

## 3년간(1998-2000년) A군 연구균 감염의 혈청학적 형분류와 역학적 특징

경희대학교 의과대학 소아과학교실, 국립보건원 분자세균과\*

최선희 · 김연호 · 차성호 · 김기상\* · 이영희\*

### Serological Analysis and Epidemiologic Characteristics of Group A Streptococci in Seoul(1998-2000)

Sun-Hee Choi, M.D., Yun-Ho Kim, M.D., Sung-Ho Cha, M.D., Ki-Sang Kim\* and Young-Hee Lee\*

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyunhee University,*

*Department of Molecular Bacteriology\*, National Institute of Health, Seoul, Korea*

**Purpose :** Group A streptococci have a cell wall which consists of M protein and T protein. T protein is known to be helpful in the understanding of the epidemiology of group A streptococci. To study the epidemiologic characteristics, we serotyped T protein of group A streptococci obtained from patients admitted to hospitals, or who visited OPD in five districts of Seoul the during last three years.

**Methods :** Group A streptococci were obtained in five districts in north, northeast, central, north-west and south Seoul from 1998 through 2000. All isolated group A streptococci were serotyped with T protein antisera(Institute of Sera and Vaccine, Prague, Czech Republic).

**Results :** In 1998, analysis of obtained total number of 92 strains revealed that T12, T4, and NT accounted for 72.2%. Among seven cases of scarlet fever, T12 was isolated in four cases and T4 was found in three cases. Two cases of tonsillar abscess produced T8 and NT. One case of cervical lymphadenitis showed T12. In 1999, 41 cases were studied showing that T12, T4, and T1 contributed 68%. Among five cases of scarlet fever, T12 and T4 make up three case. There were two cases of pneumonia(T4 and T1) and one case of cervical lymphadenitis(T8/25). In 2000, the study was performed in four districts except the central area. Among 83 isolates, T12, T4 and T1 accounted for 63.9%. There were three cases of scarlet fever(T12, T4, T5), one case of tonsillar abscess(T12), one case of pneumonia(NT) and one case of sepsis(T1).

**Conclusion :** Serological analysis of T protein of group A streptococci shows no endemic specificity. The yearly pattern reveals that T12 had been decreasing but T1 had shown the opposite trend. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1368-1372)

**Key Words :** Group A streptococci, Serology, T protein

### 서론

연구균은 유소아 세균성감염의 흔한 원인이며, 이중

접수 : 2002년 6월 26일, 승인 : 2002년 8월 23일

책임저자 : 차성호, 경희대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)958-8303 Fax : 02)967-1382

E-mail : tcha0319@netsgo.com

에서 A군 연구균은 급성인두염의 가장 흔한 원인균이다. A군 연구균은 구강내의 정상균주로서, 이들의 질병으로의 발현은 다양한 요인에 의해 발생하게 된다. A군 연구균은 급성인두염 이외에 침투성 질환으로 패혈증, 성홍열, 단독 또는 봉와직염, 근막염외에 폐렴 등을 일으킨다<sup>1)</sup>. 이러한 A군 연구균은 다양한 세포외독소를 생산하며 3층의 세포벽으로 구성되어 있으며 가장 바

깎쪽 층의 단백에 의해 항원성을 갖는다. 이중에 M단백은 주요 병독소로 작용하고 숙주의 식작용을 방해한다. 이 M단백에 의해 A군 연구균은 90여 가지의 혈청형으로 분리된다. 그러나 M단백은 A군 연구균의 병인론과 병독성을 결정하고 형특이성이 있으나 형의 분류가 50%에서만 가능하다는 단점이 있다. 반면에 세포벽의 T단백은 M단백과 상호관련성이 있으며 M단백에 비해 특이성은 떨어지나 배양된 균주의 90%에서 형의 분류가 가능하여 질병의 역학적 상황을 이해하는데 유효하다고 알려져 있다<sup>2-4)</sup>.

