

# Erythromycin 내성 포도알균의 유도형 Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B (MLS<sub>B</sub>) 내성 표현형 빈도

김경희, 박순호, 박필환, 안정열, 서일혜  
가천의대 길병원 진단검사의학과

## Prevalence of Inducible Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B (MLS<sub>B</sub>) Resistance in Erythromycin-Resistant Staphylococci

**Background:** Inducible MLS<sub>B</sub> (macrolide-lincosamide-streptogramin B) resistance in staphylococci is not detected by standard susceptibility test methods. Failure to identify inducible MLS<sub>B</sub> resistance may lead to clinical failure during clindamycin therapy. We determined the prevalence of inducible MLS<sub>B</sub> resistance in erythromycin-resistant staphylococcal isolates.

**Materials and Methods:** We evaluated all 2,792 non-duplicate staphylococcal strains: 1,402 *Staphylococcus aureus* and 1,390 coagulase-negative staphylococci (CoNS) isolated from May 2008-June 2009 at one-university hospital. Testing for inducible MLS<sub>B</sub> was accomplished by the disk approximation test (D-test) in accordance with the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

**Results:** Of the 2,792 staphylococcal isolates, 892 *S. aureus* isolates and 740 CoNS isolates were resistant to erythromycin. Among the 892 erythromycin-resistant *S. aureus* isolates, the overall prevalence of inducible MLS<sub>B</sub> was 21.3% (16.2% of MRSA and 76.3% of methicillin-susceptible *S. aureus*). Among the 740 erythromycin-resistant CoNS isolates, the overall prevalence of inducible MLS<sub>B</sub> was 16.5% (16.0% of methicillin-resistant CoNS and 18.7% of methicillin-susceptible CoNS). The D-test was positive in 88.8% of *S. aureus* and 28.4% of CoNS isolates, which were erythromycin-resistant and clindamycin-susceptible.

**Conclusions:** There are some variations in the prevalence of inducible MLSB resistance in clinical staphylococcal isolates. It is important that clinical laboratories report inducible MLS<sub>B</sub> resistance for erythromycin-resistant and clindamycin-susceptible staphylococcal isolates.

**Key Words:** Staphylococcus, Clindamycin, Inducible, Resistance

Kyung-Hee Kim, Soon-Ho Park, Pil-Whan Park, Jeong-Yeal Ahn and Yiel-Hea Seo

Department of Laboratory Medicine, Gachon University  
Gil Hospital, Incheon, Korea

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: August 20, 2009

Revised: March 25, 2010

Accepted: March, 25 2010

Corresponding author: Yiel-Hea Seo

Department of Laboratory Medicine, Gachon University  
Gil Hospital, 1198 Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: +82-32-460-3074, Fax: +82-32-460-3415

Email: seoyh@gilhospital.com

## 서론

포도알균의 macrolide 내성기전은 크게 두 가지로 구분되는데 첫째는 erythromycin

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

ribosomal methylase (*erm*) 유전자에 의한 항균제 부착부위의 변형으로 내성이 발생하는 것으로 macrolide 뿐만 아니라 lincosamide, streptogramin B에도 내성을 나타낸다(1, 2). 이를 MLS<sub>B</sub> (macrolide-lincosamide-streptogramin B) 내성이라 하며 구성형(constitutive MLS<sub>B</sub>, cMLS<sub>B</sub>)과 유도형(inducible MLS<sub>B</sub>, iMLS<sub>B</sub>)이 있다(3-5). 둘째는 *msr* 유전자가 항균제 유출펌프를 만들어 내성이 발생하는 것으로 macrolide, streptogramin B에는 내성이지만 lincosamide에는 감수성을 나타내며 macrolide-streptogramin B (MS<sub>B</sub>) 내성이라 한다(6, 7).

