

## 포도구균의 Erythromycin 유도성 Clindamycin 내성검출을 위한 간편한 디스크 확산법의 유용성

서울대학교병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 서울대학교 의과대학 검사의학교실<sup>2</sup>

주세익<sup>1</sup> · 이 현<sup>1</sup> · 임규상<sup>1</sup> · 김의종<sup>1, 2</sup>

### An Easy Method of Disk Diffusion Antibiotic Susceptibility Test for Detection of Erythromycin-induced Resistance to Clindamycin in Staphylococci

Sae-Ick Joo<sup>1</sup>, Hyun Lee<sup>1</sup>, Kyu-Sang Lim<sup>1</sup>, and Eui-Chong Kim<sup>1, 2</sup>

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul 110-744, Korea<sup>1</sup>  
Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul 110-744, Korea<sup>2</sup>

A simple and easy modification of AST by disk diffusion was tested for the detection of induced clindamycin resistant Staphylococci and their antimicrobial susceptibility at the same time. The incidence of inducible clindamycin resistant staphylococci in blood culture and their MIC characterization at Seoul National University Hospital was analyzed by an AST contained disk approximation test (D-zone test) and Etest, respectively. Of the total 309 staphylococcal isolates, 139 (45%) isolates presented constitutive resistance to ERY and CLI (ERY-R, CLI-R phenotype), and 59 were ERY-I/R and CLI-S phenotypes. Of the 59 isolates, 19 (32%) isolates were inducible resistant to CLI. The incidence was higher in *S. aureus* (66.7%) than coagulase-negative staphylococci (CNS, 26.0%). Especially, methicillin-resistant staphylococci (MRSA, 100%; MRCNS, 45.5%) presented higher inducibility than methicillin susceptible (MSSA, 50%; MSCNS, 20%). For most of the inducible clindamycin resistant staphylococci (15 of 19 isolates), their ERY MIC were high (>128 µg/mL) and were methicillin resistant. The remaining 4 isolates were methicillin susceptible and their ERY MIC were of intermediate concentrations (1-4 µg/mL). We concluded that susceptibility testing of staphylococci, especially methicillin resistant, should include the D-zone test.

**Key Words** : D-zone test, Inducible clindamycin resistant staphylococci, Incidence of inducible MLS<sub>B</sub>, Methicillin resistant staphylococci

## I. 서 론

Macrolide, lincosamide와 streptogramin B계 (MLSB 계) 항생제는 23S rRNA에 작용하여 세균의 단백질합성

을 저해함으로써 살균하는 항균제이다. *Staphylococcus aureus*(*S. aureus*)와 coagulase-negative staphylococci (CNS)에서 erythromycin으로 대표되는 macrolide 항균제에 대한 내성기전은, erm 유전자에 의한 항균제 작용부위를 메틸화함으로써 항균제가 결합하지 못하게 하는 작용부위 변형기전과(Rose 등, 1990), msrA 유전자에 의한 항균제 강제 방출 기전이 있다(Rose 등, 1989). erm 유전자에 의한 23S rRNA의 메틸화는 MLS계 모든 항균제의 작용부

교신저자 : 주세익, (우)110-744, 서울시 종로구 연건동 28, 서울대학교병원, 진단검사의학과.  
Tel : 02-2072-2797, 019-443-2937  
E-mail : sjoo@paran.com

위 결합능력을 감소시키며 이로 인하여 MLS계 항균제 내성이 유도될 수 있다(Robert 등, 1999). MLS 항균제는 staphylococci 감염 치료에서 사용되는 항균제이며 특히 lincosamid계의 clindamycin은 창상감염이나 penicillin 예민성 환자에게 선택되는 항균제이다(Fiebelkorn 등, 2003). 그러나 많은 보고서에서 유도성 clindamycin 내성 staphylococci 감염 환자의 일부에서 clindamycin 처치를 통한 치료가 실패하였다고 보고하였으며(Watanakunakorn, 1976; Drinkovic 등, 2001; Siberry 등, 2003), 2004년에 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2004)는 erythromycin에 의해 유도되는 clindamycin 내성을 모든 staphylococci에서 검사하도록 명기하였다. 유도성 clindamycin 내성을 검출하는 방법은 Fiebelkorn 등(2003)에 의하여 제안된 후 CLSI/NCCLS multi-center 연구(Zelazny 등, 2005)를 통하여 표준화되고, 2005년 CLSI M100-S15에서는 *S. aureus*, CNS, *Streptococcus pneumoniae*(*S. pneumoniae*)와 베타용혈성 연쇄상구균의 디스크 확산법을 이용한 항균제감수성검사에 모두 적용하도록 하였다. 통칭 “D-zone test”라고 알려진 이 디스크 근접 시험검사(disk approximation test)는 디스크확산법으로 검사 시 매우 간단하고도 효율적으로 유도성 clindamycin 내성을 검출할 수 있다.

