

# *Shigella* 1978~80년 분리주의 Ampicillin 및 Co-trimoxazole 감수성

연세대학교 의과대학 임상병리과 · 한국보건개발연구원\*

정윤섭 · 이삼열 · 유영해\*

=Abstract=

## Ampicillin and co-trimoxazole susceptibility of *Shigella* isolated in 1978-80

Yunsop Chong, Samuel Y. Lee and Younghat Ryu\*

Department of Clinical Pathology, Yonsei University College of Medicine and  
Korea Health Development Institute\*

*Shigella* remains to be an important enteric pathogen in this country for the moment. Moreover, since 1978, most of the isolates have become resistant to ampicillin and co-trimoxazole, which used to be the drugs of choice for shigellosis.

Since a disc diffusion technique alone has been used in our routine susceptibility test, the minimum inhibitory concentrations (MIC) of both ampicillin and co-trimoxazole to *Shigella* have never been known. In order to determine these, 195 isolates were tested by an agar dilution method, all of which were isolated at Yonsei Medical Center during the period of June 1978 to July 1980. The following results were obtained.

1. Sixty cultures (29.7%) were susceptible to ampicillin, being the MIC of 8  $\mu\text{g/ml}$  or less and 53 (27.2%) were susceptible to co-trimoxazole, being the MIC of TMP/SMZ 4/76  $\mu\text{g/ml}$  or less. *S. flexneri* type 2 was often resistant to both antimicrobial agents.
2. An increasing rate of resistant isolates was noted, particularly in the year of 1979.
3. Many isolates were resistant to both agents. Somewhat more cultures were ampicillin susceptible and co-trimoxazole resistant than the other way around.

It seems that the determination of species or even serotypes might be of help sometimes to select proper antimicrobial agent to control the infection. A routine antimicrobial susceptibility test of *Shigella* to both ampicillin and co-trimoxazole would be advisable for a better selection of chemotherapeutic agent.

### 서 론

*Shigella*는 *Salmonella*와 더불어 장내 감염의 중요한 원인균이며, 저자등의 결과로 보면<sup>1,2)</sup> 현재에도 그

감염이 다른 세균에 의한 것보다 더 많다. 이질은 소아에 더 많고 증독한 경우도 있으므로 적절한 항생제 치료가 필요하다고 하겠다.<sup>3)</sup> 그러나 *Shigella*는 대부분이 chloramphenicol, streptomycin, tetracycline, sulfa 제등에 내성이 되었고<sup>4,5)</sup> 따라서 ampicillin 이나

co-trimoxazole(Trimethoprim-sulfamethoxazole)이 유효한 치료제로 사용되어 왔다.<sup>6-9)</sup>

그러나 이들 약제에 대한 시험관내 내성균이 우리나라에도 근년 갑자기 증가 하였음이 보고되었고<sup>2,10)</sup>, 내성균 감염은 치료의 실패율이 높음이 보고되어 있다.<sup>11)</sup>

연세의료원에서 1973년과<sup>12)</sup> 1974~78년에 분리된<sup>2)</sup> *Shigella*의 disc 확산법에 의한 성적을 볼때, ampicillin 내성인 균주가 1978년에 급격히 증가되었으나 그 minimum inhibitory concentration(MIC)에 관해서는 시험된바 없고, 또 co-trimoxazole에 대해서는 disc 확산법으로도 시험된바 없다. 이에 저자들은 근년에 분리되는 *Shigella*의 ampicillin과 co-trimoxazole 내성의 현황을 파악하기 위하여 1978~80년에 분리된 균주를 agar dilution 법으로 시험하여 이에 그 결과를 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

ampicillin(표준품, 보건원)은 증류수에 용해시켰다.<sup>12)</sup> trimethoprim(TMP, 종근당)은 뜨거운 증류수에 용해시키고, sulfamethoxazole(SMZ, 종근당)은 뜨거운 증류수에 넣고 소량의 10% NaOH를 첨가하여 용해시킨후, 전자 1에 후자 19회 비율로 섞었다.<sup>13)</sup> 항균제는 수용액을 만든 당일 배지에 첨가하기 위해 사용하였다.

멸균하에 45°C로 식힌 Müller-Hinton 배지(Difco)에 항균제 용액을 섞어서 20 ml씩 분주하여 평판을 만들었으며 ampicillin은 0.5~128 µg/ml, co-trimoxazole은 TMP/SMZ가 0.25/4.75~128/2432 µg/ml가 되게 하였다.

