

1977年 大邱에서 分離한 *Salmonella* 및 *Shigella*의 抗菌劑 感受性

慶北大學校 醫科大學 細菌學教室

朴 文 在 · 全 燕 基

=Abstract=

Antimicrobial Susceptibility of *Salmonella* and *Shigella* Isolated in Taegu Area in 1977

Moon Jae Park and Doki Chun

Department of Bacteriology, Kyungpook National University School of Medicine, Taegu, Korea

Twenty strains of *Salmonella paratyphi* A, 55 of *S. typhi*, 7 of *Shigella flexneri*, and 14 of *Sh. sonnei* which were isolated in Taegu area in 1977, were tested for the susceptibility to antimicrobial drugs. All strains of *S. paratyphi* A were resistant to sulfisomidine (Sa), but none was resistant to chloramphenicol (Cm), tetracycline (Tc), streptomycin (Sm), ampicillin, nalidixic acid, kanamycin, gentamicin, amikacin, 1:20 mixture of trimethoprim and sulfamethoxazole, carbenicillin, cephaloridine, and rifampicin. Only one strain of *S. typhi* was multiply resistant to Cm, Tc, Sm, and Sa, but all strains were susceptible to the other drugs tested. The resistant strain carried R plasmid; R (Cm Tc Sm Sa). All strains except one were highly resistant to Cm, Tc, Sm, and Sa, and all except one of multiply resistant strains carried R plasmid; R (Cm Tc Sm Sa).

緒 論

우리나라에서는 水因性 傳染病인 腸티프스와 痢疾은 每年四季을 通하여 볼수 있으며 特히 夏季에 많이 發生하여 地方病의 樣相을 띄우고 있다. 이렇게 된 原因으로는 衛生施設의 不備와 傳染病管理가 不充分한 點을 들수 있으며 特히 이들 疾患이 自由로히 購得할 수 있는 抗菌劑를 在家治療됨으로서 疫學的인 調查와 保菌者의 檢索 및 管理가 不可能하기 때문에 撲滅되지

않는 것으로 생각된다.

抗菌劑가 醫師의 處方없이 自由로히 投與되는 點은 큰 問題를 內包하고 있다. 抗菌劑의 濫用이 藥劑耐性を 增加시키고 있음은 周知의 事實이며 特히 R plasmid에 依한 藥劑耐性的의 傳達은¹⁾ 耐性菌을 더욱 增加시키고 있어 耐性菌에 依한 疾患의 治療에 큰 問題를 提起하고 있다.

本敎室에서는 水因性 傳染病에 興味를 가지고 原因菌을 分離 收集하여 이들 菌의 各種性狀 및 藥劑感受性과 그 推移를 觀察하고 있는바²⁻³⁾ 本報告에서는 1977

년에分離한 *Salmonella*와 *Shigella*의 藥劑耐性과 R plasmid를 追究하였다.

材料 및 方法

供試菌株 : *Salmonella*는 1977年 1月부터 12月 사이에 市內 個人病院에서 *Salmonella* 感染症으로 疑心되는 患者의 血液을 採取 培養하여 分離하였고 *Shigella*는 患者大便을 直接 또는 增菌한 다음 培養하여 分離하였다. 其外에 大邱市內 東山基督病院 및 大學病院에서 分離한 菌株도 包含되어 있다.

菌株의 同固定 : 培養器上에서 疑心되는 集落을 取하여 KIA에 培養한 다음 生物學的 및 免疫學的 性狀을 檢査하여 同定하였다⁹⁾.

抗菌劑 : chloramphenicol (Cm, Parke Davis & Co.), tetracycline (Tc, Lederle Labs.), streptomycin (Sm, 日本萬有製藥), sulfisomidine (Sa, 日本第一製藥), ampicillin (Ap, Beecham Res. Labs), nalidixic acid (Na, Sterling-Winthrop Labs.), kanamycin (Km, 日本萬有製藥), gentamicin (Gm, 柳韓洋行), amikacin (Amk, 權華製藥), trimethoprim (Burroughs Wellcome Co.)와 sulfamethoxazole (Roche Co.)를 1 : 20으로 混合한 것(TS), carbenicillin (Carb, Pfizer Co.), cephaloridine (Cep, 柳韓洋行) 및 rifampicin (Rif, 國立保健院)을 供試하였으며 이들 藥劑는 適當한 溶媒에 溶解시킨 다음 稀釋하여 使用하였다^{10,11)}.