우리나라에서도 2002년도에 세브란스병원에서 분리된 포도구균의 유도성 clindamycin 내성이 10.2%의 빈도로 나타난다고 보고된 바 있으며(Lim 등, 2002), *S. pneumoniae*에서는 0.9%라고 보고되기도 하였다(Kim 등, 2005).

본 연구는 2005년도 1월부터 10월까지 서울대학교병원의 혈액배양에서 분리된 모든 그람양성균을 대상으로, 통상적인 디스크확산법을 시행하면서 erythromycin (ERY) 과 clindamycin(CLI) 디스크 근접 시험검사가 동시에 수행될 수 있도록 고안하여 유도성 clindamycin 내성 빈도를 조사하였고, 그 시험법의 효율성을 알아보았다. 유도성 clindamycin 내성을 보이는 균들의 표현형적 특성을 알아보기 위하여 Etest 항균제 시험지(AB BIODISK, Solna, Sweden)를 이용한 최소억제농도 검사를 실시하여 그 분포를 조사하였다.

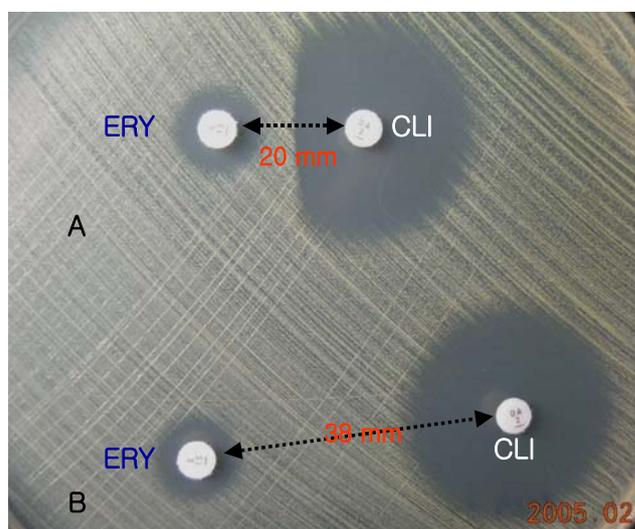
## II. 재료 및 방법

대상균주 : 서울대학교병원에서 2005년 1월부터 10월

까지 분리된 혈액배양 분리균주를 대상으로 하였다. 각 균주는 한 환자에서 처음에 분리된 균주만을 시험하였으며, 시험 전까지 10% skim milk broth에 혼탁한 후  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다. 보관된 균주는 시험 전에 면양혈액한천배지에 재 접종하여  $36^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  배양기에 하룻밤 배양하였다.

균 동정 및 항생제 감수성검사 : 각 균주의 균 동정은 VITEK(bioMerieux Inc., NC, USA)을 이용하여 검사하였다. 항생제 감수성검사는 CLSI M2-A8의 표준 지침(2005)에 따라 디스크확산법으로 실시하였으며 CLSI M100-S15의 기준에 따라 판독하였다. Methicillin에 대한 감수성 여부는 cefoxitin-30  $\mu\text{g}$  디스크(Oxoid Ltd., Hampshire, UK)를 사용하였다.

디스크 근접 시험검사(disk approximation test, D-zone test) : 항생제 감수성검사를 실시할 때 디스크 분주기(12 디스크 용, Oxoid Ltd., Hampshire, UK)에서 CLI disk를 제거하고 11개의 디스크만 분주하고, CLI-2  $\mu\text{g}$  디스크는 ERY-15  $\mu\text{g}$  disk(Oxoid Ltd., Hampshire, UK) 끝에서 20 mm가 떨어지도록 설치하였다.  $35^{\circ}\text{C}$ , 대기 상태로 18시간 배양하였다. 두 항생제의 균 성장 억제대가 위축됨이 없이 나타나면 “D-zone 음성”, CLI의 억제대가 ERY disk 방향으로 위축되어 “D”자 모양으로 나타나면 “D-zone 양성”으로 판독하였다(Fig. 1).