이에 저자들은 지난 3년 동안 서울시내 5개 지역 병원의 외래를 방문한 아동 및 입원 환자를 대상으로 분리된 A군 연구균의 T단백의 혈청형 분류를 통해 역학적 동태를 알고자 하였다.

**대상 및 방법**

**1. 대상**

서울지역 남부, 북동부, 중부, 북서부, 북부지역의 병원 및 의원의 외래 및 입원한 환자를 대상으로 1998년에는 92명, 1999년에는 41명을 대상으로 하였으며 2000년도에는 중부를 제외한 상가지역들에서 83명의 아동을 대상으로 하였다.

**2. 방법**

대상 아동들은 병변에서 얻어진 검체를 배양 후에 분리된 A군 연구균을 magnetic bar, distilled water, Todd-Hewitt broth와 neopepton을 혼합한 용액과 섞어 배양이 얻어진 용액의 상층액을 이용하는 Moody 등<sup>1)</sup>의 방법을 이용하고 항혈청(Institute of Sera and Vaccine, Prague, Czech Republic)으로 혈청형을 분류하였다. 환아들의 임상양상에서 침투성 질환에 대한 분류는 패혈증, 성홍열, 단독 또는 봉와직염, 근막염, 폐렴과 전신적 항생제를 필요로 한 편도농양과 경부임파선염으로 구분하였다.

**결 과**

**1. 연도별 분포**

1998년도는 서울남부, 북동부, 중부, 북서부와 북부 5개 지역의 병원과 개인의원의 외래 및 입원환자 92례를 대상으로 혈청형 분류를 시행하여 나타난 혈청

형은 T12, T4, non-typing(NT), T1의 순으로 각각 44.6%, 19.6%, 12.0%, 4.3%의 분포를 보이며 전체 혈청형의 80.8%를 차지하였다. 1999년도는 같은 지역 병원과 개인의원의 외래 및 입원환자 41례를 대상으로 혈청형 분류를 시행하였고 T12, T4, T1, NT의 순으로 각각 39.0%, 19.5%, 9.7%, 9.7%의 분포를 보여 전체 혈청형의 77.9%를 차지하였다. 2000년도는 서울남부, 북동부, 북서부, 북부 4개 지역의 같은 병원과 개인의원의 외래 및 입원환자 83례를 대상으로 혈청형 분류를 시행하여 T1, T12, T4, NT가 각각 27.7%, 22.9%, 13.3%, 9.6%의 분포를 보였으며 전체 혈청형의 73.5%를 나타내었다(Table 1, Fig. 2).

**2. 질병별 분포**

**1) 침투성질환**

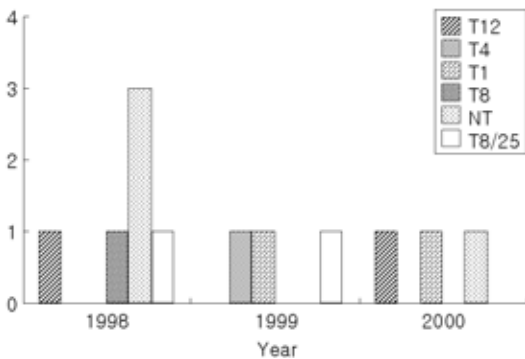
1998년도의 인두감염을 제외한 침투성 질환은 총 13례이었으며 성홍열 7례로 T12가 3례, T4가 4례를 보였으며 경부임파선염 T12 1례와 편도농양은 T8이 1례, NT가 1례였으며, 봉와직염은 NT와 T8/25가 각각 1례를 폐렴은 NT, 1례의 분포를 보였다(Table 2). 1999년도는 성홍열 5례, 경부임파선염 1례, 폐렴 2례가 발생하였다. 성홍열 5례 중에 T12, T4, T28가 각

