

## 無醫村菌株 및 病院菌株의 抗菌劑 耐性 樣相에 關한 研究

서울대학교 醫科大學 微生物學教室

李光浩 · 金翼祥 · 申喜燮 · 車昌龍 · 李承薰 · 張友鉉

서울대학교 醫科大學 藥理學教室

林定圭

=Abstract=

### Drug Resistance Patterns of the Bacterial Strains Isolated from Rural Areas and an Urban General Hospital.

Kwang Ho Rhee, Ik Sang Kim, Hee Sup Shin,  
Chang Yong Cha, Seung Hoon Lee, Woo Hyun Chang

Department of Microbiology, College of Medicine  
Seoul National University

Jung Kyo Lim.

Department of Pharmacology, College of Medicine,  
Seoul National University

Besides the benefits of antimicrobial agents in the control of various infectious diseases, widespread and prolonged use of particular antimicrobial agents has brought about the increase of drug-resistant strains in a community and the profound changes in the pattern of infectious diseases.

In Korea, there are some remote villages where no clinics and drug stores are available and the residents in those areas are assumed to have fewer chances to contact with antimicrobial agents.

In the present study, the differences in susceptibilities to 14 antimicrobial agents between the isolates from rural areas (R) and Seoul National University Hospital (SNUH, H) were studied.

The isolates and their numbers were *Staphylococcus aureus* (R;55, H;68), Enterococci (R;28, H;30), *Escherichia coli* (R;40, H;40), *Enterobacter aerogenes* (R;25, H;21) and *Klebsiella pneumoniae* (R;58, H;67).

Minimal inhibitory concentrations (MIC's) of penicillin, ampicillin, carbenicillin, cephalexin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, gentamicin, kanamycin, streptomycin, erythromycin,

---

본 研究는 CMB grant No. 74-332-9-5의 보조로 이루어 졌음

troleandomycin and co-trimoxazole were determined by agar dilution method.

I. Comparison of MIC's and resistant strain proportions between isolates from SNUH and rural areas. MIC's and/or resistant strain proportions of the isolates from SNUH were significantly higher than those of the isolates from rural areas in the cases of

1. *S. aureus* to doxycycline, streptomycin and kanamycin.
2. *E. coli* to penicillin, ampicillin, carbenicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, streptomycin, kanamycin, erythromycin and co-trimoxazole.
3. *E. aerogenes* to carbenicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, streptomycin, kanamycin, gentamicin and co-trimoxazole.
4. *K. pneumoniae* to penicillin, ampicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, streptomycin, kanamycin, gentamicin and co-trimoxazole.

However, the mean MIC and resistant strain proportion of *S. aureus* to tetracycline were higher in isolates from rural areas than in those from SNUH and Enterococci showed no differences in susceptibilities to the antimicrobial agents between isolates from rural areas and from SNUH.

Therefore, in general, differences in susceptibility to these antimicrobial agents between the isolates from rural areas and SNUH were remarkably greater and broader in gram negative enteric bacteria.

## II. Multiple drug resistance pattern.

Patterns and incidences of multiple drug resistance were studied with penicillin, ampicillin, tetracycline, cephalixin, gentamicin, streptomycin, kanamycin and co-trimoxazole in Enterococci, *E. coli*, *E. aerogenes* and *K. pneumoniae*.

There appeared significant differences in the incidence of multiply drug-resistant strains and multiple drug resistance patterns between the isolates from SNUH and rural areas in Enterococci, *E. coli*, *E. aerogenes* and *K. pneumoniae*.

However, there was no difference in the incidence of multiply drug-resistant strains between isolates of *S. aureus* from SNUH and rural areas but the pattern of multiple resistance of the SNUH strains of *S. aureus* was diverse, while that of the rural strains was predominantly confined to penicillin-tetracycline combination.

The incidence of multiply drug-resistant strains and diversity of their patterns were the highest in *E. coli* strains isolated from SNUH and there were no multiply drug resistant strains in Enterococci and *K. pneumoniae* strains isolated from rural areas.

The number of drug-resistance determinants was also different between the isolates from rural areas and SNUH.

Most of the multiply drug-resistant strains of *E. coli*, *E. aerogenes* and *K. pneumoniae* isolated from SNUH were resistant to more than 3 kinds of antimicrobial agents, most frequently to ampicillin, tetracycline and streptomycin, while multiply drug-resistant strains from rural areas were resistant to 2 kinds of antimicrobial agents among ampicillin, tetracycline and streptomycin.

With drug-resistant *E. coli* strains, resistance to tetracycline which was used most widely since 1951 was most frequently involved as a part of multiple drug-resistance, followed by resistance to ampicillin and streptomycin. This strongly suggests that emergence of drug-resistant strains in a community is directly dependent on the selective pressure exerted by the antimicrobial agent used.

## III. Cross resistance.

Cross resistance of bacteria was studied among tetracycline, penicillin, aminoglycoside and macrolide derivatives by analyzing correlation coefficients of susceptibilities using the least square method.

In this study, there were high correlations among the susceptibilities to related derivatives.

It appears that the relatively low correlations in susceptibilities present in some cases are due to intrinsic resistance of *E. aerogenes* to penicillin, Enterococci to aminoglycoside and *E. coli*, *E. aerogenes* and *K. pneumoniae* to macrolide derivatives.

## 緒 論

細菌에 의한 感染性 疾患을 解決한 抗菌劑 治療法은 疾病과의 鬪爭史에서 今世紀 醫學界가 얻어낸 最大 業績中의 하나이다.<sup>1-5)</sup> 그러나 그동안 治療醫學을 비롯한 關聯 産業分野에서의 廣範圍한 抗菌劑의 使用이 耐性菌의 出現 頻度를 크게 增加시켰을 뿐 아니라<sup>1-3, 2-5 19, 20)</sup> 全般的인 醫學 發展은 感染에 對한 一般的인 抵抗力이 低下된 患者를 增加시켰고<sup>6)</sup> 따라서 病原性 細菌에 의해서 뿐만 아니라 人體內 正常 棲息菌에 該當하는 病院內 常在菌에 의한 重症 感染性 疾患이 增加하고 있어<sup>7)</sup> 現代醫學界는 感染性疾患에 대해 아직도 解決해야 할 많은 課題를 지니고 있다.

한 集團內에 存在하는 細菌叢中 耐性菌의 出現은 이들 耐性菌自體에 의한 感染에 대한 治療뿐 아니라, 특히 腸內細菌의 境遇에 있어서는 耐性 保有菌이 同一菌種에는 勿論 異種의 病原性菌에도 耐性因子를 傳達하여 全般的인 細菌感染의 治療를 어렵게 하므로서<sup>8, 9)</sup> 公衆保健學上의 重大한 問題로 指摘되어 왔으며 끊임 없이 抗菌劑 開發을 強要하는 惡循環의 根源이 되어 왔다.

抗菌劑 導入以後 國內<sup>10-17)</sup> 및 國外<sup>18-20, 53-54)</sup>의 病院에서 分離되는 細菌을 對象으로 한 研究 結果, 各種 抗菌劑에 대한 耐性菌이 增加하고 있다는 報告와 各 病院內의 耐性菌의 頻度는 病院이 位置한 地域에 따라 差異가 있고<sup>18)</sup> 이 差異는 所屬地域社會集團에 存在하는 細菌叢中 抗菌劑에 의한 感受性菌의 選擇의 淘汰에 起因하는 것으로 推定된다.

그러나 國內外의 報告는 病院에서 分離되는 菌株의 抗菌劑 耐性實態에 局限되어 있고 病院地域外에서 分離되는 細菌叢의 抗菌劑耐性 實態에 관한 報告는 없는 實情이다. 따라서 本 研究에서는 우리나라 細菌叢의 耐性을 把握하기 爲하여 醫療惠澤이 적음으로 因하여 抗菌劑에 露出이 가장 적었을 것으로 생각되는 無醫村 住民으로부터 分離된 細菌의 抗菌劑 感受性を 測定하여 病院에서 分離되는 同一 菌種의 感受성과 比較·檢討함으로써 그동안 抗菌劑使用이 細菌 生態界에 미친 影響을 調査할 目的으로 여러 無醫村 및 病院에서 分離한 總 432株를 對象으로 14種의 抗菌劑에 對한 感受성을 最低發育阻止濃度 測定法으로 檢査하여 얻어진

성적을 報告 한다.