**Fig. 1.** Disk approximation test (D-zone test). (A) When ERY-15  $\mu\text{g}$  disk and CLI-2  $\mu\text{g}$  disk were placed 20 mm apart (edge to edge), inhibition zone of CLI disk was presented “D” form. (B) But these disks were placed at routine disk diffusion position (38 mm apart), CLI disk was viewed well inhibited round zone.

Etest를 이용한 최소억제 농도검사 : 대상 균주 중 ERY 내성, CLI 감수성인 모든 포도구균 59균주가 시험되었으며, 각 균주의 ERY와 CLI의 최소억제 농도를 검사하기 위하여 Etest strip(AB BIODISK, Solna, Sweden)을 사용하였다. 시험방법은 디스크 근접시험과 동일한 방법으로 MH agar plate에 균을 접종하고 두 가지 항생제의 Etest strip, CM(clindamycin, 0.016~256 µg/mL)과 EM (erythromycin, 0.016~256 µg/mL)을 서로 마주보게 설치하였다. 균의 억제대가 strip과 만나는 지점을 최소억제농도로 판독하고 CLSI M100-S15의 기준에 따라 평가하였다.

### III. 결 과

혈액배양에서 분리된 모든 그람양성구균(포도구균속, 연쇄구균속, 장구균속)에 대하여 디스크 근접검사를 포함한 항생제 감수성검사를 실시하였으나 포도구균에 대해서만 D-zone 양성을 나타내었다(결과 보이지 않음).

조사기간에 혈액배양에서 분리된 포도구균은 총 309균주였으며(각 환자당 중복균주 제외), ERY와 CLI 모두 감수성이거나 내성인 균주가 각각 111 균주(35.9%), 136 균주(44%)이었다. ERY 내성, CLI 감수성인 균주는 59균주로 전체의 19.1%를 차지하였다(Table 1). D-zone test의 대상이 되는 이 59균주는 *S. aureus* 9균주와 CNS 50균주였다. CNS 내에서는 *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. intermedius*, *S. haemolyticus*, 그리고 *S. warneri*가 각각 동정되었다(Table 2). 각 균종의 methicillin 감수성에 따른 D-zone test 결과는 Table 2와 같다. 3균주의 methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA)는 모두 D-zone test에서 양성으로 보인 반면, 6균주의 methicillin-susceptible

*S. aureus*(MSSA) 중, 3균주는 양성 결과를, 나머지 3균주는 음성 결과를 나타냈다. 50균주의 CNS 중 MRCNS 32균주는 10균주(31.3%)가 양성, 22균주(68.8%)가 음성 결과를 보였다. 또한 MSCNS 18균주에서는 3균주(16.7%)만이 양성 결과를, 나머지는 모두 음성 결과를 보였다. 균종별로는 *S. aureus*(66.7%)가 CNS(26.0%)에 비하여 유도성 CLI 내성률이 높았다. 전체적으로는 59균주 중 19균주(32%)가 높은 D-zone 양성을 보였다.

각 균종별 D-zone test 결과별로 Etest를 이용한 ERY와 CLI에 대한 최소억제농도검사결과는 Table 2와 3에 각각 나타내었다. *S. aureus* 1균주, CNS 1균주와 *S. epidermidis* 2균주는 MIC 시험결과가 두 항생제 모두 감수성이거나 내성으로 판독되어 최소억제농도분석에서 제외하였다. CLI MIC는, D-zone 양성인 CNS 균종에서 0.25 µg/mL 이하의 분포를 보였으며(Table 2), D-zone 음성인 균주와 차이가 없었다. ERY MIC는 methicillin에 내성이면서 D-zone 양성인 균주는 모두 128 µg/mL이상의 고도내성을 나타낸 반면, methicillin에 감수성이면서 D-zone 양성인 4 균주는 모두 중간내성(intermediate)을 나타내었다. D-zone 음성의 균주에서는 8 µg/mL이상의 다양한 내성 분포를 나타내었다(Table 3). ERY의 MIC가 한 균주의 MRSA는 ERY MIC가 256 µg/mL 이상으로 고도 내성을 나타내었고 CLI MIC가 1 µg/mL로 중중도 내성을 보였음에도 불구하고 D-zone test 양성을 나타내었다.

