫째, 모수가 적어 통계적 유의성을 이끌어내기 어려웠다는 점이며, 이로 인해 확실한 결론 보다는 여러 가지 가능성을 유추하는데 그쳤다. 추후 더 큰 규모의 연구가 필요할 것이다. 둘째, 항생제 감수성 검사를 시행하지 못해서 항생제 내성을 혈청형 결과로 간접 추정하였다는 한계점이 있다. 이후의 연구에서는 이번 연구를 위해 수집되었던 균주들에 대하여 항생제 감수성 검사를 시행하여야 할 것이다. 셋째, 본 연구에서 선정된 집단의 성격에도 문제성이 있다고 볼 수 있다. 동일한 기간에 동일한 연령과 지역에서 시행한 비교 연구가 되지 못했다는 것이다. 우선, 본 연구의 연구군은 특히 소아에서 침습적 질환의 보고가 드문 국내의 실정으로 인해 통계처리에 충분한 소아의 검체를 수집할 수 없었고, 따

라서 소아와 성인이 혼합된 침습적 GAS질환 연구군을 선정할 수밖에 없었다. 그러나 연령에 따른 유행 혈청형의 차이에 관한 보고는 아직 없으며, 큰 차이가 없을 것으로 생각되고 있기 때문에 이를 소아로만 이루어진 대조군과 비교 연구를 시행하더라도 큰 무리는 없을 것으로 판단하였다. 그리고, 한국은 비교적 좁은 지역이며, 완전히 동일하지는 못하였으나 연구 기간이 어느 정도 비슷한 시기에 시행되었던 Period I과 Period II 연구 결과를 그 비교 대상으로 선정하였고, 이 중에서 주로 Period I의 연구 결과와 비교하였다. 따라서, 본 연구는 확실한 사실의 증명 보다는 가설의 제시에 국한되는 의미를 지닐 수도 있다. 마지막으로, 연구군에 침습적 GAS 질환의 중요한 부분을 차지한다고 알려진 독소 쇼크 증후군과 피사성 근막염이 없었다는 사실도 본 연구의 연구군이 침습적 GAS 질환을 대표할 수 있는 집단으로 보기에 어느 정도 한계점이 있다고 할 수 있겠다.

요 약

목 적 : A군 연구군은 인두염, 성홍열과 같은 경증감염으로부터 심각한 치명률을 보이는 중증 침습적 감염의 원인균이 된다. 역학, 항생제 내성발생 등을 조사, 연구하는 데에 혈청형과 유전자형이 이용되고 있다. 이에 침습적 질환에서 혈청형과 유전자형이 비침습적 질환과 비교하여 어떤 차이점이 있는지 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 2004년 1~12월간 신촌세브란스병원에서 침습적 A군 연구군 질환으로 진단된 환자의 검체에서 39개의 균주를 동정, 미국 미네소타 대학의 WHO Collaboratory Center에 보내어 T혈청형 및 *emm* 유전자형을 분석하였고, 이를 1998~2002년 및 2003~2004년에 비침습적 질환에 대해 본 기관에서 연구하였던 결과와 비교하였다.

결 과 : 2003~2004년 비침습적 질환대상 연구결과와 비교해 T2/28, 3, 5/27/44, 9, NT형은 상대적으로 많았는데, NT형이 통계적으로 유의하게 많았다 ($P=0.019$). *emm* 유전자형은 *emm* 3, 9, 18, 44, STG485 형이 상대적으로 많았는데, STG485형은 통계적으로 유의하게 많았다($P=0.000$). 높은 EM 내

성과 관련된 T12, 4는 17.9%에 불과하였으며, 이는 비침습적 질환대상 연구 결과인 47%, 47.9%보다 통계적으로 유의하게 낮은 결과였다($P=0.002$, $P=0.000$). 류마티스열의 발생과 재발에 관련하는 *emm* (M) 1, 3, 5, 6, 16, 18형은 41%로 비침습적 질환 연구결과인 26%(2003~2004) 보다 높았으나 통계적 의미는 없었다. 새로운 *emm* 유전자형이 발견되었다.

결론 : T혈청형 분석으로 추정된 EM 내성률은 침습적 질환군에서 더 높지는 않을 것으로 생각되었다. *emm* 유전자형 결과 류마티스열의 발생과 재발 가능성이 더 높을 수도 있어 군주의 감시와 인두염의 철저한 치료가 필요할 것으로 사료된다. 향후에도 항생제 내성균 감시 및 새로운 형의 발견을 위해 혈청형 및 유전자형 분석을 계속해야 할 것이다.