**Table 1.** Distribution of T Serotypes of Group A Streptococci Obtained from 1998 Through 2000

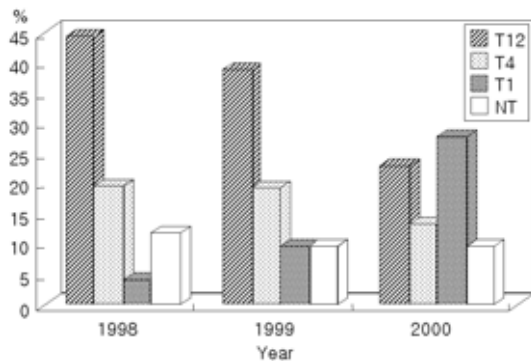
Serotype	1998	1999	2000	Total	%
T12	41	16	19	76	35.2
T4	18	8	11	37	17.1
T1	4	4	23	31	14.4
NT	11	4	8	23	10.6
T28	4	2	2	8	3.7
T3	2	0	5	7	3.2
T8	2	1	2	5	2.3
T8/25	2	2	1	5	2.3
T6	1	0	4	5	2.3
T2/28	0	0	5	5	2.3
T25	2	1	1	4	1.8
T3/13/3264	1	1	0	2	0.9
T11/12	0	2	0	2	0.9
T9	1	0	0	1	0.5
T22	1	0	0	1	0.5
TB3264	1	0	0	1	0.5
T11	1	0	0	1	0.5
T5	0	0	1	1	0.5
T2	0	0	1	1	0.5
Total	92	41	83	216	100.0

**Table 2.** Distribution of T Serotypes of Group A Streptococci Obtained from Invasive Disease(Sepsis, Cellulitis, Myositis, Pneumonia, Tonsillar Abscess Treated with Systemic Antibiotics) Except Scarlet Fever from 1998 to 2000

Serotype	1998	1999	2000	Total
NT	3	0	1	4
T12	1	0	1	2
T1	0	1	1	2
T8/25	1	1	0	2
T4	0	1	0	1
T8	1	0	0	1
Total	6	3	3	12



**Fig. 1.** Distribution of T serotypes of scarlet fever in each year.



**Fig. 2.** Annual distribution of major T serotyping from 1998 to 2000 in Seoul

각 1례, 2례와 1례의 분포를 보였고, 경부임파선염은 T8/25, 1례를 보였고, 폐렴은 T4과 T1이 각각 1례의 분포를 보였다(Table 2). 2000년도에는 성홍열 3례, 편도농양 1례, 폐렴 1례, 폐혈증 1례의 침투성질환을 나타내었다. 성홍열은 T12, T4, T5가 각각 1례씩을 보였고 편도농양은 T12 1례를 폐렴은 NT 1례를 폐혈

증은 T1 1례를 보였다(Table 2).

**2) 성홍열**

1998년부터 2000년까지 총 15례가 발생하였으며 T4가 7례, T12가 5례, T28이 2례, T5가 1례의 분포를 보였다(Fig. 1).

**고찰**

연구균은 소아기에 가장 흔한 세균 감염의 원인의 하나이며 적혈구를 용혈하는 정도에 따라  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  로 구분한다. 또한 세포벽의 탄수화물의 항원성에 의하여 A부터 H, K부터 V까지의 20가지로 구별된다<sup>1, 5, 6)</sup>.

A군 연구균은 세포벽이 3층으로 구성되어 있고 가장 바깥층의 단백질이 여러 항원성을 갖고 있으며 그중 M단백은 임상적으로 가장 중요하다. M단백의 항원성에 의해 A군 연구균은 90가지 이상으로 분류되며 M단백은 A군 연구균의 독성과 관련이 있으나 M단백은 전체 A군 연구균의 50%에서 형분류가 가능하고 상업적으로 사용하기에 부적합하다는 단점이 있다.

세포벽의 구성성분인 T단백 또한 항원성을 갖고며, 25여개 정도가 알려져 있다. T단백은 M단백과 상호관련성은 있으나 M단백에 비해 특이성이 결여되어 있으며 한 종류의 A군 연구균이 1개 이상의 T단백의 항원성을 갖을 수 있다<sup>2)</sup>. T단백은 각 연구소마다의 차이는 있으나 A군 연구균의 90%에서 형분류가 가능하고 검사시약이 상품화되어 있어 역학적 상황을 추적 감시하는데 유용한 것으로 알려져 있다.