### IV. 고 찰

Macrolide, lincosamide와 streptogramin B계(MLS<sub>B</sub> 계) 항생제의 내성 양상은 구조적 혹은 유도성 내성으로 발

**Table 1.** Incidence of resistance phenotypes of staphylococci, blood isolates from SNUH from Jan. to Oct. 2005

Phenotype* (No. of isolate)	No. (%) of methicillin resistant isolates**		No. (%) of methicillin susceptible isolates	
	<i>S. aureus</i>	CNS	<i>S. aureus</i>	CNS
ERY-S, CLI-S (111)	1 (4.5)	35 (19.3)	18 (64.3)	57 (73.1)
ERY-S, CLI-I/R (3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (3.6)	1 (1.3)
ERY-I/R, CLI-S (59)	3 (13.6)	32 (17.7)	6 (21.4)	18 (23.1)
ERY-I/R, CLI-I/R (136)	18 (81.8)	113 (62.4)	3 (10.7)	2 (2.6)
Total (309)	22	181	28	78

\* ERY, erythromycin; CLI, clindamycin; S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

\*\* CNS, coagulase-negative *Staphylococcus* sp.

**Table 2.** Incidence of erythromycin-induced clindamycin resistant staphylococci, ERY-I/R, CLI-S phenotype isolate from Table 1

Organisms	No. (%) of isolates with D-zone test result	
	Positive	Negative
<i>S. aureus</i>	6 (66.7)	3 (33.3)
Methicillin resistant	3	0
Methicillin susceptible	3	3
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> sp.	13 (26.0)	37 (74.0)
Methicillin resistant	10	22
<i>Staphylococcus</i> species	7	7
<i>S. epidermidis</i>	0	9
<i>S. hominis</i>	1	3
<i>S. haemolyticus</i>	0	3
<i>S. intermedius</i>	1	0
<i>S. capitis</i>	1	0
Methicillin susceptible	3	15
<i>Staphylococcus</i> species	1	5
<i>S. epidermidis</i>	1	8
<i>S. hominis</i>	0	1
<i>S. intermedius</i>	1	0
<i>S. warneri</i>	0	1
Total	19	40

**Table 3.** Distribution of clindamycin MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) among D-zone test positive and negative staphylococci isolates

D-zone	Organisms*	No. of isolates in each clindamycin MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )						
		0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2
Positive	MRCNS	-	5	4	1	-	-	-
	MSCNS	-	-	1	-	-	-	-
	MRSA	-	-	1	1	-	1	-
	MSSA	-	1	2	-	-	-	-
Negative	MRCNS	1	4	12	3	1	-	-
	MSCNS	-	8	7	-	-	-	-
	MSSA	-	-	1	-	-	-	1
	Total	1	18	28	5	1	1	1

\* MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* sp.  
 MSCNS, methicillin-susceptible coagulase-negative *Staphylococcus* sp.  
 MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*  
 MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

생활 수 있다. Macrolides에 속하는 ERY과 lincosamide에 속하는 CLI은 이들 항생제 중 가장 널리 사용되는 항생제로써, 세균의 이들 항생제에 대한 내성률은 한 국가 내에서도 지역에 따라, 혹은 병원에 따라서도 많은 차이가 있다고 보고되어 있다(Schreckenberger 등, 2004). 우리나라에서도 Lim 등(2002)은 포도구균의 유도성 MLSB 내성이 10.2%로 보고하였으나, 본 연구에서는 6.1%로 나타났다.

유도성 MLSB 내성은 포도구균 이외에 *S. pneumoniae*

(Zhong 등, 1999; Kim 등, 2005), Enterococcus(Lim 등, 2002) 등의 그람양성구균과 혐기성 세균(Reig 등, 1992)에서 보고되었다. 서울대학교병원에서는 2005년 1년간 분리된 모든 그람 양성균에 대하여 유도성 MLSB 내성을 조사하였으나 포도구균 이외의 균종에서는 유도성 내성이 관찰되지 않았다. Table 5에 2005년 1년간 분리된 포도구균 중 ERY-R, CLI-S의 표현형을 지닌 균주를 대상으로 디스크 근접검사로 유도성 내성 결과를 나타내었다. MRSA는 MSSA보다 높은 유도성 MLSB 내성률을 보였

**Table 4.** Distribution of erythromycin MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) among D-zone test positive and negative staphylococci isolates

D-zone	Organisms*	No. of isolates in each erythromycin MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )								
		1	2	4	8	16	32	64	128	>256
Positive	MRCNS	-	-	-	-	-	-	-	1	9
	MSCNS	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	MRSA	-	-	-	-	-	-	-	-	3
	MSSA	1	1	1	-	-	-	-	-	-
Negative	MRCNS	-	-	-	-	1	2	5	4	9
	MSCNS	-	-	-	-	2	-	2	2	9
	MSSA	-	-	-	1	-	-	-	-	1
	Total	1	1	2	1	3	2	7	7	31

\* See Table 3.