## 材料 및 方法

### 1. 菌種

本 研究에 使用한 菌種은 *S. aureus*, Enterococci, *E. coli*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*等 總 5種으로서 1975년부터 1976年 사이에 收集하였으며 *S. aureus*는 咽喉 塗末에서, Enterococci, *E. coli*, *E. aerogenes* 및 *K. pneumoniae*는 大便에서 各各 分離하였다.

病院菌株는 서울大學病院 入院 患者에서 分離하였으며 無醫村菌株는 江原道 元山郡과 高陽郡, 京畿道 華城郡과 포천郡, 慶尙南道 晉陽郡의 無醫村 住民에서 分離하였다. 各 菌種의 分離 및 同定은 Edwards & Ewing<sup>21)</sup>, Buchanon & Gibbons<sup>22)</sup>, Wilson & Miles<sup>1-3, 4, 5)</sup> 및 Lenntte<sup>23)</sup>들이 推薦하는 方法을 따랐으며, 同定된 菌株는攝氏 零下 50度에 冷凍 保存하여 使用하였다. 檢査한 總菌株數는 432株로 各 菌株數는 表 1에 表示한 바와 같다.

Table 1. Microorganisms used

	SNUH strains	Rural strains
<i>Staphylococcus aureus</i>	68	55
Enterococci	30	28
<i>Escherichia coli</i>	40	40
<i>Enterobacter aerogenes</i>	21	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	67	58
Total	226	206

SNUH strains were isolated from patients admitted at Seoul National University Hospital and rural strains from residents of doctorless areas of Kang-Won, Kyung-Ki and Kyung-Nam provinces.

### 2. 抗菌劑 및 感受性 測定

感受性 測定에 使用한 抗菌劑는 韓國에서 現在 使用되고 있는 總 14種으로서 penicillin(略 PC, Lot No : 2FO31-33EA), carbenicillin(略 CC, Lot No : 196191-36EA), tetracycline(略 TC, Lot No : 2K030-71EA), oxytetracycline(略 OC, Lot No : 5HO50-53ACS), doxycyline(略 DC, Lot No : 00368-50EA), streptom-

ycin(略 SM, Lot No : 3CO80-41EA), troleandomycin(略 TR, Lot No : 07305-41EA)은 各各 美國 Pfizer會社의 標準粉末을, ampicillin(略 AM, Lot No : 0273-G), cephalixin(略 CX, Lot No : 0871-F), minocycline(略 MC, Lot No : 0874-F), gentamicin(略 GM, Lot No : 475-G-1), kanamycin(略 Lot No : 0172-F-4)은 各各 U. S. P. C의 標準粉末을, erythromycin(EM)은 Abbott會社의 標準粉末을, trimethoprim과 sulfamethoxazole은 鍾根堂株式會社의 標準粉末을 使用하였다. 抗菌劑 溶液은 標準粉末을 適當한 溶媒에 녹여 1, 2 80mcg/ml(penicillin은 unit/ml)이 되도록 만들었고 co-trimoxazole(CT)은 trimethoprim과 sulfamethoxazole을 1 : 20比率로 섞어 兩者의 合의 最終濃도가 1, 280mcg/ml이 되도록 만들었으며 各 抗菌劑 溶液은 攝氏 零下 50度 冷凍機에 保管하여 使用하였다. 細菌의 抗菌劑에 對한 感受性 測定은 Müller-Hinton培地(DIFCO)를 使用하여 寒天平板稀釋法<sup>24)</sup>으로 測定하였으며 測定培地の 抗菌劑 最終 濃度는 128mcg/ml부터 0, 125mcg/ml까지 2倍 階段 稀釋한 範圍였으며 製作된 培地는 攝氏 4度에 保管하여 製造 3日 以內에 使用하였다.

接種菌量은 Brain Heart Infusion Broth(DIFCO)에서 20時間 세번 繼代 培養한 菌液을 Bausch & Lomb Spectronic 20 分光光度計로 波長 590nm에서 OD 0.06이 되도록 0.85%生理食鹽水로 稀釋하여 內徑 1.5mm의 白金耳로 한 白金耳씩 接種하였다.

最低發育阻止濃度の 判讀은 被檢菌株를 檢査할 培地에 십어 攝氏 37度에서 20時間 培養한 다음 肉眼으로 보아서 菌發育이 完全히 抑制된 培地の 抗菌劑 濃度中 最少의 抗菌劑 濃度를 最低發育阻止濃度로 定하였고 測定範圍中 最高濃度인 128mcg/ml(penicillin은 unit/ml)에서도 發育한 菌株의 最低發育阻止濃度는 256mcg/ml로 取扱하였고 最低濃度인 0, 125mcg/ml에서도 發育이 抑制된 菌株의 最低發育阻止濃度는 0, 125mcg/ml로 看做하였다.

病院菌株와 無醫村菌株의 最低發育阻止濃度(MIC)의 分布의 比較는 最低發育阻止濃度를  $\log_2(\text{MIC}+3)$ 式에 넣어 代數値로 換算한 다음 幾何平均과 그 標準偏差를 求하여 student-t test로 有意性을 檢定하였고 耐性菌株의 判定은 表 2에 表示한 바와 같이, penicillin, ampicillin, carbenicillin, cephalixin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, kanamycin, gentamicin, streptomycin 및 erythromycin은 美國 FDA가 推薦한 基準에 따랐고<sup>25, 26)</sup> co-trimoxazole은 美國 National Committee for Clinical Laboratory Standards의

推薦을 따랐다.<sup>27)</sup> Troleandomycin은 暫定的으로 最低發育阻止濃도가 16 mcg/ml 以上の 菌株를 耐性으로 判定하였으며 *S. aureus*의 penicillin에 對한 耐性判斷은 2 mcg/ml 以上の 最低發育阻止濃度를 基準<sup>23)</sup>으로 하였다. 病院菌株와 無醫村菌株에서의 耐性菌株 出現率間의 差異는 百分率 比較法으로 有意性을 檢定하였다.

Table 2. Criteria of resistant strains expressed by MIC(mcg/ml)

Antimicrobials	Resistant
Penicillin	≥ 32
Ampicillin	≥ 32
Carbenillin	≥ 32
Cephalexin	≥ 32
Tetracycline	≥ 12
Oxytetracycline	≥ 12
Doxycycline	≥ 12
Minocycline	≥ 12
Kanamycin	≥ 25
Gentamicin	≥ 6
Streptomycin	≥ 15
Erythromycin	≥ 8
Co-trimoxazole	≥ 200

Interpretations for antibiotics are from those presently recommended by the FDA. (U. S. A. 1972, 1973). Those for chemotherapeutics are from the National Committee for Clinical Laboratory Standards tentative recommendation (U. S. A. 1973).

## 實驗結果

### 1. 最低發育阻止濃度の 分布

*S. aureus*, Enterococci, *E. coli*, *E. aerogenes* 및 *K. pneumoniae*의 病院菌株 및 無醫村菌株에 對하여 調査한 penicillin外 13種의 抗菌劑에 對한 最低發育阻止濃度の 分布는 表 3과 같다. 이 가운데에서 各 抗菌劑別로 病院菌株와 無醫村菌株間 感受性의 差異에 對해 考察해보면, penicillin과 ampicillin에 對하여 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에서, carbenicillin에 對하여 *E. coli*에서 tetracycline, oxytetracycline 및 doxycycline에 對하여 *E. coli*, *E. aerogenes* 및 *K. pneumoniae*에서, minocycline에 對하여 *E. coli*, *E. aerogenes*에서, kanamycin 및 streptomycin에 對하여 *S. aureus*, *E. coli*, *E. aerogenes*와 *K. pneumoniae*에서, erythromycin에 對하여 *E. coli*에서 co-trimoxazole에 對하여 *E.*

Table 3, Comparison of minimal inhibitory concentration.

