

Distributions of Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Resistance Phenotypes in Clinical Isolates of Staphylococci

Young Uh¹, Gyu Yul Hwang¹, Ih Ho Jang¹, Ohgun Kwon¹, Kap Jun Yoon¹, Hyo Youl Kim²

Departments of ¹Laboratory Medicine and ²Infectious Diseases,
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Background: Increased resistance rates to macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLS_B) antibiotics among clinical isolates of staphylococci are considered as a consequence of an expanded use of these antibiotics in the treatment of Gram-positive infections. The proportion of MLS_B resistance phenotypes of staphylococci is quite different by geographical variations and study periods. The aim of the present study was to determine the distribution of MLS_B resistance phenotypes among clinical isolates of staphylococci in a university hospital.

Methods: The MLS_B resistance phenotypes of clinical isolates of staphylococci were investigated by the double-disk diffusion test using erythromycin and clindamycin disks.

Results: Of 7,916 isolates, 55.7% exhibited a constitutive resistance phenotype (cMLS_B) whereas 8.1% expressed an inducible resistance phenotype (iMLS_B). Among 3,419 coagulase-negative staphylococci (CNS), 32.6% and 10.0% exhibited cMLS_B and iMLS_B resist-

ance phenotypes, respectively. Of 4,497 *Staphylococcus aureus* isolates, 73.1% and 6.8% were cMLS_B and iMLS_B resistance phenotypes, respectively. cMLS_B was detected among 90.2% of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), 46.5% of methicillin-resistant CNS (MRCNS), 3.2% of methicillin-susceptible CNS (MSCNS), and 2.2% of methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA). iMLS_B was detected among 16.5% of MSSA, 11.5% of MRCNS, 6.7% of MSCNS, and 4.4% of MRSA.

Conclusion: MLS_B resistance was more prevalent among *S. aureus* isolates than CNS strains. Although cMLS_B was the most frequently detected resistance phenotype among the total staphylococcal isolates, methicillin-susceptible strains exhibited somewhat higher iMLS_B resistance rates compared with methicillin-resistant strains. (Korean J Clin Microbiol 2008; 11:78-83)

Key Words: Staphylococci, *Staphylococcus aureus*, MLS_B resistance, Constitutive, Inducible

서 론

1960년대에 *Staphylococcus aureus*의 치료제로 methicillin을 사용하기 시작한지 1년만에 methicillin 내성 균종이 발생하였고 이후 20년내에 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)는 전 세계적으로 원내감염의 가장 중요한 원인균이 되었다. MRSA 획득의 선행요인으로는 최근의 입원 경력, 중환자실 입원, MRSA 감염자 또는 보균자와의 접촉, 원내 획득 MRSA 감염자와의 집안 접촉, 장기간 항균제 사용과 수술 등이다[1]. 1980년대에 지역에서 획득한 MRSA 감염이 처음 보고되었는데 이들은 정맥내 약물 남용자, 장기간치료시설 거주자, 만성 질환자로서 건강관리(보건의료)서비스와 자주 접촉하는 환자들에서 분리되므로 healthcare-associated (HCA) MRSA 감염이라 정의

한다[1]. 1990년대 중반부터는 MRSA 획득의 위험인자가 없는 지역내 건강인에서도 MRSA 감염 보고가 증가되는 추세에 있으며, HCA-MRSA와는 내성 유전자 특성, 역학, 임상적 특성 및 항균제내성 양상이 다르므로 community-associated (CA) MRSA로 분류한다[1]. CA-MRSA는 다제내성인 HCA-MRSA와 달리 β -lactam을 제외한 대부분의 약제에 감수성을 보이고 소아의 피부 및 연조직 감염이 흔하므로 항균제 치료 대상일 경우에는 경험적 치료제로 clindamycin을 선호한다[2]. 그러나 유도형 clindamycin 내성 균주에 의한 감염일 때는 치료과정 중에 clindamycin 내성이 출현하여 치료 실패를 초래할 가능성이 있다[2]. 이러한 유도형 clindamycin 내성을 갖는 포도알균은 표준 항균제감수성검사에서는 감수성 결과를 보이므로 유도형 내성을 확인해야 한다. 이에 2004년 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)에서는 포도알균에서의 clindamycin 유도 내성 검출법과 보고 방법에 대한 기준을 설정하였다[3].