**Table 5.** Positive ratio of D-zone test for erythromycin resistant, clindamycin susceptible staphylococci isolated from SNUH in 2005

Organisms*	D-zone test		Total
	Positive	Negative	
MRSA	57 (78.1%)	16 (21.9%)	73
MSSA	44 (57.9%)	32 (42.1%)	76
MRCNS	33 (14.1%)	201 (85.9%)	234
MSCNS	7 ( 8.3%)	77 (91.7%)	84
Total	141 (30.2%)	326 (69.8%)	467

\* See Table 3.

으며, *S. aureus*보다 전체적인 양성률은 낮지만 CNS에서도 동일한 경향을 보이고 있어, methicillin 내성 포도구균은 감수성인 균보다는 ERY 내성에 유도되는 유도성 MLSB 내성률이 높다는 것을 알 수 있었다. 이러한 특징은 미국 내 두개 병원의 포도구균을 대상으로 한 연구 (Schreckenberger 등, 2004)에서도 같은 결과를 보였다.

Steward 등(2005)은 D-zone test 결과가 다양한 형태로 나타나는 것을 정리하여 각 양태와 내성 유전자의 보유 여부와의 관계를 분석하였으며, 결과판독의 유의사항을 보고하였다. 모두 3 가지 양상의 양성 결과 형태(D, D+, Hazy-D)를 보인다고 하였으며 이중 Hazy-D 형태는 비록 희미한 D자 형태의 억제대가 나타나지만 모두 구조적 내성으로 평가해야한다고 하였다. Table 5의 D-zone 양성의 결과는 이러한 Hazy-D 형태의 결과는 배제되었다. 유도성 MLSB 내성균들의 MIC 특성은 Steward 등(2005)의 결과와 차이가 없었으나, methicillin 감수성인 포도구균

에서는 ERY에 저도 내성일지라도 CLI 내성을 유도할 수 있다는 근거를 본 연구에서 4균주 찾을 수 있었다(Table 4).

자동화 장비를 이용한 최소억제농도검사법에 의한 감수성검사에서는 유도성 MLSB 내성을 감별할 수 있는 정확한 지침이 없었다. 유도성 MLSB 내성을 보이는 균주를 이용하여 각 항균제의 최소억제농도 간의 분석을 통하여 선별기준을 정하려는 시도가 있었으나 실패하였으며(Steward 등, 2005), 이 경우에도 간편한 디스크 근접 시험검사를 순수배양시에 실시하여 보고하는 것이 좋다고 보고하였다(Jorgensen 등, 2004). 본 연구에서는 비록 분석 균주가 너무 적기는 하지만 ERY MIC가 고도내성 (>128  $\mu\text{g/mL}$ ) 이면서 CLI MIC가 감수성(<0.25  $\mu\text{g/mL}$ )이면 MRSA에서는 100%, MRCNS에서는 약 50%가 유도성 MLSB 내성을 보였다.

CLSI collaborative study(Zelazny 등, 2005)는 ERY와 CLI, 두 디스크 사이의 거리가 15 mm와 26 mm인 두 방법에 대한 연구에서 26 mm인 경우 위 음성의 결과가 나타날 수 있음을 보여주고 있으며 균 접종이 많은 부위에서는 15 mm 간격법을 사용하는 것이 좋다고 권장하였다. 그러나 15 mm 혹은 26 mm 간격법은, 전자는 너무 가깝게 디스크를 설치하는 오류가 쉬워 각 항생제의 실제 억제대의 형태를 확인할 수 없는 경우가 생기고, 후자는 너무 멀리 디스크를 설치하는 오류가 쉬워 위음성의 결과를 초래하기 때문에 본 연구에서는 20 mm 간격법을 사용하였다. 또한 검사업무의 효율적인 측면을 고려하여 디스크 분주기에서 CLI 디스크를 제거하여 분주한 후 CLI 디스크만 인위적으로 ERY 디스크에 근접하여 설치하는 방법을 사용하였으며 매우 효율적으로 판독이 가능하다

는 것을 알 수 있었다.