A군 연구균의 치료에 penicillin, erythromycin (EM), clindamycin이 선택적 항생제로 쓰여지고 있다<sup>5)</sup>. 그러나 이에 대한 내성균주들이 전세계적으로 보고되고 있다<sup>7-10)</sup>. 특히 EM은 경구제제로서 외래에서 많이 쓰이는 항생제이기도 하다.

일본에서 1970년 전까지는 EM에 대한 A군 연구균의 내성균주의 보고는 없었으며 1971년도에 처음 보고 되었다. 1974년과 1975년도 사이에 상기도 감염 환자에게 EM을 포함한 macrolides를 사용하게 되었다. 이후 내성균의 출현이 1970년대 일본에서 보고되었는데 이 당시 T단백 분류에서 T12의 증가 추세를 보여 1970년도에는 30%를 보이던 것이 1974년에 이르러 70% 이상을 차지하게 되었다. 대부분의 내성균은 T12이었으며, 이 T12 내성균주는 다른 macro-

lides에도 내성을 보였으며, tetracycline, lincomycin, chloramphenicol에도 흔히 내성을 나타내었다. 일본에서의 일시적인 내성균의 출현은 당시의 EM의 소비가 상당하기도 하였지만 우세균주의 이동(shift of predominant strain)과 관련이 있는 것으로 관찰되어진다<sup>3, 4)</sup>. 유럽에서 내성균의 보고는 드물고 국소적 출현으로 보고된 내성균은 T12이다. 1984년 1월부터 1985년 6월 사이에 스웨덴의 한 지역에서 294균주의 EM내성 A군 연구균이 분리되었고 거의 모든 균주는 T12이었다<sup>5)</sup>.

우리나라의 보고로 1994년 정 등<sup>11)</sup>은 EM 내성률을 2%로 보고하였고 1998년 정 등<sup>12)</sup>은 내성률이 16% 증가하였음을 보고하였다. 우리나라에서의 T단백에 대한 혈청에 대한 조사는 1990년대 초반부터 보균자를 대상으로 하여 분리된 균주에서 혈청형의 분류가 시작되었다. Kim 등<sup>13)</sup>이 1992년에 봄에 강원도 산간 지역의 초등학교 정상소아에서 배양된 77균주의 A군 연쇄구균의 T혈청형 검사에서 T12형은 3.9%, T28이 27.3%, T4는 6.5% 이었으며 T1은 분리되지 않았다. 차 등<sup>10)</sup>은 1996년 서울 동대문구 지역과 강서구 지역의 보균자에게서 배양된 23개 균주의 인두염 환자에서 분리한 23개 A군 연쇄상구균 중 T1은 21%, T25는 15.2%, T12가 10.9 %, T4가 8.7%로 T12와 T8이 증가하는 추세를 보이고 있다.

1998년도에 차 등<sup>14)</sup>은 1996년도부터 1998년도 사이에 울진초등학교 학생을 대상으로 시행한 혈청형의 보고에서 EM내성 T혈청형과 관련이 있는 T12, T28, T4, T1의 분포 변화를 보면, T12는 1996년 4.2%, 1997년 14.4%, 1998년 45.7%로 증가하는 양상을 보였고, T28은 변화가 없었으나, T4는 1996년 6.3%에서 1998년에 0.0%로 감소하였고 1998년도에 서울에서 시행한 92개의 균주에서 T12는 41개이며 이 중 28균주가 EM내성이었으며 이들은 비슷한 분포로 clindamycin과 tetracyclin에도 내성을 보였다<sup>15)</sup>.

이러한 EM내성 균주와 T12의 증가 추세는 일정한 상관관계를 보여주며 위의 일본에서의 EM의 남용과 우세균주의 이동(shift of predominant strain)과 무관하지 않을 것이다. 본 조사에서 서울의 5개 지역을 대상으로 하였으나 각 지역마다 조사대상의 수에서 큰 차이를 보이며 1999년도의 경우 조사대상 지역 중 중부지역이 제외되어 서울 시내의 지역별 T단백 항원의 분포를 파악하는 것은 불가능하였다.