Antimicrobials	<i>Staphylococcus aureus</i>		Enterococci	
	Rural	SNUH	Rural	SNUH
Penicillin	2.22±1.62**	2.18±1.71	4.25±1.60	4.33±1.47
Ampicillin	2.58±1.46	2.69±1.87	2.89±1.13	2.43±1.50
Carbenicillin	6.71±1.05	6.57±1.47	9.82±1.33	9.80±1.49
Cephalexin	4.60±1.10	4.44±1.38	10.11±0.79	9.60±0.81
Tetracycline	6.87±3.20*	4.51±3.02	3.04±2.73	4.40±3.55
Oxtetracycline	8.00±3.21	7.53±3.58	3.07±2.73	4.43±3.49
Doxycycline	4.24±1.76	3.84±2.17	1.68±2.57	2.70±3.01
Minocycline	1.91±0.70	2.06±1.86	2.39±2.53	3.53±2.62
Kanamycin	3.22±0.90*	3.88±1.62	9.68±0.67	9.37±0.96
Streptomycin	4.58±1.47*	5.68±2.48	9.07±0.86	8.97±1.35
Gentamicin	1.73±1.66	1.51±1.26	7.36±0.78	7.37±0.61
Erythromycin	1.49±1.88	2.09±2.98	2.11±1.45	3.03±3.06
Troleandomycin	4.98±1.02	4.87±2.00	4.46±0.58	5.07±2.15
Co-trimoxazole	2.84±0.96	2.46±1.30	3.07±2.98	3.06±2.91

  

Antimicrobials	<i>Escherichia coli</i>		<i>Enterobacter aerogenes</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	Rural	Snuh	Rural	Snuh	Rural	Snuh
Penicillin	7.60±0.87*	9.85±1.80	9.1±1.74	10.0±1.35	8.33±0.94*	8.85±1.41
Ampicillin	5.10±1.59*	8.48±2.98	7.9±2.34	8.8±2.89	6.60±0.98*	7.81±1.93
Carbenicillin	6.73±1.02*	9.23±2.15	8.4±2.17	8.9±2.51	9.98±1.04	10.25±1.34
Cephalexin	5.80±1.06	5.75±0.99	7.4±2.39	7.1±2.21	5.09±0.43	5.12±0.59
Tetracycline	5.20±1.23*	8.88±3.12	5.0±1.31*	7.8±2.86	4.67±0.63*	6.09±2.58
Oxtetracycline	5.28±2.21*	9.10±3.35	4.8±1.44*	7.1±3.50	4.22±0.62*	5.72±2.87
Doxycycline	4.98±1.77*	8.13±2.86	4.7±1.01*	6.1±2.51	4.53±0.72*	5.21±2.22
Minocycline	4.10±1.34*	6.15±1.65	5.0±0.77*	6.3±1.70	6.00±0.70	6.00±0.91
Kanamycin	4.83±0.54*	6.20±2.78	4.3±0.47*	6.9±3.40	4.09±0.34*	5.19±2.59
Streptomycin	5.70±1.25*	7.98±2.19	5.5±1.70*	7.4±3.12	4.21±0.48*	5.58±2.38
Gentamicin	2.98±0.42	3.20±0.93	3.3±0.93	3.8±3.13	3.12±0.67	3.12±1.45
Erythromycin	9.15±0.69*	9.28±0.74	10.2±0.73	9.9±1.61	10.00±0.26	10.03±0.52
Troleandomycin	11	11	11	11	11	11
Co-trimoxazole	2.25±0.73*	3.83±1.86	2.9±0.58*	3.6±0.85	2.84±0.58*	3.57±1.12

\* : Significant at P-value<0.05

\*\* : Geometric mean±standard deviation of MIC's which have been expressed as "log<sub>2</sub>MIC+3" (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 2, 4, 8, 7, 8, 9, 10 and 11 in this scale are 0, 125, 0.25, 0.5, 1, 16, 32, 65, 128 and 256 mcg/ml in arithmetical scale)

*coli*, *E. aerogenes*와 *K. pneumoniae*에서 病院菌株가 無醫村菌株보다 높은 最低發育阻止濃度の 分布를 나타내었고, tetracycline에 對한 *S. aureus*의 最低發育阻止濃度の 分布는 無醫村菌株에서 더높게 나타났다.

Cephalexin, gentamicin 및 troleandomycin에 對하여는 病院菌株와 無醫村菌株間의 最低發育阻止濃度の 分布差異가 없었고, 나머지 抗菌劑에 對하여는 한 菌種(erythromycin에 對해 *E. coli*)乃至 4菌種(tetrac-

ycline, kanamycin과 streptomycin에 對해 *S. aureus*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*에서 病院菌株와 無醫村菌株間에 最低發育阻止濃度の 分布上の 差異를 나타냈다.

各 菌株別로 13種의 抗菌劑에 對한 最低發育阻止濃度の 分布上の 差異를 보면 *S. aureus*는 kanamycin과 streptomycin에, *E. coli*는 penicillin, ampicillin, carbenicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, kanamycin, streptomycin, erythromycin 및 co-trimoxazole等 11種에, *E. aerogenes*는 tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline,

streptomycin, kanamycin 및 cotrimoxazole等의 7種에, *K. pneumoniae*는 penicillin, ampicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, streptomycin, kanamycin 및 co-trimoxazole의 8種의 抗菌劑에, 對하여 病院菌株가 無醫村菌株보다 높은 最低發育阻止濃度の 分布를 나타내고 *S. aureus*의 경우 tetracycline에 對해서는 無醫村菌株가 病院菌株보다 높은 最低發育阻止濃度の 分布를 나타내고 있었으며, Enterococci의 境遇 病院菌株와 無醫村菌株사이에 最低發育阻止濃度の 分布差를 보인 抗菌劑가 없었다.

Table 4. Incidence of drug resistant strains

Antimicrobials	<i>Staphylococcus aureus</i>		Enterococci		<i>E. coli</i>		<i>E. aerogenes</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	SNUH (%)	Rural (%)	SNUH (%)	Rural (%)	SNUH (%)	Rural (%)	SNUH (%)	Rural (%)	SNUH (%)	Rural (%)
Penicillin	17.5	27.0	6.7	3.6	82.5*	50.0	66.7	44.0	53.7	44.8
Ampicillin	27.9	30.9	0	0	60.0	5.0	47.6	32.0	44.8*	22.4
Carbenicillin	13.5	5.5	90.0	92.9	65.0*	7.5	57.1*	32.0	94.0	98.3
Cephalexin	2.9	3.6	100	96.4	7.5	2.5	14.3	16.0	1.5	1.7
Tetracycline	25.0*	61.8	26.7	10.7	70.0*	12.5	42.9*	4.0	22.4*	3.4
Oxytetracycline	70.6	76.4	26.7	10.7	72.5*	12.5	42.9*	4.0	23.9*	1.7
Doxycycline	13.2*	0	26.7	10.7	67.5*	12.5	28.6*	0	20.9*	1.7
Minocycline	1.5	0	20.0	10.7	55.0*	7.5	4.8	0	46.3*	29.3
Gentamicin	1.5	1.8	100	96.4	5.0	0	23.8*	0	7.5*	0
Kanamycin	4.4	1.8	100	93.3	25.0*	0	33.3*	0	16.4*	0
Streptomycin	27.9*	7.3	100	100	70.0*	10.0	52.4*	12.0	22.4*	0
Erythromycin	14.7	3.6	10.0	0	100	100	100	100	100	100
Troleandomycin	8.8	5.5	10.0	0	100	100	100	100	100	100
Co-trimoxazole	0	0	6.7	10.2	2.5	0	0	0	0	0

\* : Significant at  $P$ -value < 0.05

## 2. 耐性菌株의 分布

*S. aureus*, Enterococci, *E. coli*, *E. aerogenes*, 및 *K. pneumoniae*에 對하여 penicillin外 13種 抗菌劑의 最低發育阻止濃도로 無醫村 菌株와 病院菌株의 耐性菌株 出現率을 分析하였다. (表 4).