전체 포도구균의 약 10% 내외의 적은 균주만이 유도성 MLSB 내성을 보이지만 ERY-I/R, CLI-S인 감수성 표현형을 가진 포도구균에서는 30%대의 높은 양성률을 보일 뿐만 아니라, 이러한 세균의 감염질환에 CLI 치료를 받는 환자의 경우에는 치료에 실패할 수 있고, 특히 *S. aureus*의 경우 그 독성이 강해 위험해 질 수 있기 때문에, D-zone test를 이용한 CLI 유도 내성검출은 반드시 실시되어야 할 것이다. 기존의 디스크 분주기를 사용하는 경우에는 디스크 배열을 조절하여 별도의 시간과 배지의 소모없이 쉽게 검사할 수 있으므로 매우 유용하다고 판단된다. 최소억제농도법을 실시하는 검사실에서도 적절한 기준을 설정하고 이들에 대한 디스크 근접검사를 실시하여 유도성 MLSB 내성을 보고할 것을 권장한다.

## 참 고 문 헌

1. CLSI/NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Fifteenth informational supplement. CLSI Document M100-S15. CLSI, Wayne, Pa., 2005.
2. Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, Holland DJ, Ellis-Pegler R. Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance. *J Antimicrob Chemother* 48:315-329, 2001.
3. 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* 41(10):4740-4744, 2003.
4. Jorgensen JH, Crawford SA, McElmeel ML, Fiebelkorn KR. Detection of inducible resistance of staphylococci in conjunction with performance of automated broth susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 42(4):1800-1802, 2004.
5. Kim NJ, Park SJ, Choi SH, Lee MS, Choo EJ, Kwak YG, Woo JH, Ryu J, Jeong JY, Kim YS. Characterization of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korea, and in vitro activity of telithromycin against erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 11(3):260-265, 2005.
6. Lim JA, Kwon AR, Kim SK, Chong YS, Lee KW, Choi EC. Prevalence of resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics in Gram-positive cocci isolated in a Korean hospital. *J Antimicrob Chemother* 49:489-495, 2002.
7. NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 12th informational supplement. NCCLS Document M100-S14. NCCLS, Wayne, Pa., 2004.
8. Reig M, Fernandez C, Ballesta JPG, Baquero F. Inducible expression of ribosomal clindamycin resistance in *Bacteroides vulgatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 36(3):639-642, 1992.
9. Robert MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2823-2830, 1999.
10. Rose JI, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Baumberg S, Wootton JC. Inducible erythromycin resistance in staphylococci is encoded by a member of the ATP-binding transport super-gene family. *Mol microbiol* 4:1207-1214, 1990.
11. Rose JI, Farrell AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ. Characterization and molecular cloning of the novel macrolide-streptogramin B resistance determinant from *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother* 24:851-862, 1989.
12. 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* 42(6):2777-2779, 2004.
13. 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* 37:1257-1260, 2003.
14. Steward CD, Raney PM, Morrell AK, Williams PP, McDougal LK, Jevitt L, McGowan Jr JE, Tenover FC. Testing for induction of clindamycin resistance in erythromycin-resistant of *Staphylococcus aureus*. *J*

*Clin Microbiol* 43(4):1716-1721, 2005.

15. Watanakunakorn C. Clindamycin therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. Clinical relapse and development of resistance to clindamycin and erythromycin. *Am J Medicine* 60:419-425, 1976.
16. Zelazny AM, Ferraro MJ, Glennen A, Hindler JF, Mann LM, Munro S, Murray PR, Reller LB, Tenover FC, Jorgensen JH. Selection of strains for quality assesment of the disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in staphylococci: a CLSI collaborative study. *J Clin Microbiol* 43(6): 2613-2615. 2005.
17. Zhong P, Cao Z, Hammond R, Chen Y, Beyer J, Shortridge VD, Phan LY, Pratt S, Capobianco J, Reich KA, Flamm RK, Or YS, Katz L. Induction of ribosome methylation in MLS-resistant *Streptococcus pneumoniae* by macrolides and ketolides. *Microb Drug Resis* 5(3):183-188, 1999.