1998, 1999, 2000년도 혈청 분리율은 각각 88%, 90.3%, 90.4%를 보여주어 다른 연구의 결과와 비슷한 분리율을 보였고 기존의 M단백에 의한 혈청형 분류보다 높은 분리율을 보였다. 연도별의 T단백의 분포 양상은 상위 3-4개 종류에서는 비슷하여 T12, T1, NT, T4가 주된 분리 혈청균이었으며 EM내성 균주과 관련이 있는 T12와 T4는 감소하는 추세이나 T1은 증가하는 경향을 보이고 있다(Fig. 2). 침투성 질환의 경우 T1, T12, T4, T8, T8/25, NT 등의 다양한 혈청형을 보였다. 성홍열의 경우에는 전체 15례에서 T12와 T4가 각각 5례와 7례에서 발생하는 분포를 보여 T12와 T4가 감소하는 추세로 볼 때 성홍열의 발병률의 저하를 기대해 볼 수 있을 것이다.

3년간의 조사로 볼 때 T12의 감소추세는 EM내성 균주의 감소가 예상되나 T1의 증가가 오히려 침투성 질환의 유발을 예상할 수 있다. 그러나 본 조사에서 침투성질환의 혈청형은 다양한 분포를 보여 위의 예상은 지속적인 조사를 필요로 한다.

우리나라에서 T단백에 의한 혈청형의 분리는 여러 해 동안 시행되어 보고되었으나 혈청형의 분리율은 일정하나 각각의 혈청형의 비율은 다양하여 일정한 경향을 예측하기는 불가능 하였다<sup>10, 13, 16)</sup>.

본 조사는 지역의 조사대상의 편중되어 있고 병원에 임상증상으로 방문한 환아를 대상으로 하는 것이므로 이러한 결론을 내리기에는 부족하다. 이에 지속적인 조사와 전체를 대상으로 하는 조사가 이루어져야 할 것이다. 또한 항생제 내성 검사가 병행되지 않아 T12의 감소와 함께 EM의 내성의 감소의 관계를 추정할 뿐이다. 이에 효과적인 항생제의 사용과 내성을 방지하기 위해 지속적인 A군 연쇄구균의 T단백에 의한 혈청학적 조사와 함께 항생제 내성 검사가 이루어져야 할 것이다.

**요 약**

**목 적 :** A군 연쇄구균의 세포벽은 M단백과 T단백으로 구성되어 있고, M단백의 항원성은 현재 90여 가지로 분류되고 있으며 균의 독성과 관련이 있고 질병의 병인론을 연구하는데 도움이 된다. 반면에 T단백은 항원성 분류는 연쇄구균의 역학적 상황을 이해하는데 유효하다고 알려져 있다. 이에 저자들은 지난 3년 동안 서울 시내 5개 지역 병원의 외래 및 입원

환자를 대상으로 분리된 A군 연구균의 T단백 분류를 통해 역학적 동태를 알고자 하였다.

**방 법** : 1998년부터 2000년까지 서울 시내(남부, 북동부, 북부, 북서부, 북부)를 5개 지역으로 분류하여 외래 및 입원환자를 대상으로 분리된 A군 연구균의 T단백의 혈청형 분석을 시행하여 연도별 A군 연구균의 혈청학적 형 분류와 침투성질환에서 분류된 연구균의 혈청학적 형 분류의 특성을 알아보았다.