구성형 MLS<sub>B</sub> 내성은 디스크 확산법이나 자동화 장비를 이용한 일반 항균제 감수성 검사에서 erythromycin과 clindamycin에 모두 내성이므로 쉽게 검출이 가능하다. 그러나 유도형 MLS<sub>B</sub> 내성과 MS<sub>B</sub> 내성은 두 가지 모두 동일하게 erythromycin 내성, clindamycin 감수성을 나타내므로 서로 구별이 되지 않는다(8).

MLS<sub>B</sub> 항균제는 penicillin에 알레르기가 있는 경우나, 피부연조직감염에 사용되는데 clindamycin은 경구용으로도 투여가 가능하므로 외래환자 치료에 이용된다. 그러나 유도형 MLS<sub>B</sub> 내성균은 MS<sub>B</sub> 내성균과는 달리 clindamycin으로 치료할 경우 내성이 유도되어 치료에 실패할 수 있으므로 이 둘을 구분하는 것이 필요하다(9-11).

이에 저자들은 임상 검체에서 분리된 erythromycin 내성 포도알균의 MLS<sub>B</sub> 내성 표현형 분포 및 각 균종, methicillin 내성 여부에 따른 차이를 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

2008년 5월 1일부터 2009년 4월 30일까지 1년간 한 대학병원 임상 검체에서 분리된 포도알균 2,792균주를 대상으로 하였다. 한 환자에서 동일 균종이 반복되어 분리된 경우에는 첫 번째 분리된 균주만 포함하였다.

### 2. 방법

통상적인 항균제 감수성 검사는 디스크 확산법 혹은 Vitek 2 (bioMérieux, Durham, North Carolina, USA)를 이용하여 시행하였다. Erythromycin과 clindamycin에 모두 내성이면 구성형 MLS<sub>B</sub> 내성으로, erythromycin은 내성이면서 clindamycin은 감수성인 경우에는 Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)의 권고에 따라 disk approximation test (D-test)를 시행하였다(12). D-test는 erythromycin에 의해 MLS<sub>B</sub> 내성에 관여하는 methylase의 합성이 유도되는지를 검사하는 것으로, Mueller-Hinton 배지에 15 µg erythromycin 디스크(Bio-Rad Laboratories, Marnes-La-Coquette, France)와 2 µg clindamycin 디스크(Bio-Rad Laboratories)를 15 mm 간격으로 띄어놓고 디스크 확산법을 시행한 후 clindamycin의 억제대가 무더져 D자 형태를 나타내면 양성으로 해석하였다. D-test 양성이면 유도형 MLS<sub>B</sub> 내성균으로, D-test 음성이면

항균제 유출펌프로 인한 MS<sub>B</sub> 내성균으로 판정 하였다.

## 결과

전체 2,792 포도알균 중 황색 포도알균이 1,402 균주, coagulase-negative staphylococcus (CoNS)가 1,390 균주였다. 황색 포도알균과 CoNS 각각의 methicillin, erythromycin, clindamycin 내성률은 67.9%, 63.6%, 62.1%와 62.5%, 53.2%, 31.9%였으며 두 균종 모두에서 methicillin 내성인 경우 erythromycin과 clindamycin 내성률이 높았다(Table 1).

Erythromycin 내성인 황색 포도알균의 MLS<sub>B</sub> 내성 표현형 분포는 구성형 76.0%, 유도형 21.3%, 항균제 유출펌프 2.7%였다. Methicillin 내성 여부에 따라서는 methicillin 내성 황색 포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)은 구성형이 81.9%, 유도형이 16.2%인 반면, methicillin 감수성 황색 포도알균(methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA)은 구성형이 13.2%에 불과하고 유도형이 76.3%를 차지하였다. Erythromycin 내성인 CoNS의 MLS<sub>B</sub> 내성 표현형 분포는 황색 포도알균과는 달리 유도형과 항균제 유출펌프로 인한 내성이 각각 41.9%, 41.6%로 유사한 비율을 나타냈으며 특히 methicillin 감수성 CoNS (methicillin-susceptible coagulase-negative Staphylococcus, MSCoNS)에서 항균제 유출펌프로 인한 내성이 높게 나타났다(Table 2).