본 연구에서는 임상검체에서 분리된 포도알균을 대상으로 *S. aureus*와 *S. aureus* 이외의 포도알균, methicillin 내성 유무, 지

Received 5 August, 2008, Accepted 10 September, 2008
Correspondence: Young Uh, Department of Laboratory Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162, Ilsan-dong, Wonju 220-701, Korea. (Tel) 82-33-741-1592, (Fax) 82-33-731-0506, (E-mail) u931018@yonsei.ac.kr

역과 원내 획득, 연도별로 macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLS_B) 내성 표현형의 빈도와 분포를 살펴보았다.

재료 및 방법

2005년 11월부터 2008년 5월까지 원주기독병원 진단검사의학과에 배양이 의뢰된 검체 중 *Staphylococcus* 균속이 분리된 균주를 대상으로 BBL 회사(BBL Microbiology Systems, Cockeysville, MD., USA)의 penicillin (10 units), oxacillin (1 µg), vancomycin (30 µg), teicoplanin (30 µg), erythromycin (15 µg), tetracycline (30 µg), ciprofloxacin (5 µg), clindamycin (2 µg)과 trimethoprim/sulfamethoxazole (1.25/23.75 µg) 디스크 제품을 이용하여 NCCLS의 디스크확산법[3]으로 시행하였고, Arbekacin (30 µg, Eiken, Tokyo, Japan) 디스크는 제조회사의 권고에 따라 감수성검사를 시행하였다[4].

포도알균 동정은 그람염색과 catalase 검사에서 포도알균이 의심되면 coagulase test를 시행하여 양성이면 *Staphylococcus aureus*, 음성이면 coagulase-negative staphylococci (CNS로 약함)로 동정하였고, 혈액, 뇌척수액과 같은 무균체액에서 분리되는 균종은 API STAPH (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) 또는 Vitek 2 GP card (bioMérieux)를 이용하여 동정하였다.

포도알균의 MLS_B 내성 표현형은 이중 디스크 확산법[3]으로 확인하였다. 이중 디스크 확산법은 Mueller-Hinton 한천배지에 0.5 McFarland 탁도로 맞춘 균집중액을 면봉으로 골고루 바른 배지 표면에 표준 디스크 dispenser를 이용하여 erythromycin 디스크(15 µg, BBL)와 clindamycin 디스크(2 µg, BBL)를 인접하게 붙인 후 35°C에서 하룻밤 배양하였다. 결과 판독은 erythromycin에 인접한 clindamycin의 억제대가 무더져 D자 형태를 보이면 유도형 내성으로, clindamycin과 erythromycin에 모두 내성이면 구성형 내성으로 해석하였다[3]. 연속 배양 검체에서 중복되어 분리된 균종은 분석 대상에서 제외하였고, erythromycin 또는 clindamycin에 중간내성(intermediate) 결과를 보인

868 균주도 제외하고 분석하였다. 지역 획득(community-acquired) 포도알균은 외래에서 의뢰한 경우와 입원 48시간내에 의뢰되어 분리된 균주로 정의하였다[5]. 항균제감수성검사의 정도관리는 *S. aureus* ATCC 25923을 이용하였다.