시험균주는 1978년 6월~1980년 7월사이에 연세의료원 환자에서 분리되었고, 통상의 생화학적 및 혈청학적 방법으로 동정되었다.<sup>14)</sup> 시험할 때까지 10% 탈지우유에 부유시켜 -20°C에 냉동 보존되었던 균주는 계대배양후 Tryptic soy broth(TSB, Difco)에 증균하여 McFarland의 계 0.5관의 탁도에 맞추고 이것을 다시 생리식염수로 1:20으로 희석하였다.<sup>14)</sup> 접종은 Steer의 replicator(Melrose Machine Shop, Woodlyn, Pa.)를 사용하였고, 35°C에 16시간 배양후 육안으로 관찰하였다. ampicillin의 경우에는 증식을 완전히 억제시킨 최소농도를, co-trimoxazole의 경우에는 증식이 거의 없는 최소농도를 MIC로 하였다. ampicillin 시험의 정도관리를 위하여는 그 MIC가 3.4 µg/ml인 *Escherichia coli*(ATCC 25922)를 대조로 사용하였다.

## 성 적

시험된 균주는 195개 이었다. ampicillin 감수성은 *S. dysenteriae*, *S. flexneri* serotype 4, 및 *S. boydii*는 그 MIC가 모두 4 µg/ml 이하이었다. *S. flexneri* 중 type 1은 10주(55.6%), type 2는 21주(14.6%), type 3는 5주(71.4%) 그리고 *S. sonnei*는 19주(90.4%)가 8 µg/ml 이하의 MIC를 보여 감수성이었다(Table 1).

co-trimoxazole 감수성은 *S. dysenteriae*, *S. flexneri* type 4, 및 *S. boydii*는 그 MIC가 모두 4/76 µg/ml 이하이었으나, *S. flexneri* type 1은 10주(55.6%), type 2는 24주(16.7%), type 3는 5주(71.4%), *S. sonnei*는 9주(42.9%)의 MIC가 4/76 µg/ml 이하이었다(Table 2).

시험균주의 분리연도별 감수성을 보면 ampicillin에 대해서는 1978, 79, 80년 분리주의 54.4%, 24.3%,

Table 1. Ampicillin susceptibility of *Shigella* cultures by agar dilution test

Sub-group	Year of Isolation	Minimum inhibitory concentration (µg/ml)					Total
		0.5	1	2	4	8 >128	
A	1978			1			1
B1	1978		2	4		3	9
	1979		1	2	1	2	6
	1980					3	3
B2	1978		5	3	2	22	32
	1979	1	4			52	57
	1980		4	2		49	55
B3	1978			1		1	2
	1979			1	1	1	3
	1980				2		2
B4	1978			1			1
	1979				1		1
	1980			1			1
C	1979				1		1
D	1978		9	3			12
	1979		2	1	2	1	6
	1980		2			1	3
Total	1978		7	19	5	26	57
	1979	1	5	5	5	56	74
	1980		4	7		53	64
Grand total		1	16	31	10	2	135

Table 2. Co-trimoxazole susceptibility of *Shigella* cultures by agar dilution test

Subgroup	Year of isolation	Minimum inhibitory concentration(TMP/SMZ, µg/ml)							Total
		<0.25/<4.75	0.5/9.5	1/19	2/38	4/76	128/2432	>128/>2432	
A	1978			1					1
B1	1978			1	2	2		4	9
	1979			2	2	1		1	6
	1980							3	3
B2	1978	3			2	5		22	32
	1979				4	2	1	50	57
	1980	3		4	1			47	55
B3	1978			1				1	2
	1979	1			1			1	3
	1980	1	1						2
B4	1978				1				1
	1979	1							1
	1980					1			1
C	1979		1						1
D	1978	2		1	1			8	12
	1979	1			1			4	6
	1980		1	2					3
Total	1978	5		4	6	7		35	57
	1979	3	1	2	8	3	1	56	74
	1980	4	2	6	1	1		50	64
Grand total		12	3	12	15	11	1	141	195

Table 3. Cross resistance to ampicillin and to co-trimoxazole of *Shigella* cultures

Subgroup		Co-trimoxazole(TMP/SMZ)			
		≤4/<76	≥8/≥152	Total	
B1, 3, 4	Amp	≤16	16(57.1)*	2(7.1)	18
		≥32	2(7.1)	8(28.6)	10
	Total	18	10	28(100)	
B2	Amp	≤16	16(11.1)	5(3.5)	21
		≥32	8(5.6)	115(79.9)	123
	Total	24	120	144(100)	
D	Amp	≤16	8(38.1)	11(52.4)	19
		≥32	1(4.8)	1(4.8)	2
	Total	9	12	21(100)	

\*number (%) of strain.