참고 문헌

- 1) Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz 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.
- 2) 김선주, 김민구, 황영실, 양진원, 구경희, 정순택. *Streptococcus pyogenes*에 의한 급성 피사성 근막염 2예. *감염* 1996;28:185-90.
- 3) 김선주. *emm* 유전자형을 이용한 초등학생에서 분리된 A군 연쇄구균의 역학 조사. *대한진단검사의학회지* 2002;22:417-23.
- 4) The Committee on Infectious Diseases. Severe invasive group A streptococcal infections: a subject review. *Pediatrics* 1998;101:136-40.
- 5) Davies HD, Matlow A, Scriver SR, Schlievert P, Lovgren M, Talbot JA, et al. Apparent lower rates of streptococcal toxic shock syndrome and lower mortality in children with invasive streptococcal infections compared with adults. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:49-56.
- 6) 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* 2000;19:177-8.
- 7) Akata F, Ozturk D, Tansel O, Tatman-Otkun M, Otkun M, Fitoussi F, et al. Resistance to macrolides in group A streptococci from the European section of Turkey: genetic and phenotypic characterization. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:461-3.
- 8) Kurekci AE, Baysallar M, Karaarslan A, Emekdas G, Koseoglu V, Akin R, et al. The frequency of resistance to erythromycin in group A streptococci in Ankara. *Eur J Pediatr* 1996;155:780-2.
- 9) 전호상, 박화진, 이희주, 마상혁, 차성호. 2003~2004년 경남 마산 지역에서 분리된 A군 연쇄구균의 T 혈청형과 *emm* 유전자형의 계절별 분포. *소아감염* 2005;12:52-60.
- 10) 구회경, 백성철, 마상혁, 이희주, 차성호. 1998~2002년에 한국에서 분리된 A군 연쇄구균의 erythromycin 내성 추이. *감염과 화학요법* 2004;36:75-82.
- 11) Quirk M. Erythromycin-resistant group A streptococci hit North America. *Lancet Infect Dis* 2002;2:322.
- 12) Stamos G, Bedevlis K, Paraskaki I, Chronopoulou A, Tsirepa M, Foustoukou M. Emergence of group A beta-hemolytic streptococci resistant to erythromycin in Athens, Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:70-1.
- 13) 김연호, 차성호, 마상혁, 김기상, 이영희. 2000년 A군 연쇄구균 감염자로부터 분리된 군주의 항균제 감수성 검사. *소아감염* 2002;9:79-84.
- 14) 차성호, 황규잠, 이영희. Erythromycin 내성 A군 연쇄구균 출현과 관련된 세포벽 T 단백질 항원성 검사의 역학적 중요성. *소아과* 2000;43:1323-9.
- 15) 차성호, 조병수, 서진태, 황규잠, 배송미, 이영희. 인두편도염 환자와 보균자에서 분리된 *Streptococcus pyogenes*의 T 단백질 혈청형 및 항균제 감수성 검사. *감염* 1999;31:291-7.
- 16) 김지현, 김주예, 강현호, 이영희. 3년간(1996~1998) 초등학생의 A군 연쇄구균 보균율과 혈청학적 분류에 관한 연구. *소아감염* 2000;7:143-51.
- 17) Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epi-

- demiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J Infect Dis* 1992;166:374-82.
- 18) 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* 1965;2:149-62.
 - 19) Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concept in treatment. *Emerg Infect Dis* 1995; 1:69-78.
 - 20) The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. *JAMA* 1993;269:390-1.
 - 21) Kiska DL, Thiede B, Caracciolo J, Jordan M, Johnson D, Kaplan EL, et al. Invasive group A streptococcal infection in North Carolina: epidemiology, clinical feature, and genetic and serotype analysis of causative organisms. *J Infect Dis* 1997;176:992-1000.
 - 22) 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.
 - 23) Krugman S, Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL. Infectious diseases of children. 11th ed. p641-642, Philadelphia, Mosby, Inc, 2004
 - 24) Facklam R, Beall B, Efstratiou A, Fischetti V, Johnson D, Kaplan E, et al. *emm* typing and validation of provisional M types for group A streptococci. *Emerg Infect Dis* 1999;5:247-53.
 - 25) 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: a retrospective population-based study. *JAMA* 1993;269:384-9.
 - 26) Wheeler MC, Roe MH, Kaplan EL, Schlievert PM, Todd JK. Outbreak of group A streptococcus septicemia in children: clinical, epidemiologic, and microbiological correlates. *JAMA* 1991;266:533-7.
 - 27) Katz AR, Morens DM. Severe streptococcal infections in historical perspective. *Clin Infect Dis* 1992;14:298-307.
 - 28) Musser JM, Kapur V, Kanjilal S, Shah U, Musher DM, Barg NL, et al. Geographic and temporal distribution and molecular characterization of two highly pathogenic clones of *Streptococcus pyogenes* expressing allelic variants of pyrogenic exotoxin A(Scarlet fever toxin). *J Infect Dis* 1993;167:337-46.
 - 29) Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990;336:1167-71.
 - 30) Hollm-Delgado MG, Allard R, Pilon PA. Invasive group A streptococcal infections, clinical manifestations and their predictors, Montreal, 1995-2001. *Emerg Infect Dis* 2005;11:77-82.