결 과

전체 7,916 포도알균 중에서 2,808 (35.5%) 균주는 erythromycin과 clindamycin에 모두 감수성이었고 5,108 (64.5%) 균주는 erythromycin 또는 clindamycin에 내성이었다. 전체 포도알균 중에서 4,405 (55.7%) 균주는 구성형(constitutive) MLS_B 내성이었고, 645 (8.1%) 균주는 유도형(inducible) MLS_B 내성이었으며 58 (0.7%) 균주는 erythromycin에 감수성이었으나 clindamycin에는 내성이었다. MRSA의 cMLS_B (constitutive MLS_B)와 iMLS_B (inducible MLS_B) 내성형 비율은 90.2%와 4.4%였고, 5.3%는 erythromycin과 clindamycin에 모두 감수성이었다. Methicillin 감수성 *S. aureus* (MSSA)의 cMLS_B와 iMLS_B 내성형 비율은 2.2%와 16.5%였고, 81.2%는 erythromycin과 clindamycin에 모두 감수성이었다. Methicillin 내성 CNS (MRCNS)의 cMLS_B와 iMLS_B 내성형 비율은 46.5%와 11.5%였고, 40.1%는 erythromycin과 clindamycin에 모두 감수성이었으며 1.9%는 erythromycin에 감수성이었으나 clindamycin에는 내성이었다. Methicillin 감수성 CNS (MSCNS)의 cMLS_B와 iMLS_B 내성형은 3.2%와 6.7%였고, 89.3%는 erythromycin과 clindamycin에 모두 감수성이었으며 0.8%는 erythromycin에 감수성이었으나 clindamycin에는 내성이었다 (Table 1).

지역과 원내의 MRSA 분리율은 각각 47.8%와 90.6%였다. 지역 획득 MRSA의 cMLS_B와 iMLS_B 내성형 비율은 각각 64.9%와 15.8%였고, 19.1%는 erythromycin과 clindamycin에 모두 감수성이었다. 원내에서 분리된 MRSA의 cMLS_B와 iMLS_B 내성형 비율은 각각 94.2%와 2.6%였고, 3.1%만이 er-

Table 1. Distribution of macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLS_B) resistance phenotypes of *Staphylococcus* species

Organisms	MLS _B No. (%)	cMLS _B No. (%)	iMLS _B No. (%)	ERY ^S CLI ^R No. (%)
<i>S. aureus</i>				
MRSA (3626)	3431 (94.6)	3271 (90.2)	160 (4.4)	4 (0.1)
MSSA (871)	163 (18.7)	19 (2.2)	114 (16.5)	1 (0.1)
Subtotal (4497)	3594 (79.9)	3290 (73.1)	304 (6.8)	5 (0.1)
CNS				
MRCNS (2322)	1347 (58.0)	1080 (46.5)	267(11.5)	44 (1.9)
MSCNS (1097)	109 (9.9)	35 (3.2)	74 (6.7)	9 (0.8)
Subtotal (3419)	1456 (42.6)	1115 (32.6)	341 (10.0)	53 (1.6)
Total (7916)	5050 (63.8)	4405 (55.7)	645 (8.1)	58 (0.7)

Abbreviations: cMLS_B, constitutive MLS_B resistance phenotype; iMLS_B, inducible MLS_B resistance phenotype; ERY^SCLI^R, erythromycin-susceptible and clindamycin-resistant; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *S. aureus*; CNS, coagulase-negative staphylococci; MRCNS, methicillin-resistant CNS; MSCNS, methicillin-susceptible CNS.

ythromycin과 clindamycin에 모두 감수성이었다. 지역에서 분리된 MSSA의 cMLS_B와 iMLS_B 내성형 비율은 각각 1.5%와 14.3%였고, 원내에서 분리된 MSSA의 MLS_B 구성형과 유도형의 비율은 각각 3.4%와 20.3%였다. 지역과 원내에서의 MRCNS의 cMLS_B는 28.8%와 65.8%, iMLS_B는 15.8%와 6.8%였고, MSCNS의 지역과 원내의 cMLS_B는 2.5%와 5.2%, 유도

형은 7.5%와 4.5%였다(Table 2).