藥劑感受性檢査 : 平板稀釋法에 依하여 檢査하였다¹²⁾. Brain heart infusion (BHI) agar (pH 7.2)를 供試하였으나 Sa 및 TS의 檢査에는 Mueller-Hinton(MH) agar (pH 7.2)를 使用하였다. 高濃度の 藥劑溶液을 順次倍數稀釋하여 各種濃度の 藥劑를 含有하는 溶液을 만든 다음 여기에 溶解시켜 55°C에 保存한 2倍 濃度の BHI 또는 MH agar를 同量 加하여 充分히 混和한 다음 平板에 分注 凝固시킨다. 이 方法에 依하여 2倍로 順次稀釋된 各種濃度の 藥劑를 含有하는 倍地가 調製된다. BHI broth에 18時間 培養한 供試菌液을 食鹽水로 100倍 稀釋한 것을 Steers 등¹³⁾의 接種用具로 藥劑 含有培地에 接種, 37°C에 24時間 培養한 다음 菌發育有無를 보아 結果를 判定하였으며 最少發育阻止濃度(MIC)를 決定하였다¹⁴⁾. 12.5 μ g/ml의 Cm, Tc, Ap, Na, TS, Carb, Cep, 6.3 μ g/ml의 Km, Gm, Amk, 25 μ g/ml의 Sm, Rif, 및 50 μ g/ml의 Sa 存在下에서 繁殖하는 菌을 耐性으로 判定하였다.

耐性傳達對驗 : Chun 등⁶⁾의 方法에 依하여 實施하였으며 R plasmid를 傳達받는 菌으로는 *Escherichia coli* ML 1410을 使用하였다. 이 菌은 Na에 高度耐性이나 다른 供試藥劑에는 感受性이 強하였다. 藥劑耐性을 가진 供試菌과 *E. coli* ML 1410을 5ml의 BHI broth에 18時間 培養한 것을 0.1ml씩 各各 5ml의 BHI broth에 接種, 때때로 振盪하면서 3-4時間 培養한 다음 1ml의 供試菌培養液과 4ml의 *E. coli* ML 1410 培養液을 混合하여 18時間 培養한 것을 選擇培地에 塗抹 培養하여 被傳達菌의 發育을 보아 R plasmid에 依한 耐性傳達를 判定하였다. 選擇培地로는 BHI 또는 MH agar에 25 μ g/ml의 Na와 25 μ g/ml의 Cm, Tc, Sm, 50 μ g/ml의 Sa 등의 藥劑를 包含시킨 것을 使用하였고 이 培地에는 供試被檢菌이 發育못함을 確認하였다.

成 績

1977年에 大邱地方에서 分離 收集한 *Salmonella*와 *Shigella*는 第1表와 같이 *S. paratyphi* A가 20株, *S. typhi*가 55株였고 *Shigella*는 B群이 7株, D群이 14株였다.

Table 1. Isolation of *Salmonella* and *Shigella* in 1977 in Taegu area

Organism*	No. of strains
<i>S. paratyphi</i> A	20
<i>S. typhi</i>	55
<i>Sh. flexneri</i>	7
<i>Sh. sonnei</i>	14

*Isolated in Taegu Presbyterian Hospital, a private clinic, and our laboratory.

第2表는 *S. paratyphi* A의 藥劑感受性을 MIC로 表示한 것인바 Gm에 가장 感受性이 가장 높고 Amk, Km, Ap, Cep, TS, Tc, Cm, Na, Carb, Sm, Rif의 順으로 感受性이 弱하였다. Sa에는 供試菌株 全部가 耐性이 있으나 다른 藥劑에 耐性인 菌株는 볼 수 없었다. 第3表는 *S. typhi*의 藥劑感受性을 볼 것이며 Ap에 가장 感受性이 높으며 Gm, TS, Carb, Cep, Tc, Ank, Na, Cm, Km, Sm, Rif, Sa의 順으로 感受性이 低下되며, Cm, Tc, Sm 및 Sa에 耐性인 菌이 1株있었다. *Shigella*(第4表)는 Gm에 感受性이 가장 強하며 Na, Carb, TS, Ap, Cep, Km, Amk, Rif의 順으로 感受性이 낮으며 Cm, Tc, Sm 및 Sa에는