여기에서도 病院菌株와 無醫村菌株間에 各 抗菌劑別로 耐性菌株의 出現率에 差異가 있었던 菌種을 보면 penicillin에 對하여는 *E. coli*, ampicillin에 對하여는 *E. coli*와 *K. pneumoniae*, carbenicillin에 對하여는 *E. coli*와 *E. aerogenes*, tetracycline 및 oxytetracycline에 對하여는 *E. coli*, *E. aerogenes* 및 *K. pneumoniae*, doxycycline에 對하여는 *S. aureus*, *E. coli*

*E. aerogenes*와 *K. pneumoniae*, minocycline에 對하여는 *E. coli*와 *K. pneumoniae*, gentamicin에 對하여는 *E. coli*와 *K. pneumoniae*, kanamycin에 對하여는 *E. coli*, *E. aerogenes*와 *K. pneumoniae*, streptomycin에 對하여는 *S. aureus*, *E. coli*, *E. aerogenes*와 *K. pneumoniae*等에서 病院菌株가 無醫村菌株보다 耐性菌株의 出現率이 더 높았으며 tetracycline에 對한 *S. aureus*의 耐性菌株 出現率은 無醫村菌株가 더 높았다. Cephalexin, erythromycin, troleandomycin 및 co-trimoxazole에 對하여는 病院菌株와 無醫村菌株間에 耐性菌의 出現率에 差異를 보인 菌種이 없었다. 菌株別로 病院菌株와 無醫村菌株間의 各 抗菌劑에 對

한 耐性菌株出現率을 比較해 보면, *S. aureus*는 doxycycline과 streptomycin, *E. coli*는 penicillin, ampicillin, carbenicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, kanamycin 및 streptomycin 등의 9種, *E. aerogenes*는 carbenicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, gentamicin, kanamycin 및 streptomycin 등의 7種, *K. pneumoniae*는 ampicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, gentamicin, kanamycin 및 streptomycin 등의 8種의 抗菌劑에 對한 耐性菌株 出現率이 無醫村菌株보다 病院菌株에서 더 높았으며 *S. aureus*에서 tetracycline에 對한 耐性菌株 出現率은 病院菌株보다 無醫村菌株가 높았고 Enterococci에 있어서는 病院菌株와 無醫村菌株間에 耐性菌株 出現率의 差異가 나타난 抗菌劑는 없었다.

各 菌種에 있어서 病院菌株와 無醫村菌株間에 最低發育阻止濃度の 分布差 및 耐性菌株 出現率差를 通하여 *S. aureus*, Enterococci, *E. coli*, *E. aerogenes* 및 *K. pneumoniae*의 抗菌劑 感受性を 綜合的으로 比較 檢討하면, *S. aureus*은 doxycycline, kanamycin 및 streptomycin에 *E. coli*는 penicillin, ampicillin, carbenicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, kanamycin, streptomycin, erythromycin 및 co-trimoxazole 등 11種에, *E. aerogenes*는 carbenicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, gentamicin, streptomycin, kanamycin 및 co-trimoxazole 등 9種에, *K. pneumoniae*는 penicillin, ampicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, gentamicin, streptomycin, kanamycin과 co-trimoxazole 등 10種의 抗菌劑에 對하여 病院菌株가 無醫村菌株보다 낮은 感受性を 나타내었고, *S. aureus*의 경우 tetracycline에 대하여 無醫村菌株가 病院菌株보다 낮은 感受性を 보였다.

Enterococci는 病院菌株와 無醫村菌株間에 抗菌劑 感受性の 差異가 없었다.

最低發育阻止濃度の 分布差와 耐性菌 出現率差를 通한 病院菌株와 無醫村菌株間의 抗菌劑 感受性 樣相이 비슷하였다. 그러나 相異한 點으로는 우선 두 比較 菌株群 사이에 最低發育阻止濃度の 分布差異는 있었지만 耐性菌 出現率差異가 없었던 境遇로는 *S. aureus*에 對한 kanamycin, *E. coli*에 對한 erythromycin과 co-trimoxazole, *E. aerogenes*에 對한 minocycline과 co-trimoxazole, *K. pneumoniae*에 對한 penicillin과 co-trimoxazole이었고 病院菌株와 無醫村菌株 사이에 最低發育阻止濃度の 分布差는 없었으나 耐性菌 出現率差

가 있었던 것은 *S. aureus*에 對한 doxycycline, *E. aerogenes*에 對한 carbenicillin과 gentamicin, *K. pneumoniae*에 對한 minocycline과 gentamicin이었다. 한편 *E. coli*에 對한 erythromycin, *E. aerogenes*에 對한 carbenicillin과 minocycline, *K. pneumoniae*에 對한 penicillin과 minocycline의 境遇는 病院菌株 및 無醫村菌株가 共히 높은 最低發育阻止濃度を 이미 갖고 있는, 즉 本質的으로 낮은 程度의 耐性を 갖고 있는, 狀態에서의 高度 耐性 差異로 볼 수 있고, *S. aureus*에 對한 doxycycline과 kanamycin, *E. aerogenes* 및 *K. pneumoniae*에 對한 gentamicin, *E. coli*, *E. aerogenes* 및 *K. pneumoniae*에 對한 co-trimoxazole의 境遇는 最低發育阻止濃度の 分布가 높지 않으면서 病院菌株와 無醫村菌株間에 感受性の 差異를 보인 것으로서 이는 이들 抗菌劑에 對하여 耐性出現이 始作되고 있다는 證據로 여겨진다.

反對로 病院菌株와 無醫村菌株 사이에 最低發育阻止濃度の 分布差 및 耐性菌 出現率差가 同一한 成績을 보였던 境遇, 즉 *S. aureus*에 對한 streptomycin과 tetracycline, *E. coli*에 對한 penicillin, ampicillin, carbenicillin, tetracycline, oxytetracycline, minocycline, streptomycin, kanamycin 등의 9種, *E. aerogenes*에 對한 tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, streptomycin, kanamycin 등의 5種, *K. pneumoniae*에 對한 ampicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, streptomycin, kanamycin 등의 6種의 抗菌劑에 對해 상당한 水準의 耐성이 이미 成立되어 있음을 보여 주는 結果라 하겠다.

### 3. 多劑耐性

*S. aureus*, Enterococci, *E. coli*, *E. aerogenes* 및 *K. pneumoniae*의 病院 및 無醫村菌株中에서 두 種類 以上の 抗菌劑에 對하여 同時에 耐성을 갖고 있는 多劑性菌株의 出現率을 表 5-1, 5-2, 5-3에 表示하였다.

*S. aureus*(表 5-1)의 경우 病院菌株에서는 25%, 無醫村菌株에서는 18%로 兩者間의 總多劑耐性菌株의 出現率에는 差異가 없었으며 無醫村菌株中 多劑耐性菌株의 抗菌劑 組合는 penicillin과 tetracycline에 對한 耐성이 全體의 過半數를 차지하여 主宗을 이루고 있는 反面, 病院菌株中 多劑耐性菌株는 各種 抗菌劑의 多樣한 組合으로 分散되어 있다.

Enterococci. 病院菌株中 13.3%가 多耐性菌이었는데 tetracycline, erythromycin과 co-trimoxazole의 組合에 對해 耐성을 나타내었고 無醫村菌株中에는 多劑耐성이 없었다.

*E. coli*(表 5-3)의 病院菌株中 72.5%가 多樣한 各種

**Table 5-1. Multiple resistance pattern of *S. aureus***

Combination of antimicrobial agents	SNUH(%) Rural(%)	
PC, GM, KM, SM, CX	0	1.8
PC, TC, SM, EM,	1.4	0
TC, KM, SM 'EM,	1.4	0
KM, SM, GM, CX,	1.4	0
PC, SM, EM, CX,	1.4	0
PC, TC, SM,	2.8	0
PC, TC, EM,	0	1.8
PC, SM, EM,	1.4	0
PC, EM, CX,	0	1.8
PC, TC,	0	9.0
PC, SM,	2.8	0
PC, EM,	2.8	1.8
TC, SM,	2.8	1.8
TC, EM,	2.8	0
KM, SM,	1.4	0
SM, EM,	1.4	0
Total incidence of multiply resistant strains	25.0	18.0

抗菌劑의 組合에 대해 多劑耐性菌株이었다. 無醫村菌株中에는 10%가 多劑耐性菌株였고 ampicillin, streptomycin과 tetracycline 中 두 抗菌劑 組合에 對한 多劑耐性菌株 뿐이었다.