지역과 원내에서 분리된 MRSA의 tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX), ciprofloxacin 및 arbekacin의 감수성률은 각각 29.5%와 13.0%, 90.0%와 95.0%, 27.9%와 4.6% 및 95.0%와 93.4%였다. MRSA의 MLS_B 표현형에 따른 항균제 내성률은 지역과 원내 모두에서 tetracycline과 cipro-

Table 2. Distributions of MLS_B resistance phenotypes of *Staphylococcus* species according to patients' classification

Classification (No.)	ERY ^S CLI ^S No. (%)	cMLS _B No. (%)	iMLS _B No. (%)	ERY ^S CLI ^R No. (%)
Community-acquired				
MRSA (499)	95 (19.1)	324 (64.9)	79 (15.8)	1 (0.2)
MSSA (546)	459 (84.0)	8 (1.5)	78 (14.3)	1 (0.2)
Subtotal (1045)	554 (53.0)	332 (31.8)	157 (15.0)	2 (0.2)
MRCNS (1212)	651 (53.7)	349 (28.8)	192 (15.8)	20 (1.7)
MSCNS (810)	722 (89.1)	20 (2.5)	61 (7.5)	7 (0.9)
Subtotal (2022)	1373 (67.9)	369 (18.3)	253 (12.5)	27 (1.3)
Hospital-acquired				
MRSA (3127)	96 (3.1)	2947 (94.2)	81 (2.6)	3 (0.1)
MSSA (325)	248 (76.3)	11 (3.4)	66 (20.3)	0 (0)
Subtotal (3452)	344 (9.9)	2958 (85.7)	147 (4.3)	3 (0.1)
MRCNS (1110)	280 (25.2)	731 (65.8)	75 (6.8)	24 (2.2)
MSCNS (287)	257 (89.6)	15 (5.2)	13 (4.5)	2 (0.7)
Subtotal (1397)	537 (38.4)	746 (53.4)	88 (6.3)	26 (1.9)

Abbreviations: ERY^SCLI^S, erythromycin-susceptible and clindamycin-susceptible; Others, see Table 1.

Table 3. Antibiotic susceptibilities of *Staphylococcus aureus* according to MLS_B resistance phenotypes and patients' classification

Classification (No.)	Tetracycline No. (%)	TMP/SMX No. (%)	Ciprofloxacin No. (%)	Arbekacin No. (%)
Community-acquired				
MRSA				
cMLS _B	14 (4.3)	284 (87.7)	5 (1.5)	306 (94.4)
iMLS _B	49 (62.0)	73 (92.4)	49 (62.0)	76 (96.2)
ERY ^S CLI ^R	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
ERY ^S CLI ^S	83 (87.4)	91 (95.8)	84 (88.8)	91 (95.8)
Subtotal	147 (29.5)	449 (90.0)	139 (27.9)	474 (95.0)
MSSA				
cMLS _B	4 (50.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	8 (100)
iMLS _B	73 (93.6)	78 (100)	74 (94.9)	74 (94.9)
ERY ^S CLI ^R	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
ERY ^S CLI ^S	422 (91.9)	459 (100)	451 (98.3)	439 (95.6)
Subtotal	499 (91.4)	545 (99.8)	532 (97.4)	522 (95.6)
Hospital-acquired				
MRSA				
cMLS _B	270 (9.2)	2808 (95.3)	13 (0.4)	2748 (93.2)
iMLS _B	47 (58.0)	71 (87.7)	46 (56.8)	78 (96.3)
ERY ^S CLI ^R	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
ERY ^S CLI ^S	90 (93.8)	93 (96.9)	84 (87.5)	93 (96.9)
Subtotal	408 (13.0)	2972 (95.0)	143 (4.6)	2922 (93.4)
MSSA				
cMLS _B	7 (63.6)	10 (90.9)	6 (54.5)	11 (100)
iMLS _B	64 (97.0)	66 (100)	65 (98.5)	63 (95.5)
ERY ^S CLI ^S	233 (94.0)	247 (99.6)	239 (96.4)	239 (96.4)
Subtotal	304 (93.5)	323 (99.4)	310 (95.4)	313 (96.5)

Abbreviations: TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole; Others, see Table 1 and Table 2.