**결 과** : 1998년에 5개 지역에서 시행한 92례의 아동에서 A군 연구균을 분리하여 T12, T4, Non-typed (NT)가 72.2%를 차지하였고, 이중 성홍열은 7례가 있었으며 T12와 T4가 각각 3, 4례를 차지하였으며 경부임파선염 1례(T12), 편도농양 2례(T8, NT)이었다. 1999년에는 41례의 아동에서 시행하였으며 T12, T4, T1가 68%의 분포를 보였으며 성홍열은 5례 중 T12, T4가 3례를 차지하였고 폐렴 2례(T4, T1)와 경부임파선염 1례(T8/25)를 나타내었다. 2000년도는 서울 중부를 제외한 지역에서 시행한 83례의 아동에서 T12, T4, T1이 전체의 63.9%를 보였고 성홍열은 3례(T12, T4, T5 각각 1례)와 편도농양 T12 1례와 폐렴 NT 1례, 폐혈증 T1 1례를 나타내었다.

**결 론** : A군 연구균의 T단백의 혈청학적 분석은 서울 내에서의 지역적 특정 분포는 없으나 T12가 감소하는 연도별 차이를 보였다. 성홍열이나 침투성 질환에서 특정 T단백의 분포도를 보이지는 않았다. 이에 T단백의 혈청학적 분석이 질병의 진단과 치료에 도움이 될 것으로 사료되며 앞으로 주기적으로 더 많은 아동을 대상으로 하는 역학적 검사가 이루어져야 할 것이다.

**참 고 문 헌**

- 1) Stevens DL. Invasive Group A streptococcus infections. Clin Infect Dis 1992;14:2-13.
- 2) 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.
- 3) Ivarsson R, Christensen P. T-typing of group A streptococci from clinical specimen: Restriction of

the number of implied M types in each T-pattern by tests for opacity factor and nicotinamide adenine dinucleotide glycohydrolase. Acta Pathol Microbiol Scand 1977;85:235-7.

- 4) Parker MT. International survey of the distribution of serotypes of Streptococcus pyogenes. Bull World Health Organ 1967;37:513-27.
- 5) 홍창의 외. 소아과학. 7판. 서울; 대한교과서, 2001: 400-3.
- 6) Johnson DR, Kaplan EL. A review of the correlation of T-agglutination patterns and M-protein typing and opacity factor production in the identification of group A streptococci. J Med Microbiol 1993;38:311-5.
- 7) Miyamoto Y, Takizawa K, Matsushima A, Asai Y, Nakatsuka S. Stepwise acquisition of multiple drug resistance by beta-hemolytic streptococci and difference in resistance pattern by type. Antimicrob Agents Chemother 1978;13:399-404.
- 8) 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.
- 9) Winstanley TG, Wilcox MH, Spencer RC. Combined resistance to erythromycin and tetracycline in streptococci. J Antimicrob Chemother 1991;28: 154-6.
- 10) 차성호, 박용호, 서진태, Johnson D. 1996년도 인두 편도염 환아와 정상소아에서 분리된 A군 연쇄구균의 혈청학적 분류에 관한 연구. 감염 1998;30:19-23.
- 11) 정윤섭, 이경원, 권오현, 박향숙. Streptococcus pyogenes와 Streptococcus agalactiae의 항균제 효과. 대한화학요법학회지 1994;12:111-5.
- 12) 정혜선, 박수은, 이환중, 김의중. A군 베타용혈성 연쇄구균의 소아에서의 감염 양상 및 항균제 감수성. 감염 1998;30:419-25.
- 13) Kim SJ, Cha SH, Kim EC, Kaplan EL. Serotypes of Streptococcus pyogenes isolated from healthy school children Kangwon-do. J Korean Med Sci 1994;9:52-6.
- 14) 차성호, 황규잠, 이영희. Erythromycin내성 A군 연쇄구균 출현과 관련된 세포벽 T단백항원성 검사의 역학적 중요성. 소아과 2000;43:1323-9.
- 15) KJ, Bae SM, Lee YH. The emergence of erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes in Seoul, Korea. J Infect Chemother 2001;7:81-6.
- 16) 손진아, 안돈희, 황규잠, 이영희, 차성호. 정상 소아에서 분리된 Streptococcus pyogenes의 Pulsed Field Gel Electrophoresis와 혈청학적 형분류에 의한 분자학적 역학 연구. 소아과 2000;43:1330-42.