일반 항균제 감수성 검사에서 erythromycin 내성, clindamycin 감수성인 균주를 대상으로 시행한 D-test에서는 황색 포도알균의 88.8%, CoNS의 28.4%가 양성을 나타냈다(Table 2).

## 고찰

우리나라의 황색 포도알균의 MLS<sub>B</sub> 내성률은 70% 이상으로 다른 나라에 비해 높은 것으로 알려져 있다(13-15). Kim 등(16)은 국내 13개 대학병원의 검사실로부터 얻은 황색 포도알균을 대상으로 하여 MRSA의 erythromycin, clindamycin 내성률은 96.6%, 83.9%였고 MSSA는 26.6%, 3.8%임을 보고하였다. 본 연구에서는 MRSA의 erythromycin, clindamycin 내성률은 85.7%, 84.0%였고 MSSA

**Table 1.** Antimicrobial Resistance of All Staphylococcal Isolates (n=2,792)

	Total No	Resistance, No (%)		
		Methicillin	Erythromycin	Clindamycin
<i>S. aureus</i>	1,402	952 (67.9)	892 (63.6)	870 (62.1)
MRSA	952		816 (85.7)	800 (84.0)
MSSA	450		76 (16.9)	70 (15.6)
CoNS	1,390	869 (62.5)	740 (53.2)	444 (31.9)
MRCoNS	869		601 (69.2)	390 (44.9)
MSCoNS	521		139 (26.7)	54 (10.4)

Abbreviations: MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *S. aureus*; CoNS, coagulase-negative staphylococci; MRCoNS, methicillin-resistant CoNS; MSCoNS, methicillin-susceptible CoNS.

**Table 2.** Phenotype Distribution of MLS<sub>B</sub> Resistance of Erythromycin Resistant Staphylococcal Isolates

	Erythromycin Resistant, No (%)			E <sup>R</sup> C <sup>S</sup> isolates, No (%)	Inducible clindamycin resistance, No (%) <sup>*</sup>	
	cMLS <sub>B</sub>	iMLS <sub>B</sub>	MSB		Present	Absent
<i>S. aureus</i> (n=892)	678 (76.0)	190 (21.3)	24 (2.7)	214 (24.0)	190 (88.8)	24 (11.2)
MRSA (n=816)	668 (81.9)	132 (16.2)	16 (2.0)	148 (18.1)	132 (89.2)	16 (10.8)
MSSA (n=76)	10 (13.2)	58 (76.3)	8 (10.5)	66 (86.8)	58 (87.9)	8 (12.1)
CoNS (n=740)	310 (41.9)	122 (16.5)	308 (41.6)	430 (58.1)	122 (28.4)	308 (71.6)
MRCoNS (n=601)	289 (48.1)	96 (16.0)	216 (35.9)	312 (51.9)	96 (30.8)	216 (69.2)
MSCoNS (n=139)	21 (15.1)	26 (18.7)	92 (66.2)	118 (84.9)	26 (22.0)	92 (78.0)

Abbreviations: cMLS<sub>B</sub>, constitutive MLS<sub>B</sub> resistance; iMLS<sub>B</sub>, inducible MLS<sub>B</sub> resistance; MSB, only macrolide-streptogramin B resistance; E<sup>R</sup>C<sup>S</sup>, erythromycin-resistant, clindamycin-susceptible.

<sup>\*</sup>Percentage among the erythromycin-resistant and clindamycin-susceptible isolates.

는 16.9%, 15.6%로 erythromycin 내성률은 Kim 등에 비해 낮았으나 clindamycin 내성률은 높게 나타났다. 본 연구에서 clindamycin 내성률이 상대적으로 높은 이유는 일반적인 감수성 검사에서 erythromycin 내성, clindamycin 감수성인 균주는 D-test를 시행하여 양성이면 clindamycin을 내성으로 판정하였기 때문으로 추정된다.