Table 2. Susceptibility of *S. paratyphi* A to antimicrobial drugs

Drug*	No. of strains inhibited at concn ($\mu\text{g/ml}$) of:										
	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200
Cm	0	0	0	0	0	20					
Tc	0	0	0	0	3	17					
Sm	0	0	0	0	0	0	20				
Sa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	15
Ap	0	0	0	1	18	1					
Na	0	0	0	0	0	19	1				
Km	0	0	0	19	1						
Gm	3	17									
Amk	0	0	20								
TS	0	0	0	0	18	2					
Carb	0	0	0	0	0	3	17				
Cep	0	0	0	0	20						
Rif	0	0	0	0	0	0	1	19			

*Cm, chloramphenicol; Tc, tetracycline; Sm, streptomycin; Sa, sulfisomidine; Ap, ampicillin; Na, nalidixic acid; Km, kanamycin; Gm, gentamicin; Amk, amikacin; TS, trimethoprim-sulfamethoxazole (1:20); Carb, carbenicillin; Cep, cephaloridine; Rif, rifampicin.

Table 3. Susceptibility of *S. typhi* to antimicrobial drugs

Drug*	No. of strains inhibited at concn ($\mu\text{g/ml}$) of:										
	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200
Cm	0	0	0	0	30	24	0	0	0	0	1
Tc	0	0	0	30	24	0	0	0	0	0	1
Sm	0	0	0	0	0	2	46	6	0	0	1
Sa	0	0	0	0	0	0	27	23	4	0	1
Ap	0	24	28	3							
Na	0	0	0	0	31	24					
Km	0	0	0	0	9	46					
Gm	0	2	52	1							
Amk	0	0	0	10	45						
TS	0	0	30	23	2						
Carb	0	1	23	23	6						
Cep	0	0	0	43	12						
Rif	0	0	0	0	0	0	32	23			

*See footnote, Table 2.

1株를 除外한 나머지 20株가 全部 耐性이었다.

R plasmid에 의한 耐性傳達을 보던 第5表와 같이 *S. paratyphi* A는 20株가 Sa에 耐性이었으나 耐性이 接合에 의하여 傳達되지 안하였으며 *S. typhi*는 Cm,

Tc, Sm 및 Sa에 耐性인 1株가 *E. coli*에 耐性을 傳達하였으며 plasmid는 R (Cm Tc Sm Sa)로 判定되었다. *Shigella*는 Cm, Tc, Sm 및 Sa에 耐性인 B群 菌 6株中 5株가 耐性을 傳達하였으며 D群 菌 14株는 全

Table 4. Susceptibility of *Shigella* to antimicrobial drugs

Drug*	No. of strains inhibited at concn ($\mu\text{g/ml}$) of :										
	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200
Cm	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	20
Tc	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	20
Sm	0	0	0	0	0	0	1	0	0	12	8
Sa	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	20
Ap	0	0	1	8	12						
Na	0	0	0	20	0	1					
Km	0	0	0	0	9	12					
Gm	0	0	14	7							
Amk	0	0	0	1	7	13					
TS	0	0	1	11	9						
Carb	0	0	7	13	1						
Cep	0	0	0	0	21						
Rif	0	0	0	0	0	9	12				

*See footnote, Table 2.

Table 5. Resistance patterns and R plasmids of *Salmonella* and *Shigella*

Organism	Resistant to	No. of Strains	No. of strains with R plasmids	R plasmid demonstrated
<i>S. paratyphi</i> A	Sa	20	0	
<i>S. typhi</i>	Cm, Tc, Sm, Sa	1	1	Cm Tc Sm Sa
<i>Sh. flexneri</i>	Cm, Tc, Sm, Sa	6	5	Cm Tc Sm Sa
<i>Sh. sonnei</i>	Cm, Tc, Sm Sa	14	14	Cm Tc Sm Sa

菌株가 耐性을 傳達하였고 이들 菌株의 R plasmid 는 R (Cm Tc Sm Sa)였다.

考 察

Salmonella 感染症 特히 腸티프스가 Cm에 依하여 쉽게 治療된은 알 잘려져 있으나¹⁵⁾ Cm 其他 藥劑에 耐性인 *S. typhi*이 나타남이 報告되었고^{16,17)}, 1972年 및 1973年에 Mexico에서의 多藥劑耐性 *S. typhi*에 依한 大流行¹⁸⁾ 以後 R plasmid를 保有한 多藥劑耐性 *S. typhi*의 存在가 注目을 끌게 되었으며^{19,20)} 우리나라에서도 1973—1974년에는 1~3%의 R plasmid 保有 *S. typhi*가 分離되었다⁹⁾. 그러나 Mexico에서는 1973年 後半에 이러한 流行이 가라 앉기 始作하여 其後는 藥劑耐性 *S. typhi*에 依한 腸티프스가 볼 수 없게 되었고 美國에서도 1973년에는 Mexico 由來의 藥劑耐性