Table 4. Prevalence of MLS_B resistance phenotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* according to isolation years and patients' classification

Classification	No. (%) by year			
	2005	2006	2007	2008
Community-acquired				
cMLS _B	31 (38.7)	254 (37.6)	284 (41.5)	104 (38.4)
iMLS _B	16 (20.0)	118 (17.5)	102 (14.9)	35 (12.9)
ERY ^S CLI ^R	1 (1.3)	12 (1.8)	5 (0.7)	3 (1.1)
ERY ^S CLI ^S	32 (40.0)	291 (43.1)	294 (42.9)	129 (47.6)
Subtotal	80 (100)	675 (100)	685 (100)	271 (100)
Hospital-acquired				
cMLS _B	236 (89.3)	1198 (85.4)	1609 (87.2)	635 (87.5)
iMLS _B	11 (4.2)	66 (4.7)	59 (3.2)	20 (2.8)
ERY ^S CLI ^R	1 (0.4)	4 (0.3)	14 (0.8)	8 (1.1)
ERY ^S CLI ^S	16 (6.1)	135 (9.6)	162 (8.8)	63 (8.7)
Subtotal	264 (100)	1403 (100)	1844 (100)	726 (100)

Abbreviations: see Table 1 and Table 2.

floxacin은 cMLS_B의 감수성률이 iMLS_B보다 50%이상 낮았다 (Table 3).

연도별 MRSA의 MLS_B 내성 균주의 비율은 cMLS_B의 경우에 지역과 원내 모두에서 변화가 없었고 iMLS_B 내성은 다소 감소하는 경향을 보였다(Table 4).

고찰

포도알균의 MLS_B 내성의 대부분은 23S rRNA의 dimethylation에 관여하는 methylase를 생성하여 MLS_B 약제와의 친화력 감소가 원인이다. Methylase는 *erm(A)*, *erm(B)*, *erm(C)*의 내성 유전자에 의해 조절되며, 이러한 내성 유전자는 transposon 또는 plasmid에 의해 전달된다. *erm* 유전자에 의한 내성 표현은 구성형 또는 유도형 내성을 나타낸다[6]. *S. aureus*에서 *erm(A)*는 염색체의 Tn554에 존재하며, *erm(B)*는 Tn551과 penicillinase plasmid인 pI258에 존재할 때가 있고, *erm(C)*는 2.4-5 kb의 크기가 작은 plasmid에 존재한다[7]. cMLS_B 내성형은 모든 macrolide에 내성일 뿐 아니라 lincosamides와 streptogramin B 계열 항균제에도 내성이고, iMLS_B 내성형은 14원환 및 15원환 macrolide에 내성이지만 16원환 macrolides, lincosamides 및 streptogramin B 계열 항균제에는 감수성으로 알려져 있다[6]. MLS_B 내성 표현성에 따른 약제별 내성 범위의 차이는 14원환과 15원환 macrolides만이 methylase 합성을 효과적으로 유도할 수 있기 때문이다[8]. *erm* 유전자에 의한 내성과는 달리 *msrA* 또는 *erpA* 유전자에 의해 유출 내성을 갖는 포도알균은 clindamycin에 감수성이다[1,9]. 그러므로 포도알균이 임상 검체에서 분리될 경우에 erythromycin과 clindamycin 이중디스크 법만 시행하면 MLS_B 구성형과 유도형을 알아낼 수 있다.