*E. aerogenes*(表 5-3)의 경우 病院菌株中의 42.8%

**Table 5-3. Multiple resistance patterns of *E. coli*, *E. aerogenes* and *K. pneumoniae***

Combination of antimicrobial agents	<i>E. coli</i>		<i>E. aerogenes</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	SNUH(%)	Rural(%)	SNUH(%)	Rural(%)	SNUH(%)	Rural(%)
AM, TC, SM, KM, GM	2.5	—	23.8	—	7.5	—
AM, TC, SM, KM	20	—	14.3	—	9.0	—
AM, TC, SM, CT	2.5	—	—	—	—	—
AM, TC, SM, CX	2.5	—	—	—	—	—
AM, TC, SM	25	—	—	—	3.0	—
AM, TC	5	—	—	—	—	—
AM, SM	—	2.5	—	—	1.5	—
TC, SM, CX	2.5	—	—	—	—	—
TC, SM, KM	2.5	—	—	—	—	—
TC, SM	7.5	7.5	—	4	1.5	—
GM, SM	2.5	—	—	—	—	—
KM, SM	—	—	4.8	—	—	—
Total incidence of multiply resistant strains	72.5	10.0	42.8	4	22.4	0

AM and TC were picked up as representatives of penicillin and tetracycline derivatives, respectively.

가 多劑耐性菌株였는데 大部分의 多劑耐性菌株가 ampicillin-tetracycline-streptomycin-kanamycin-gentamicin 과 ampicillin-tetracycline-streptomycin-kanamycin으로 構成된 組合에 對해 多劑耐性을 갖고 있었다. 이에 比하여 無醫村菌株는 4%가 多劑耐性菌株로서 tetracycline streptomycin 組合에 對한 多劑耐性 뿐이었다.

*K. pneumoniae*의 경우 病院菌株의 22.4%가 多劑耐性菌株였는데 多劑耐性을 보인 抗菌劑 組合은 *E. coli*의 病院菌株와 類似하게 多様な 各種 抗菌劑의 組合에 混여져 있으며 無醫村菌株에서는 多劑耐性菌株가 없었다.

*E. coli*, *E. aerogenes* 및 *K. pneumoniae*의 多劑耐性 樣相을 簡便化하기 위하여 表 5-3에 表示된 ampicillin과 tetracycline은 penicillin 및 tetracycline 類似製劑들 中에서 代表的인 것이므로 實際의 病院菌株中 *E. coli*, *E. aerogenes* 및 *K. pneumoniae*는 本實驗에서 使用된 14種의 抗菌劑에 對하여 廣範圍한 多劑耐性을 갖고 있다 하겠다.

**Table 5-2. Multiple resistance pattern of Enterococci**

Combination of antimicrobial agents	SNUH(%) Rural(%)	
TC, EM	6.7	0
TC, EM, CT	3.3	0
TC, CT	3.3	0
Total incidence of multiply resistant strains	13.3	0



#### 4. 交叉耐性

한 細菌이 어떤 抗菌劑에 對하여 일단 耐性を 獲得하게 되면 同一 系統의 다른 抗菌劑에 對한 感受성에 變化가 오는가를 調査하기 爲하여, 測定된 感受性 즉 最低發育阻止濃도를 代數值로 換算하고 最少自乘法을 利用하여, 本 實驗에 使用된 14種의 抗菌劑에서 tetracycline, penicillin, aminoglycoside 및 macrolide 類似製劑間의 抗菌劑 組合에 대한 感受性間에 相關係數를 求하여 交叉耐性を 檢討하였다.

Tetracycline 類似製劑의 抗菌劑間(表 6-1)에는 *S. aureus*, Enterococci, *E. coli*, *E. aerogenes*와 *K. pneumoniae*의 모든 菌種에서 높은 相關關係를 보였으며 penicillin 類似製劑內(表 6-2)서는 penicillin에 對하여 높은 最低發育阻止濃도를 보인, 즉 本質의으로 耐性菌인 *E. aerogenes* (表 3)을 除外한 *S. aureus*, Enterococci, *E. coli* 및 *K. pneumoniae*에서 높은 相關關係를 보였고 aminoglycoside 系統(表 6-3)에서도 本質的으로 耐성이 있는 Enterococci (表 3)을 除外한 *S. aureus*, *E. coli*, *E. aerogenes*와 *K. pneumoniae*에서 높은 相關關係를 보였으며 macrolide 類似製劑內에서도 (表 6-4) 本質的으로 耐성이 있는 *E. coli*, *E. aerogenes* 및 *K. pneumoniae* (表 3)를 除外한

*S. aureus*와 Enterococci에서 感受성에 있어 높은 相關關係를 보였다.

Table 6-3. Correlation coefficients of susceptibility among aminoglycoside derivatives

Microorganism	Combination of antibiotics		
	KM vs GM	KM vs SM	GM vs SM
<i>S. aureus</i>	0.46	0.56	0.26
Enterococci	0.09	0.21	0.51
<i>E. coli</i>	0.23	0.59	0.29
<i>E. aerogenes</i>	0.61	0.72	0.58
<i>K. pneumoniae</i>	0.51	0.84	0.49

Table 6-4. Correlation coefficients of susceptibility between macrolide derivatives

Microorganism	Drug combination	
	EM vs TR	
<i>S. aureus</i>		0.51
Enterococci		0.89

#### 考 察

1959年 抗菌劑에 對한 耐성이 細菌間에 傳達 된다는<sup>8,9)</sup> 事實이 밝혀진 以來 지난 20年間 細菌의 抗菌劑에 對한 耐性 問題는 集中的 研究의 對象이 되어 왔다<sup>31-34,42,45)</sup>. 抗菌劑에 對한 細菌耐성은 自然的 突然變異 및 耐性決定遺傳物質의 獲得에 依하여 成立되는 것으로<sup>1-5,31,32)</sup> 믿어지나 耐性決定遺傳物質의 根源의 出處가 어디인지는 밝혀지지 않았다<sup>29,30,32)</sup>.

그러나 耐성이 細菌間에 傳達되고 있음으로 미루어 새로운 抗菌劑 導入 當時 1% 未滿의 少數 耐性菌株가 本來부터 갖고 있던<sup>31,33,59)</sup> 抗菌劑 分解 및 無力化 酵素를 만들 수 있는, 染色體 遺傳物質이 既存 細菌에서 原始 bacteriophage로 進化中에 있다고 理解되는 plasmid의 轉位機轉으로 再組合되어 나타나는 現象으로 耐性決定遺傳物質의 本態가 說明되고 있다<sup>32)</sup>.

그리고 이 過程은 抗菌劑의 選擇의 淘汰壓力에 依하여 抗菌劑耐性 plasmid를 保有한 細菌이 生存惠澤을 받음으로써 plasmid 自體가 增殖되고 擴大된다고 解釋된다.<sup>8,68,69)</sup>

本實驗에 利用된 菌種들이 갖고 있는 plasmid와 耐性決定基 및 그 增幅機轉에 關하여 알려진 사실과 本實驗에서 얻어진 成績을 比較 考察해 보면 *S. aureus*에서는 penicillin, erythromycin, tetracycline, chloramp

Table 6-1. Correlation coefficients of susceptibility among tetracycline derivatives

Microorganism	Combination of antibiotics					
	TC vs OC	TC vs DC	TC vs MC	OC vs DC	OC vs MC	DC vs MC
	<i>S. aureus</i>	0.79	0.82	0.64	0.92	0.48
Enterococci	0.98	0.97	0.88	0.96	0.87	0.86
<i>E. coli</i>	0.97	0.97	0.91	0.95	0.88	0.90
<i>E. aerogenes</i>	0.97	0.88	0.82	0.91	0.76	0.80
<i>K. pneumoniae</i>	0.94	0.89	0.57	0.87	0.57	0.65

Table 6-2. Correlation coefficients of susceptibility among penicillin derivatives