*S. typhi*가 分離되었으나 1974年 以後에는 이러한 菌이 分離되지 않는다고 한다²¹⁾. 우리가 分離한 *S. typhi*의 R plasmid 保有菌의 分布를 보면 1975年 以後는 每年 1株 程度씩 밖에 볼 수 없어서 增加하는 傾向을 볼 수 없었다. Cm이 腸티프스의 治療에 많이 使用되고 있으나 耐性菌이 잘 나타나지 안함은 多幸한 일이다. 이들 耐性菌은 R (Cm Tc Sm Sa)를 가지고 있으며 過去의 成績과 比較해 볼 때⁶⁾ 이 plasmid는 *S. typhi*에서 가장 많이 볼 수 있는 R plasmid라고 생각된다. *S. paratyphi*에 있어서는 아직까지 R plasmid를 가진 菌을 보지 못하였다⁹⁾. *S. paratyphi* A는 Sa에는 耐性이나 其外의 供試藥劑에는 全部가 程度의 差異는 있으나 感受성이었고 *S. typhi*도 供試藥劑에 感受성이었다. *S. paratyphi* A와 *S. typhi*의 藥劑에 對한 感受性을 比較하여 보면 *S. paratyphi* A는 Gm에 가장 感受성이 높고 *S. typhi*는 Ap에 가장 感受성이 높으며

其外的 供試藥劑에 對하여는 큰 差異는 없으나 Tc, Km, Amk 등에는 S. paratyphi A의 感受性이 S. typhi 보다 多少 높으며 其他 藥劑에는 S. typhi의 感受性이 S. paratyphi A보다 多少 높거나 거의 같았다.

Shigella에서 多藥劑耐性菌이 많이 나타나고 이 耐性이 주로 R plasmid에 依하여 傳達됨은 널리 알려져 있다^{22,23)}. 1977년에 우리가 收集한 菌21株中 20株가 多藥劑耐性菌이고 20株가 R plasmid를 保有하고 있었으며 이러한 結果는 1976年 以前에 分離한 菌에 比하여 더 높은 率이나 例數가 적기 때문에 耐性菌의 比率이 增加한다고 判斷하기는 어렵다. 痢疾菌에 耐性菌이 많음은 우리나라에서 抗菌劑가 濫用되고 있음을 表示하는 結果일 것이다. 이들 耐性菌은 全部가 Cm, Tc, Sm 및 Sa에 耐性을 가지고 있으며 그 耐性이 全部 傳達되니 R(Cm Tc Sm Sa)를 保有하고 있는 것으로 생각된다. 外國에서는 最近에 Ap 耐性菌이 많이 나타난다고 하였으나^{23,24)} 本實驗에서는 Ap 耐性菌은 없었고 1973—1976년에 分離한 78株 中에서 5株 밖에 볼 수 없었음은 外國의 結果에 比하여 낮은 比率이다. 그러나 近年에 와서 Ap가 많이 使用되고 있기 때문에 장차 Ap耐性菌도 增加할 것으로 推測된다.

要 約

1977年 大邱地方에서 分離한 20株의 Salmonella paratyphi A, 55株의 S. typhi, 7株의 Shigella flexneri, 14株의 Sh. sonnei에 對하여 抗菌劑感受性을 實驗하였다. S. paratyphi A는 全部가 sulfisomidine(Sa)에 耐性이었으나 其他供試藥劑에는 全部가 感受性이었고 特히 gentamicin, amikacin, kanamycin에 感受性이 強하였다. S. typhi는 1株가 chloramphenicol(Cm), tetracycline(Tc), streptomycin(Sm) 및 Sa에 耐性이었고 R(Cm Tc Sm Sa)를 保有하고 있었으나 其他 菌株는 모든 藥劑에 感受性이었고 特히 ampicillin에 感受性이 強하였다. Shigella는 1株를 除外한 20株가 Cm, Tc, Sm 및 Sa에 高度耐性이었으며 其中 19株가 plasmid R(Cm Tc Sm Sa)를 保有하고 있었다.