최근 포도알균에서 iMLS_B 내성 검출의 중요성이 강조되는

이유는 CA-MRSA의 증가 때문이다. CA-MRSA 감염은 외래에서 치료가 가능한 합병증을 동반하지 않은 피부와 연조직 감염과 같은 경한 감염이 대부분이지만 입원후 적극적인 치료가 요구되는 중증의 괴사성 근막염, 폐렴, 패혈증, toxic shock syndrome 등의 다양한 감염을 일으킬 수도 있다[1]. 그러므로 외래에서 CA-MRSA 감염을 효과적으로 치료할 수 있는 약제가 필요하게 되었다. CA-MRSA 감염 균주는 원내 획득 MRSA와는 달리 clindamycin, tetracycline과 TMP/SMX에 감수성을 보이는 경우가 많아 이들 약제들을 치료제로 사용하는데 새로운 관심이 모아지고 있다[1,2]. 이러한 약제 가운데에서도 clindamycin은 가격이 저렴하며 경구와 정맥 주사가 모두 가능하고 피부와 피부 부속 기관에 분포가 잘되며 포도알균의 일부 병독성 인자의 생성을 억제할 수 있으므로 CA-MRSA에 의한 피부 및 연조직 감염의 일차치료제로 인식되고 있다[2]. 또한 포도알균과 사슬알균에 의한 중복감염이 의심될 때 TMP/SMX는 사슬알균에 항균력이 없으므로 clindamycin이 선호된다[10]. 그러나 다양한 그람양성세균 감염에서 erythromycin을 폭넓게 사용함에 따라 macrolides 내성 세균이 증가하게 되었고 이러한 균주는 lincosamides와 streptogramin B 계열 항균제에도 교차내성을 보일 수 있다[6]. 포도알균의 iMLS_B 내성 균주에서 clindamycin 치료 효과는 보고자에 따라 치료 성공 또는 치료 실패로 엇갈리게 보고하고 있다[2]. LaPlante 등[10]의 실험에 의하면 iMLS_B 내성형의 CA-MRSA 임상분리주를 10⁶ 이상의 집락수로 동물에 접종한 후 clindamycin을 투여했을 때는 cMLS_B 내성이 접종 24시간내에 나타났고 치료에도 실패하였으나 10⁵ 집락수로 접종했을 때는 집락수가 접종 72시간후에 줄어드는 치료 효과로 볼 때, iMLS_B 내성형 균주에 대한 clindamycin 치료 효과는 감염 부위의 집락수에 의해 부분적으로 영향을 받는 것이 iMLS_B 내성 균주 감염에서 clindamycin 치료효과가 보고자마

다 다른 이유라 설명하였다.

MLS_B 내성률은 MLS_B 내성형 분포에 따라 달라지며 이는 병원과 지역, 분석 시기에 따라 차이가 많다[1,6,9]. Macrolide 내성 *S. aureus*가 임상적으로 문제가 된 것은 이미 1950년대 중반부터 시작되었다. 1958년부터 1969년까지 미국 CDC에 수집된 16균주의 erythromycin 내성 *S. aureus* 중에서 15균주가 *erm(A)*를 갖고 있는 iMLS_B 내성형이었고 1균주는 cMLS_B 내성형으로서 *erm(B)*를 갖고 있었다[7]. 덴마크에서 1959년부터 1988년까지 혈액에서 분리된 428균주의 erythromycin 내성 *S. aureus* 중에서는 1971년 이전까지는 *erm(A)* 유전자가 유일하였고, *erm(C)*는 1971년부터 검출되기 시작하여 이후 급격한 증가율을 보여 1984~1988년에 분리된 erythromycin 내성 *S. aureus* 균주의 72%를 차지하였다[11]. 1984~1985년에 New Jersey의 3개의 병원에서 분리된 *S. aureus*와 CNS의 MLS_B 내성률은 각각 22%와 45%였고, MLS_B 내성인 포도알균 중 *S. aureus*의 31%와 CNS의 19%가 *erm(A)*를, 나머지는 대부분이 *erm(C)*를 갖고 있었다[12]. 또한 *erm(A)*는 *S. aureus*에서는 iMLS_B 내성에서 높게 검출되었고 CNS에서는 cMLS_B 내성에서 높았으며, *erm(C)*는 *S. aureus*와 CNS 모두에서 두 배 정도 높았다[12]. 영국에서도 CNS 중에서 *erm(B)*는 동물에서만 검출되었고 인체 감염 부위에서 분리된 균주에서는 *erm(C)*가 가장 흔하였다[13]. Lim 등[6]에 의하면 세브란스병원에서 분리된 포도알균의 MLS_B 내성 유전자 분포는 *S. aureus*의 82.5%가 *erm(A)*이고 *erm(C)*는 단지 2.6%밖에 되지 않았으며, CNS에서는 *erm(A)*가 11.2%이고 *erm(C)*는 47.2%로서 외국에 비해 *S. aureus*에서 *erm(C)*의 빈도가 매우 낮았다. 세브란스병원에서 1993년부터 2001년까지 *S. aureus*의 erythromycin과 clindamycin 내성률은 각각 68%~76%와 51%~67%로 연도별로 뚜렷한 증감 추세를 없었으나[9] 외국에 비해 높았다[14]. 2002년 국내 13개 의료기관에서 수집된 *S. aureus*의 erythromycin과 clindamycin 내성률은 각각 74.5%와 58.9%였고[15], 본 연구에서는 erythromycin 79.9%, clindamycin 73.3%의 내성률이였다. Clindamycin 내성은 MRSA 치료 중에 획득되는 빈도가 높으며 특히 erythromycin 내성인 균종일 때 더 흔히 발생하므로[6,8,10], MRSA 비율이 높으면 clindamycin 내성률이 높아질 수 있으며, cMLS_B 내성 비율에 따라 clindamycin 내성률이 달라진다.