Microorganism	Combination of antibiotics					
	PC vs AM	PC vs CC	AM vs CC	PC vs CX	AM vs CX	CC vs CX
	<i>S. aureus</i>	0.70	0.56	0.73	0.39	0.53
Enterococci	0.89	0.76	0.76	0.75	0.83	0.76
<i>E. coli</i>	0.96	0.92	0.93	0.35	0.24	0.12
<i>E. aerogenes</i>	0.51-0.06	0.24	0.67	0.43-0.28		
<i>K. pneumoniae</i>	0.78	0.30	0.56	0.25	0.15-0.15	

henicol, kanamycin에 대한 耐性이 plasmid에 依하여 決定되며<sup>33, 36-52, 55</sup>. 한 plasmid는 두 抗菌劑 以下の 耐性決定基를 가질 수 있는데 그 以上の 多劑耐性은 同一細菌內에 다른 plasmid의 共存으로 說明될 수 있고 이는 phage 媒介 形質導入으로 可能하다. 그러나 phage 自體가 宿主에 對하여 좁은 範圍의 菌株 特異性을 갖고 感染하며 phage感染이 成立되더라도 plasmid 들끼리 侵入口 排除(entry exclusion) 및 相互間의 兩立性(compatibility) 現象<sup>33, 51, 55</sup> 등으로 同一 細菌內에 存在할 수 있는 plasmid의 數는 制限되어 있다. 그런데 本實驗의 成績中 *S. aureus*(表 5-1)가 腸內細菌(表 5-3)과 다른 點, 즉 病院菌株과 無醫村菌株 사이에 總耐性菌 出現率에 差異가 없으며 病院菌株에서 多劑耐性이 어느 特定 組合에 局限되어 있지 않고 多様な 組合으로 흩어져 있는 樣相을 보인 것은 *S. aureus*에 同時共存할 수 있는 plasmid의 數가 制限되어 있다는 事實과 一致하는 成績이었다. 한편 *S. aureus*中 無醫村菌株에서 tetracycline에 對한 耐性이 높은 것은 우리나라 無醫村 現實에 따른 濫用으로 tetracycline耐性 plasmid의 增幅이 있었던 것으로 推測된다. 그리고 本菌種에서 penicillin에 對한 耐性菌 出現頻도가 國內의 다른 報告者<sup>10-15</sup>들 것보다 낮은 것(表 4)은 그들이 penicillin에 對한 耐性菌의 規定을 本實驗에서 잡은 基準值(表 2)와 달리 Ericsson의 0.1 unit/ml에 따른 것 과 測定方法의 差異에 依한 것으로 推測된다.

Enterococci의 penicillin, cephalixin에 對한 耐性과 aminoglycoside에 對한 낮은 耐性은 本質的 耐性이며(表 3, 4) erythromycin, tetracycline, chloramphenicol에 對한 耐性과 aminoglycoside에 對해 높은 耐性은 獲得될 수 있는 耐性이고<sup>56, 58</sup> 이 獲得耐性은 plasmid에 依하여 決定되고 菌間傳達は 形質轉換 및 接合에 依하여 일어난다. Enterococci는 無醫村菌株에서는 多劑耐性獲得菌株가 없음에 反하여 病院內에서 多劑耐性菌株가 存在함(13.3%)은 病院內에서의 抗菌劑의 選擇의 淘汰壓力의 影響을 받은 것이라고 하겠다. 또한 本菌種에 關한 成績中(表 4) penicillin에 對한 耐性 基準를 32mcg/ml 以上으로 잡을 때(表 2) 耐性菌이 많지 않았음(6.7% 對 3.6%, 表 4)은 本菌種感染 治療에 aminoglycoside와 並用함의<sup>57</sup> 妥當한 根據가 될 것으로 생각된다. 國內의 이 菌에 關한 報告에서<sup>10-12</sup> penicillin에 對해 높은 耐性을 보인것은 *S. aureus*에서와 같이 測定方法 및 耐性判定의 基準이 달라서인 것으로 믿어진다.<sup>56</sup>

*E. coli*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*등에 있어서의 抗菌劑 耐性은 chloramphenicol, tetracycline,

streptomycin, ampicillin, kanamycin, gentamicin, co-trimoxazole을 비롯한 現在臨床에서 使用되고 있는 거의 모든 抗菌劑에 對한 耐性이 plasmid에 依하여 決定되고 있음<sup>8, 9, 45, 69, 60-63</sup>이 알려져 있다. 그리고 *S. aureus*의 境遇와는 달리 獲得된 多數의 耐性決定基가 큰 plasmid에 再組合될 수 있고<sup>31, 45</sup>, 接合 및 bacteriophage 媒介形質導入 機轉으로 全體의 多劑耐性이 한 單位로 그것도 試驗管內에서는 높은 頻度로 同一 菌種에 傳達되며 同一 菌種間뿐 아니라 Enterobacteriaceae 內의 異種間에도 傳達이 可能하여<sup>7, 800-63</sup> 非病院性菌이 保有하던 多劑耐性 plasmid가 病原性菌에 傳達된다고 밝혀져 있다. 이 事實은 生驗 實驗에서 投與된 耐性因子 保有菌이 正常 腸內 棲息菌에 耐性을 傳達하였다는 報告<sup>68-69</sup> 및 成長促進物質로서 抗菌劑를 包含한 飼料로 飼育한 結果로서 家畜에서 發生한 腸內 耐性菌의 耐性因子가 사람의 *E. coli*에 傳達可能 하였다는 報告 등으로 確認되어<sup>64-67</sup> 治療醫學 및 公衆保健學上的 重大한 事實로 指摘되어 왔다. 本菌種들에 關한 病院菌株의 成績은 다른 報告者<sup>7, 70, 71</sup>의 成績과 一致하며 調査한 全 抗菌劑에 對해 多劑耐性을 보여 주고 있다. 無醫村菌株는 ampicillin, tetracycline과 streptomycin에 對한 多劑耐性만을 보여 주었다. 이는 이들 세 抗菌劑중 ampicillin, tetracycline은 經口的으로 投與可能한 抗菌劑들이며, 그리고 streptomycin은 우리나라 抗結核 事業의 一環으로 多量 導入된 점을<sup>28</sup> 考慮하면 이 세 抗菌劑에 對한 耐性은 우리나라 無醫村에 이들 抗菌劑가 投入되었는 것을 反映한다 하겠다.

특히 tetracycline에 對하여는 無醫村에서 分離된 *S. aureus*도 높은 耐性을 보였는데 이는 地球가 tetracycline의 稀釋된 溶液이란 表現에 있어<sup>72</sup> 우리나라 無醫村이 例外가 아님을 보여준다 하겠다.

抗菌劑 耐性 plasmid의 喪失과 獲得은 細菌叢의 環境에 適應함에 있어서 柔軟性을 지닌다는 것을 示唆하며, 抗菌劑 耐性 plasmid는 一定한 水準에서 平衡을 維持하고 있다고 볼 수 있고 抗菌劑의 導入은 그 抗菌劑에 對한 耐性決定基를 獲得하여, 즉 特定 耐性 plasmid 保有菌株의 擴散을 誘導하고, 抗菌劑가 없는 狀態는 自然的 耐性 消失( $10^{-3}$ /cell generation)을 誘導한다고 하겠다.<sup>45</sup> 따라서 抗菌劑의 經濟的 使用의 方法은 細菌叢內의 耐性菌 出現率을 줄임으로써<sup>18</sup> 抗菌劑의 效能을 維持하는, 즉 現在로서는 細菌의 遺傳學的 機轉의 本質的인 性格으로부터 派生되는 抗菌劑 耐性 plasmid의 發生을 抑制하는데 있다는 觀點<sup>32</sup>에서 볼 때 本實驗 遂行에 使用된 菌收集時 導入된지 오래지 않았고 效果의 抗菌劑이던 co-trimoxazole<sup>35</sup> 및 genta-

micin에 대한 耐性이 腸內細菌에서 出現하고 있다는 成績은 現在 이들 抗菌劑가 菌內細菌의 重症 感染에 治療劑로 쓰이고 있음으로 바람직 하지 않은 現象이다

특히 *E. coli*, *E. aerogenes*와 *K. pneumoniae*의 病院菌株中 調査 對象의 많은 抗菌劑에 對하여 높은 單獨 및 多劑耐性을 갖고 있고 無醫村菌株에서도 ampicillin, tetracycline과 streptomycin에 對한 耐性 菌株의 存在는, 本實驗에서는 이들 耐性이 傳達되는 것은 證明하지 못하였으나 大部分의 耐性이 plasmid에 依하여 決定되고 있다는 事實<sup>8,9,45)</sup>을 감안하여 볼 때, 無醫村에서는 ampicillin, tetracycline과 streptomycin에 依하여, 病院內에서는 많은 抗菌劑에 依하여, 細菌叢은 選擇的 淘汰壓力를 받아 耐性菌의 相對的 增殖이 있다고 하겠다.

한 抗菌劑에 對하여 獲得된 耐性은 類似製劑에 對한 細菌의 感受性을 鈍化시킨다는 成績으로 보아 既存의 抗菌劑뿐 아니라 새로 開發된 抗菌劑의 効能을 保存하기 爲하여는 抗菌劑의 濫用을 避해야 할 것으로 判斷된다.