한편 자동화된 감수성 검사 장비인 Vitek 2 (bioMérieux)는 따로 MLS<sub>B</sub> 내성 표현형 검사를 하기가 어려우므로 erythromycin 내성, clindamycin 감수성인 황색 포도알균은 clindamycin을 내성으로 바꾸어 보고하도록 권고하고 있다(17). 따라서 이 장비를 사용한 경우에는 clindamycin 내성률이 실제보다 더 높게 나타날 수 있으므로 각 검사실 간 clindamycin 내성률을 비교할 때는 이를 고려하여 판단해야 할 것이다.

황색 포도알균의 MLS<sub>B</sub> 내성 표현형 분포는 지역 및 보고자에 따라 차이가 있다. Chavez-Bueno 등(18)은 미국 내 유도형 MLS<sub>B</sub> 내성은 8-95%까지 다양한 것으로 보고 하였으며 Otsuka 등(19)은 일본 내 erythromycin 내성 균주 중 MRSA는 38.7%, MSSA는 94.0%, 우리나라의 Uh 등(14)은 전체 황색 포도알균 중 MRSA의 4.4%, MSSA의 16.5%가 유도형 MLS<sub>B</sub> 내성임을 보고하였다. 본 연구에서는 erythromycin 내성 MRSA의 16.2%, MSSA의 76.3%가 유도형 MLS<sub>B</sub> 내성으로 Otsuka 등의 보고와 유사한 결과를 나타냈다. 이와 같이 연구자에 따라 다양한 결과를 나타낸 이유 중의 하나는 대상균주의 차이 때문으로, 대상균주가 전체균주, erythromycin 내성 균주, 혹은 methicillin 내성 여부 등에 따라 차이가 있을 수 있다. 그러나 실제 유도형 MLS<sub>B</sub> 내성은 erythromycin 내성인 균주 중에서 의미가 있으므로 전체 균주보다는 erythromycin 내성 균주 중 MLS<sub>B</sub> 내성 분포를 아는 것이 좀더 유익하리라 여겨진다.

일반적으로 methicillin에 내성인 균주가 MLS<sub>B</sub>에도 내성을 나타내는 경우가 많은 것으로 알려져 있으며 본 연구에서도 동일한 결과를 나타냈다(16, 20). 한편 methicillin 내성 여부에 따라서도 MLS<sub>B</sub> 내성 표현형에 큰 차이가 있었는데, MRSA는 구성형이 81.9%로 대부분인 반면 MSSA는 구성형은 13.2%에 불과하고 유도형이 76.3%를 차지하였다. 이는 황색 포도알균의 구성형 MLS<sub>B</sub> 내성에 관여하는 *erm* 유전자와 methicillin 내성에 관여하는 *mec* 유전자 사이에 연관성이 있는 것으로 보고되고 있으며 앞으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다(16).

통상적인 감수성 검사에서 erythromycin 내성, clindamycin

감수성을 나타낸 균주는 erythromycin 내성 황색 포도알균의 24.0%, CoNS의 58.1%였으며 이들을 대상으로 시행한 D-test에서 황색 포도알균은 88.8%, CoNS는 28.4%에서 양성을 나타냈다. Schreckenberger 등(21)도 유사한 연구 결과를 나타냈는데 황색 포도알균은 D-test를 시행하지 않고 양성으로 간주하고 CoNS에서만 D-test를 시행할 것을 제안하기도 하였다. 그러나 Levin 등(22)은 MRSA의 12.3%, MSSA의 68%에서 D-test 양성으로 보고해 보고자마다 차이가 있으며 따라서 각 검사실은 각각의 내성형 분포를 아는 것이 중요하고 실정에 맞게 검사를 시행해야 하겠다.

결론적으로 erythromycin 내성 포도알균의 MLS<sub>B</sub> 내성 표현형 분포는 균종 및 methicillin 내성 여부에 따라 차이가 있었으며, 임상 미생물 검사실은 일반 감수성 검사에서 erythromycin 내성, clindamycin 감수성인 포도알균에 대해 유도형 MLS<sub>B</sub> 내성 여부를 확인함으로써 임상 의사가 clindamycin을 치료제로 선택하는데 도움을 줄 수 있어야 하겠다.