김 등[15]은 MRSA 분리주의 erythromycin과 clindamycin 내성률은 96.6%와 83.9%로 매우 높았으나 MSSA에서는 26.6%와 3.8%로 매우 낮았는데 본 연구에서도 이와 유사한 결과를 보였다. 포도알균 균종에 따른 MLS_B 내성률은 본 연구에서는 *S. aureus*가 79.9%로 CNS의 42.6%보다 높았으나 Cetin 등[14]은 CNS의 내성률이 44.4%로 *S. aureus*의 25.0%보다 높았다. 포도알균의 methicillin 내성에 따른 MLS_B 내성 분포는 보고자에 따른 차이가 있으나 대부분은 MRSA에서 가장 흔한 MLS_B 내성형은 cMLS_B이고 MSSA에서는 iMLS_B이다. 본 연구에서도

MRSA에서는 cMLS_B 내성 빈도가 90.2%로 압도적으로 우세하였고, MSSA에서는 iMLS_B 내성 빈도가 우세하였다. Lim 등[6]은 iMLS_B 내성 빈도는 *S. aureus*가 14.6%로 CNS의 9.6%보다 높았으나 본 연구에서는 CNS의 iMLS_B 내성 빈도가 *S. aureus*보다 다소 높았다(Table 1).

Erythromycin에는 감수성이고 lincosamides에 내성을 보이는 표현형은 *lin(A)* 유전자에 의한 불활성화인 L형과 정확한 내성 기전은 밝혀진 바 없으나 플라스미드에 존재하는 *lin(A)*와 *lin(A')* 유전자와 연관성이 높은 유전자에 의해 lincomycin과 clindamycin을 nucleotidylation (adenylation) 시키는 효소에 의해 내성을 나타내는 LS_A형에서 발견된다. L형과 LS_A형을 감별 하려면 streptogramin A에 대한 항균제감수성검사가 필요하다. LS_A형은 *S. aureus*에서도 드물게 발견되지만 *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus xylosus*와 같은 CNS에서 더 흔하다[16].

본 연구에서 지역 획득 MRSA의 TMP/SMX과 arbekacin의 감수성률은 각각 90.0%, 95.0%로 매우 높았다. 지역 획득 MRSA에서 tetracycline과 ciprofloxacin의 감수성률은 29.5%와 27.9%로 낮았으나 iMLS_B 내성형에서는 모두 62.0%로 비교적 높은 감수성률을 보였다.

참 고 문 헌

1. Maltezou HC and Giamarellou H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Int J Antimicrob Agents 2006;27:87-96.
2. Lewis JS and Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? Clin Infect Dis 2005;40:280-5.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. fourteenth informational supplement. NCCLS document M100-S14. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
4. Bacterial sensitivity test KB Disk Eiken operation manual. Eiken, Tokyo, Japan, 2003.
5. CDC. CDC web sites on infection control home. Community-associated MRSA information for clinicians. www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_ca_clinicians.html [Online] (updated on February 2005).
6. 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.
7. Nicola FG, McDougal LK, Biddle JW, Tenover FC. Characterization of erythromycin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus* recovered in the United States from 1958 through 1969. Antimicrob Agents Chemother 1998 42:3024-7.
8. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Prevalence of resistance to MLS antibiotics in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. SENTRY Participants Group. J Antimicrob Chemother 1999;43:783-92.
9. Chong Y, Lee K, et al. eds. New antimicrobial resistance and mech-