## 綜 合

1975년부터 1976年 사이에 分離된 無醫村地域의 菌株과 서울 大學病院에 來院한 患者에서 分離된 病院菌株을 對象으로 解放以後에 導入된 抗菌劑가 韓國에 存在하는 人體內 正常 咽喉 및 腸內棲息菌에 미친 蓄積된 影響의 斷面을 調査하고자 *S. aureus*, Enterococci, *E. coli*, *E. aerogenes*와 *K. pneumoniae*의 總 432株를 現在 韓國內에서 使用하고 있는 penicillin, ampicillin, carbenicillin, cephalixin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, streptomycin, kanamycin, gentamicin, erythromycin, troleandomycin과 co-trimoxazole의 14種 抗菌劑에 對한 感受性을 寒天平板稀釋法으로 測定하여 病院菌株과 無醫村菌株間의 感受性 差異, 單獨 및 多劑耐性菌의 出現과 交叉耐性을 分析하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

1. *E. coli*는 penicillin, ampicillin, carbenicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline streptomycin, kanamycin, erythromycin 및 co-trimoxazole의 11種에 對하여.

*E. aerogenes*는 carbenicillin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, streptomycin, kanamycin, gentamicin 및 co-trimoxazole의 9種에 對하여,

*K. pneumoniae*는 penicillin, ampicillin, tetracy-

line, oxytetracycline, doxycycline, minocycline, streptomycin, kanamycin, gentamicin 및 co-trimoxazole의 10種에 對하여,

*S. aureus*는 doxycycline, streptomycin, kanamycin의 3種에 對하여,

病院菌株가 無醫村菌株보다 높은 耐性을 보였으며 *S. aureus*의 tetracycline에 對한 耐性은 無醫村菌株에서 높았고 Enterococci의 抗菌劑 耐性은 病院菌株과 無醫村菌株間에 差異가 없었다.

2. 病院菌株과 無醫村菌株의 總多劑耐性 菌株의 出現率은 *S. aureus*는 25.0%對 18.0%, Enterococci는 13.0%對 0%, *E. coli*는 72.5%對 10%, *E. aerogenes*는 42.8%對 4%, *K. pneumoniae*는 22.4%對 0%로 *S. aureus*를 除外하고는 病院菌株에서 높은 多劑耐性을 보였다.

3. *E. coli*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*의 病院菌株는 3種 以上の 多樣한 抗菌劑 組合에 對한 多劑耐性 菌株가 많았으며 *E. coli*, *E. aerogenes*의 無醫村菌株는 tetracycline, streptomycin, ampicillin中 2種의 抗菌劑 組合에 對한 多劑耐性 菌株뿐 이었고 *S. aureus*의 病院菌株는 無醫村菌株에 比하여 多種의 抗菌劑 組合에 散在된 多劑耐性을 보였다.

4. Tetracycline, penicillin, aminoglycoside 및 macrolide 類似製劑間의 細菌 感受性에는 높은 相關關係가 있었다.

## References

1. Wilson, G.S. & Miles, A.A. : *Topley & Wilson's principles of bacteriology, virology & immunology*, 6th ed., 187(a), 376(b), 764(d), 839(e). 1976.
2. McCurdy, R.S. & Neter, E. : *Effect of penicillin and broad spectrum antibiotics on the emergence of Gram-negative bacillary flora in the upper respiratory tract of infant. Pediatrics* 9, 572, 1952.
3. Louria, D.B. & Kaminski, T. : *The effect of four antimicrobial drug regimens on a sputum superinfection in hospitalized patients. Am. Rev. Resp. Dis.* 85, 949, 1962.
4. Tillotson, J. R. & Finland, M. : *Bacterial colonization and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia. J. Infect. Dis.*

- 119, 597, 1969.
5. Mercer, H. D., Pocerull, D., Gaines, S., Wilson S. & Bennett, J.V. : *Characteristic of antimicrobial resistance of E.coli from animals : relationship to veterinary and management uses of antimicrobial agents. Appl. Microbiol.* 22, 700, 1971.
  6. Park, B.H. & Good, R.A. : *Bulwarks of the bodily defence in principles of modern immunobiology, published by Lea and Febiger* 267, 1974.
  7. Noriega, E.R., Leibowitz, R.E. Richmond, A.S., Rubinstein, E., Schaefer, S., Simberloff, M.S. & Rahel, J.J.Jr. : *Nosocomial infection caused by gentamicin-resistant, streptomycin sensitive Klebsiella. J. Infect. Dis.* 131, Suppl. 45, 1975.
  8. Watanabe, T. : *Infective heredity of multiple resistance in bacteria. Bacteriol. Rev.* 27, 87, 1963.
  9. Mitsuhashi, S. : *The R factors. J. Infect. Dis.* 119, 89, 1969.
  10. 朴承威 : 韓國人患者에서 分離된 病原性 細菌. 大韓感染學會誌 1, 33, 1969.
  11. 朴承威 : 韓國에서 分離된 病原性 細菌의 抗菌劑에 對한 感受性. 大韓微生物學會誌 5, 1, 1970.
  12. 朴承威 : 1969년에 分離된 病原性 細菌의 抗菌劑에 對한 感受性. 大韓醫學協會誌 13, 337, 1970.
  13. 張友鉉, 朴熙明, 金漢壽, 李承薰 : 感染性 患者의 臨床疫學的 研究. 現代醫學 10, 495, 1969.
  14. 張友鉉, 石鍾聲, 權炳世, 愼鏞雨, 李承薰 : 臨床各科 檢査物中 膿에서 分離된 細菌 菌種의 分布 感染樣相 및 抗菌劑 感受性에 關하여. 서울의대잡지 14, 41, 1973.
  15. 차창룡, 박혜경, 김동순, 조현숙, 이승훈 : 1971년도 감염성 질환의 임상학적 연구. 서울의대잡지 13, 45, 1972.
  16. 차창룡 : 임상검체에서 분리된 대장균에 관한 임상학적 고찰. 대한의학협회지 12, 1, 1975.
  17. 차창룡 : 최근 5년간 혈액검체에서 분리된 균종에 관한 고찰. 중앙의학 28, 641, 1975.
  18. O'Brien, T., Acar, J.F., Medeiros, A.A., Goldstein, F. & Kent, R.L. : *International comparison of prevalence of resistance of antibiotics. JAMA* 239, 1518, 1978.
  19. Jessen, O., Rosendal, K., Bürlow, P., Faber, V. & Eriksen, K.R. : *Changing staphylococci and staphylococcal infections : A ten-year study of bacteria and cases of bacteremia. New Engl. J. Med.* 281, 627, 1969.
  20. Rosendal, K., Jessen, O., Bentzon, M.W. & Bürlow, P. : *Antibiotic policy and spread of Staphylococcus aureus strains in Danish hospital, 1967-1974. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B.* 85, 143, 1977.
  21. Edwards, P.R. & Ewing, W.H. : *Identification of Enterobacteriaceae, 2nd ed. Burgess Publishing Co., Minnesota* 61(a), 207(b), 1962.
  22. Buchanan, R.E. & Gibbons, N.E. : *Bergey's manual of determinative bacteriology, 8th ed., Williams & Wilkins Co.,* 290(a), 483 (b), 504(c), 1974.
  23. Lennette, E.H., Spaulding, E.H. & Truant, J.P. : *Manual of clinical microbiology, 2nd ed., Am. Soc. Microbiol.,* 91(a), 96(b), 189(c), 421(d), 1974.
  24. Ericsson, H.M. & Sherris, J.C. : *Antibiotic sensitivity testing : Report of an international collaborative study. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B. Suppl. No.* 217, 64 (a), 77(b), 1971.
  25. Federal Register : *Rules & regulations, antibiotic susceptibility discs. Fed. Regist.* 37, 20525, 1972.
  26. Federal Register : *Rules & regulations, antibiotic susceptibility discs. Correction. Fed. Regist.* 38, 2576, 1973.
  27. National Committee for Clinical Laboratory Standards : *Performance standards for antimicrobial disc susceptibility, as used in clinical laboratories, Los Angeles,* 1973.
  28. Pfizer Korea Ltd. *Personal communication*
  29. Del Bene, V.E., Roger, M., & Farrar, W.E. Jr. : *Attempted transfer of antibiotic resistance between Bacteroides and E.coli. J. gen. Microbiol.* 92, 384, 1976.
  30. Guiney, D.R. Jr. & Davis, C.E. : *Identification of a conjugative R plasmid in Bacteroides ochraceus capable of transfer to E.*