參 考 文 獻

1. Mitsuhashi, S. 1969. The R factor. J. Infect. Dis. 119 : 89—100.

2. 全燾基. 1964. 韓國에 있어서의 Salmonella 및 Shigella. 中央醫學 7 : 403—412.
3. Tak, R. 1975. Susceptibility to antimicrobial drugs and transferable resistance of Salmonella typhi in Korea. 中央醫學 29 : 241—252.
4. 吳相琰, 全燾基. 1977. 痢疾菌의 抗菌性物質耐性 및 R因子. 大韓內科學會誌 20 : 591—596.
5. 朴文在, 全燾基. 1977. 大邱地方의 Salmonella 및 Shigella菌型의 年次의 推移. 慶北醫大誌. 18 : 200—204.
6. Chun, D., S.Y. Seol, D.T. Cho, and R. Tak. 1977. Drug resistance and R plasmids in Salmonella typhi isolated in Korea. Antimicrob. Agents Chemother. 11 : 209—213.
7. 全燾基, 薛盛用. 1977. 腸티프스菌의 藥劑耐性 및 耐性傳達에 關한 研究. 慶大論文集(自然科學) 23 : 379—387.
8. Chun, D., and S. Y. Seol. 1978. Drug resistance and R plasmids of Salmonella and Shigella in Korea. Trop. Med. 20 : 123—129.
9. Edwards, P.R., and W.H. Ewing. 1972. Identification of Enterobacteriaceae. Burgess. Publ. Co., Minneapolis, Minn., U.S.A.
10. MacLowry, J. D., M.J. Jaqua, and S.T. Selepak. 1970. Detailed methodology and implementation of a semiautomated serial dilution microtechnique for antimicrobial susceptibility testing. Appl. Microbiol. 20 : 46—53.
11. Rudoy, R.C., J.D. Nelson, and K.C. Haltalin. 1974. In vitro susceptibility of Shigella strains to trimethoprim and sulfamethoxazole. Antimicrob. Agents Chemother. 5 : 439—443.
12. Williams, R.B., and W.H. Ewing. 1964. The susceptibility of Shigella and Escherichia to antimicrobial agents. Communicable Disease Center, Atlanta, Ga., U.S.A.
13. Steers, E., E.L. Flotz, and B.S. Graves. 1959. Inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. Antibiot. Chemother. 9 : 307—311.
14. Mark, M.I., M. Kazemi, and E. MacKay. 1973. In vitro sensitivity of Salmonella to ten antimicrobial agents including sulfame-

- thoxazole and trimethoprim, alone and in combination. *Antimicrob. Agents Chemother.* 4 : 555—559.
15. Woodward, T.E., J.E. Smadel, R.T. Parker, and C.L. Wisseman, Jr. 1952. Treatment of typhoid fever with antibiotics. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 55 : 1013—1055.
 16. Murti, B.R., K. Rajavalakshmi, and C.S., Bhaskaren. 1962. Resistance of *Salmonella typhi* to chloramphenicol. *J. Clin. Pathol.* 15 : 544—554.
 17. Nare, I.J. 1967. Drug resistance in *Salmonella typhosa*. *S. Afr. Med. J.* 41 : 703—704.
 18. Olarte, J., and E. Galindo, 1973. *Salmonella typhi* resistant to chloramphenicol, ampicillin, and other antimicrobial agents: strains isolated during an extensive typhoid fever epidemic in Mexico. *Antimicrob. Agents Chemother.* 4 : 597—601.
 19. Butler, T., N.N. Linh, K. Arnold and M. Pollack. 1973. Chloramphenicol resistant typhoid fever in Vietnam associated with R factor. *Lancet* 11 : 983—985.
 20. Bissett, M.L., S.L. Abbot, and R.M. wood. 1974. Antimicrobial resistance and R factors in *Salmonella* isolated in California (1971—1972). *Antimicrob. Agents Chemother.* 5 : 161—168.
 21. Baine, W.B., J.J. Farmer, III, E.J. Gangarosa, G.T. Hermann, C. Thornsberry, and P.A. Rice. 1977. Typhoid fever in the United States associated with the 1972—1973 epidemic in Mexico. *J. Infect. Dis.* 135 : 649—655.
 22. Farrar, W.E. Jr. and M. Eidson. 1971. Antibiotic resistance of *Shigella* mediated by R factors. *J. Infect. Dis.* 123 : 477—484.
 23. Neu, H.C., C.E. Cherubin, E.D. Longo, and J. Winter. 1975. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolated in New York City in 1973. *Antimicrob. Agents Chemother.* 7 : 833—835.
 24. Lerman, S.J., J.M. Walter, and D.H. Simms. 1973. Resistance of *Shigella* to ampicillin and other antibiotics: South Bronx, New York (1971—1972). *J. Pediatr.* 83 : 500—501.