- anisms of bacteria. 1st ed. Seoul; Seoheung Publishing Company, 2002:181-97.
10. LaPlante KL, Leonard SN, Andes DR, Craig WA, Rybak MJ. Activities of clindamycin, daptomycin, doxycycline, linezolid, trimethoprim-sulfamethoxazole, and vancomycin against community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with inducible clindamycin resistance in murine thigh infection and in vitro pharmacodynamic models. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2156-62.
 11. Westh H, Hougaard DM, Vuust J, Rosdahl VT. Prevalence of *erm* gene classes in erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated between 1959 and 1988. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:369-73.
 12. Thakker-Varia S, Jenssen WD, Moon-McDermott L, Weinstein MP, Dubin DT. Molecular epidemiology of macrolides-lincosamides-streptogramin B resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:735-43.
 13. Eady EA, Ross JI, Tipper JL, Walters CE, Cove JH, Noble WC. Distribution of genes encoding erythromycin ribosomal methylases and an erythromycin efflux pump in epidemiologically distinct groups of staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:211-7.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Uh Y, Kim HY, et al. eds. *Antimicrobial agents and antimicrobial susceptibility test*. eds. 1st ed. Paju; Korean Studies Information Co., Ltd.; 2007:556-7.

=국문초록=

임상검체에서 분리된 *Staphylococcus* 균속의 Macrolide-lincosamide-streptogramin B 내성 표현형의 분포

¹연세대학교 원주의과대학 진단검사의학교실, ²감염내과
어 영¹, 황규열¹, 장인호¹, 권오건¹, 윤갑준¹, 김효열²

배경: 그람양성세균 감염에 macrolides 계열 약물을 폭넓게 사용함에 따라 임상검체에서 분리되는 포도알균의 macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLS_B) 항균제에 대한 내성률이 증가하게 되었다. 포도알균의 MLS_B 내성 표현형의 비율은 지역과 연구시기에 따라 차이가 있다. 본 연구에서는 일개 대학병원의 분리되는 포도알균의 MLS_B 내성 표현형의 분포를 살펴보고자 하였다.

방법: 포도알균의 MLS_B 내성 표현형은 erythromycin과 clindamycin 디스크를 이용한 이중디스크법을 이용하였다.

결과: 전체 7,916 포도알균 중에서 55.7%는 구성형 MLS_B 내성이었고, 8.1%는 유도형 MLS_B 내성이었다. 4,497 균주의 *Staphylococcus aureus* 중에서 구성형과 유도형 MLS_B 내성률은 73.1%와 6.8%였고, 3,419 coagulase 음성 포도알균(CNS) 중에서 구성형과 유도형 MLS_B 내성률은 32.6%와 10.0%였다. 구성형 MLS_B 내성률은 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 90.2%, methicillin-resistant CNS (MRCNS) 46.5%, methicillin-susceptible CNS (MSCNS) 3.2% 및 methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 2.2%였다. 유도형 MLS_B 내성률은 MSSA 16.5%, MRCNS 11.5%, MSCNS 6.7% 및 MRSA 4.4%였다.

결론: MLS_B 내성은 CNS보다 *S. aureus*에서 흔하였다. 구성형 MLS_B는 전체 포도알균 중에서 가장 흔히 검출되는 내성 표현형이며, methicillin 감수성 균주는 methicillin 내성 균주에 비해 유도형 MLS_B 내성 표현형 비율이 다소 높았다. [대한임상미생물학회지 2008;11:78-83]

교신저자 : 어 영, 220-701, 강원도 원주시 일산동 162
연세대학교 원주기독병원 진단검사의학과
Tel: 033-741-1592, Fax: 033-731-0506
E-mail: u931018@yonsei.ac.kr