- coli. Nature* 274, 181, 1976.
31. Davis, B.D., Dulbecco, R., Eisen, H.N., Ginsberg, H.S. & Wood, W.B. Jr. : *Gene transfer in bacteria*, Microbiology, 2nd ed., Harper & Row, 1973.
  32. Cohen, S.N. : *Transposable genetic elements and plasmid evolution. Nature* 263, 731, 1076.
  33. Lacey, R.W. : *Antibiotic resistance plasmids of S. aureus and their clinical importance. Bacteriol. Rev.* 39, 1, 1975.
  34. Lacey, R.W. & Chopra, I. : *Genetic studies of a multiresistant strain of S. aureus. J. Med. Microbiol.* 7, 285, 1974.
  35. Lacey, R.W. & Lewis, E.L. : *Co-trimoxazole resistance. Br. Med. J.* 1, 328, 1974.
  36. Porthouse, A., Brown, D.F., Smith, G.R. & Rogers, T. : *Gentamicin resistance in S. aureus. Lancet* 1,20, 1976.
  37. Speller, D.C.E., Raghunath, D., Stehens, D.S., Wiant, A.C., Reeves-Wilkinson, P.J., Broughall, J.M., & Holt, H.A. : *Epidemic infection of a gentamicin resistant S. aureus in three hospitals. Lancet* 1, 454, 1976.
  38. Warren, R.E. & Roberts, S.O.B. : *Gentamicin-resistant staphylococci. Lancet* 1543, 1976.
  39. Cohen, S. Sweeney, H.M. : *Constitutive penicillinase formation in S. aureus owing to a mutation unlinked to the penicillinase plasmid. J. Bacteriol.* 95, 1368, 1968.
  40. Hashimoto, H., Kono, K. & Mitsushashi, S. : *Elimination of penicillin resistance of S. aureus by treatment with acriflavine. J. Bacteriol.* 88, 261, 1964.
  41. Mitsushashi, S., Hashimoto, H., Kono, M. & Morimura, M. : *Drug resistance of staphylococci. II. Joint elimination and joint transduction of the determinants of penicillinase production and resistance to macrolide antibiotics. J. Bacteriol.* 89, 988, 1965.
  42. Novick, R.P. & Richmond, M.H. : *Nature and interactions of the genetic elements governing penicillinase synthesis in S. aureus. J. Bacteriol.* 90, 467, 1965.
  43. Novick, R.P. : *Properties of a cryptic high frequency transducing phage in S. aureus. Virology* 33, 155, 1967.
  44. Novick, R.P. & Roth, C. : *Plasmid-linked resistance to inorganic salts in S. aureus. J. Bacteriol.* 95 : 1335, 1968.
  45. Novick, R.P. : *Extrachromosomal inheritance in bacteria. Bacteriol. Rev.* 33, 210, 1969.
  46. Richmond, M.H. & John, M. : *Cotransduction by a staphylococcal phage of the genes responsible for penicillinase synthesis and resistance to mercury salts. Nature* 202, 1360, 1964.
  47. Richmond, M.H. : *Dominance of the inducible state in strains of S. aureus containing two distinct penicillinase plasmids. J. Bacteriol.* 90,370, 1965.
  48. Richmond, M.H. : *Associated diploids involving penicillinase plasmids in S. aureus. J. gen. Microbiol.* 46,85, 1967.
  49. Asheshov, E.H. : *Loss of antibiotic resistance in S. aureus resulting from growth at high temperature. J. gen. Microbiol.* 42, 403, 1966.
  50. Asheshov, E.H. : *The genetics of tetracycline resistance in S. aureus. J. gen. Microbiol.* 88, 132, 1975.
  51. Inoue, M. & Mitsushashi, S. : *Recombination between phage SI and the TC-resistant gene on S.aureus plasmid. Virology* 72, 322, 1976.
  52. Inoue, M., Oshima, H., Saito, T., Okubo, T. & Mitsushashi, S. : *Integration of the erythromycin(ero) resistance gene of a staphylococcal plasmid into SI ppen. ion phage. Virology* 73, 295, 1976.
  53. Ross, S., Rodriguez, W., Controni, G. & Khan, W. : *Staphylococcal susceptibility to penicillin G. : The changing pattern among community strains. JAMA* 229, 1075, 1974.
  54. Harrison, J. & Lacey, R.W. : *Unusual skin sepsis due to a strain of multi-resistant S. aureus. J. Clin. Path.* 27, 888, 1974.
  55. Iordanescu, S. : *Recombinant plasmid obtained from two different, compatible staphylococcal plasmids. J. Bacteriol.* 124, 597,

1975.

56. Moellering R.C. Jr. & Krogstad, D.J. : *Antibiotic resistance in Enterococci*, in p.293 in "Microbiology-1979", edited by Schlesinger, D. and published by Am. Soc. Microbiol. Washington D.C.. 1979.
57. Watanakunakorn, C. : *Penicillin combined with gentamicin or streptomycin : synergism against Enterococci*. *J. Infect. Dis.* 124, 581, 1971.
58. Gutschik, E., Jepsen, O.B., Mortensen, I. : *Effect of combinations of penicillin and aminoglycosides on Streptococcus faecalis : A comparative study of seven aminoglycoside antibiotics*. *J. Infect. Dis.* 135, 832, 1977.
59. Courvalin, P., Weisblum, B., & Davies, J. : *Aminoglycoside modifying enzyme of an antibiotic-producing bacterium acts as a determinant of antibiotic resistance in E.coli* *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 74, 999, 1977.
60. Smith, H.W. : *Mobilization of non-conjugative tetracycline, streptomycin, spectinomycin and sulphonamide resistance determinants of E. coli*. *J. gen. Microbiol.* 100, 189, 1977.
61. Whitelaw, A.G.L., Holzel, H., & Farrag, N.N. : *Gentamicin resistant E.coli*. *Br. Med. J.* 2, 613, 1974.
62. Burman, L.G. : *Expression of R-plasmid functions during anaerobic growth of an E.coli K-12 host*. *J. Bacteriol.* 132, 69, 1977.
63. Hasuda, K., Krcmery, V., Iyobe, S. & Mitsuhashi, S. : *Genetic properties of a R factor carrying resistance to aminoglycoside antibiotics*. *J. Bacteriol.* 123, 329, 1975.
64. Smith, H.W. : *Persistence of tetracycline resistance in pig E.coli*. *Nature* 258, 628 1975.
65. Dorn, C.R., Tsutakawa, R.K., Fein, D., Burton, G.C. & Blendon, D. : *Antibiotic resistance patterns of E.coli isolated from farm families consuming home raised meat*. *Am. J. Epidemiol.* 102, 319, 1975.
66. Levy, S.B. : *Emergence of antibiotic-resistant bacteria in the intestinal flora of farm inhabitant*. *J. Infect. Dis.* 137, 688, 1978,
67. Levy, S.B., FitzGerald, G.B., & Macone, A.B. : *Spread of antibiotic-resistant plasmids from chicken to chicken and from chicken to man*. *Nature* 260, 40, 1976.
68. Anderson, J.D., Gillespie, W.A., & Richmond, M.H. : *Chemotherapy and antibiotic-resistant transfer between enterobacteria in the human gastro-intestinal tract*. *J. Med. Microbiol.* 6, 461, 1973.
69. Anderson, J.D., Ingram, L.C., Richmond, M.H. & Wiedemann, B. *Studies of plasmids arising from conjugation in the human gastro-intestinal tract*. *J. Med. Microbiol.* 6, 475, 1973.
70. Chun, D.K., Seol, S.X., Cho, D.T. & Tak, R. : *Drug resistance and R plasmids in Salmonella typhi isolated in Korea*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11, 209, 1977.
71. Seol, S.Y. : *Drug resistance and R plasmids of in patients and healthy individuals in Korea*. *J. Kor. Soc. Microbiol.* 12, 11, 1977.
72. Breener, S. : "Nuts and bolts of genetic engineering" in *News and Views*. *Nature* 263, 727, 1976.