## References

1. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. J Clin Microbiol 2003;41:4740-4.
2. O'Sullivan MV, Cai Y, Kong F, Zeng X, Gilbert GL. Influence of disk separation distance on accuracy of the disk approximation test for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus* spp. J Clin Microbiol 2006;44:4072-6.
3. Steward CD, Raney PM, Morrell AK, Williams PP, McDougal LK, Jevitt L, McGowan JE Jr, Tenover FC. Testing for induction of clindamycin resistance in erythromycin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2005;43:1716-21.
4. Patel M, Waites KB, Moser SA, Cloud GA, Hoesley CJ. Prevalence of inducible clindamycin resistance among community- and hospital-associated *Staphylococcus aureus* isolates. J Clin Microbiol 2006;44:2481-4.

5. Cetin ES, Gunes H, Kaya S, Aridogan BC, Demirci M. Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes in clinical staphylococcal isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:364-8.
6. Aktas Z, Aridogan A, Kayacan CB, Aydin D. Resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics in staphylococci isolated in Istanbul, Turkey. *J Microbiol* 2007;45: 286-90.
7. Lewis JS 2nd, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in Staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis* 2005;40:280-5.
8. Jorgensen JH, Crawford SA, McElmeel ML, Fiebelkorn KR. Detection of inducible clindamycin resistance of staphylococci in conjunction with performance of automated broth susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 2004;42:1800-2.
9. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis* 2003;37:1257-60.
10. Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, Tjhio JT, Kelkar S, Schreckenberger PC, Quinn JP. Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:530-4.
11. Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, Holland DJ, Ellis-Pegler R. Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:315-6.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
13. Lim JA, Kwon AR, Kim SK, Chong Y, Lee K, Choi EC. Prevalence of resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics in Gram-positive cocci isolated in a Korean hospital. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:489-95.
14. Uh Y, Hwang GY, Jang IH, Kwon O, Yoon KJ, Kim HY. Distributions of macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes in clinical isolates of staphylococci. *Korean J Clin Microbiol* 2008;11:78-83.
15. Kim HB, Lee B, Jang HC, Kim SH, Kang CI, Choi YJ, Park SW, Kim BS, Kim EC, Oh MD, Choe KW. A high frequency of macrolide-lincosamide-streptogramin resistance determinants in *Staphylococcus aureus* isolated in South Korea. *Microb Drug Resist* 2004;10:248-54.
16. Kim JS, Kim HS, Song W, Cho HC, Lee KM, Kim EC. Antimicrobial resistance profiles of *Staphylococcus aureus* isolated in 13 Korean hospitals. *Korean J Lab Med* 2004;24:223-9.
17. Bémer P, Juvin ME, Corvec S, Ros A, Drugeon H. Correlation of agar dilution and VITEK2 system for detection of resistance to macrolides, lincosamides and pristinamycin among *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*: association with genotypes. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:656-61.
18. Chavez-Bueno S, Bozdogan B, Katz K, Bowlware KL, Cushion N, Cavuoti D, Ahmad N, McCracken GH Jr, Appelbaum PC. Inducible clindamycin resistance and molecular epidemiologic trends of pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dallas, Texas. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2283-8.
19. Otsuka T, Zaraket H, Takano T, Saito K, Dohmae S, Higuchi W, Yamamoto T. Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes and genotypes among *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Japan. *Clin Microbiol Infect* 2007;13: 325-7.
20. Daurel C, Huet C, Dhalluin A, Bes M, Etienne J, Leclercq R. Differences in potential for selection of clindamycin-resistant mutants between inducible *erm* (A) and *erm* (C) *Staphylococcus aureus* genes. *J Clin Microbiol* 2008;46:546-50.
21. Schreckenberger PC, Ilendo E, Ristow KL. Incidence of constitutive and inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci in a community and a tertiary care hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:2777-9.
22. Levin TP, Suh B, Axelrod P, Truant AL, Fekete T. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of a clinical failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1222-4.