17.2%만이 8 µg/ml 이하의 MIC를 보여, 내성균주의 연차적 증가 경향을 보였다(Fig. 1). co-trimoxazole 감수성에 있어서도 1978, 79, 80년 분리주의 38.6%, 23.0%, 21.9%만이 4/76 µg/ml 이하의 MIC를 보여

서 1979년에 내성주가 현저히 증가한 경향을 보였다(Fig. 2).

ampicillin의 MIC가 32 µg/ml 이상인 것과 co-trimoxazole의 MIC가 8/152 µg/ml 이상인 것을 내성균으로 하고<sup>15)</sup> 두 약제에 대한 동시 내성을 보면, *S. flexneri* type 1, 3 및 4에 있어서는 28.6%, type 2에 있어서는 79.9%, *S. sonnei*에 있어서는 4.8%이었다(Table 3).

ampicillin에는 내성이지만 co-trimoxazole에 감수성인 경우와 그 반대의 경우가 *S. flexneri*에 있어서는 비슷하였으나, *S. sonnei*에 있어서는 그 비율이 각각 4.8%와 52.4%로 ampicillin 감수성인 균주가 현저히 더 많았다.

## 고 찰

연세의료원에서 1969~78년간에 분리된 *Shigella*를 살펴 볼때<sup>1,2)</sup> 연도에 따른 분리수의 기록은 있으나, 뚜렷한 감소 경향은 볼수 없었다. 즉 여전히 변에서 분-

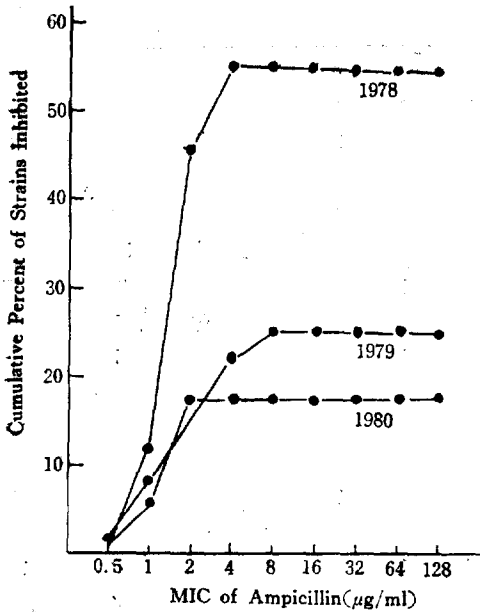


Fig. 1. Ampicillin susceptibility of *Shigella* strains isolated in 1978-80.

리되는 장내감염균의 수위를 차지하고 있고 균종은 대부분이 *S. flexneri*이었다.

*Shigella*는 항생제에 대한 다제 내성과 R인자에 의한 그 전달로 악명이 높다.<sup>16,17)</sup> 이균은, 장내감염의 원인균이라는 점에서는 *Salmonella*와 비슷하지만, 약제 내성 문제에 있어서는 전혀 양상이 다르다. *Shigella*는 이미 오래전에 chloramphenicol, streptomycin, tetracycline, sulfa계 등에 내성을 획득하였었다. 그러나 새로 등장했던 항균제인 ampicillin이나 co-trimoxazole에는 내성이 없었으므로 이질의 항균제 요법에는 아무런 문제가 없었다. 즉 이 세균의 ampicillin 내성 문제는 1970년 초반이전에는 우리나라에서는 없었다.<sup>1,18,19)</sup> 그러나 저자들의 결과에서 보면<sup>20)</sup> 1975년에 특정 집단의 환자에서 분리된 *S. flexneri* type 2 균주에서는 ampicillin 내성주가 85%에 달하는 염려스런 결과를 보였고, 1978년도 분리주 중에는 상기, 특정집단의 균주가 들어 있지 않았음에도 불구하고 그 내성율이 73.3%에 달하였다.<sup>21)</sup>

전과 설<sup>10)</sup>은 1978년 분리주의 ampicillin 내성율이 73.7%로 급증하였고, 아울러 84.2%가 co-trimoxazole 내성임을 보고하였다. co-trimoxazole은 광범위 항균

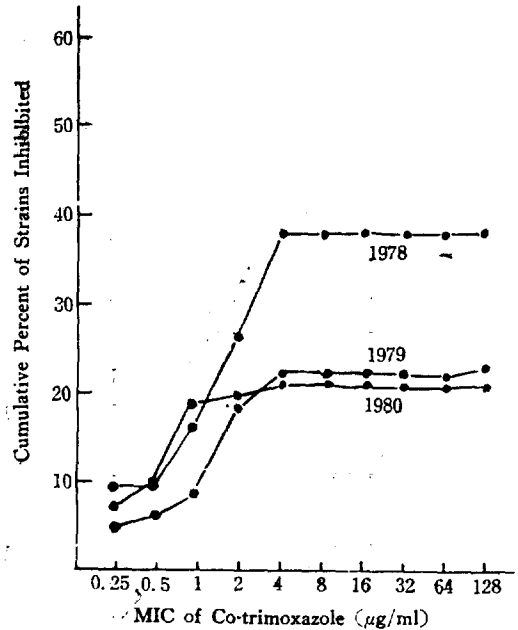


Fig. 2. Co-trimoxazole susceptibility of *Shigella* strains isolated in 1978-80.

제이고, 그 작용 기전상 세균의 물질대사과정의 2과정 을 차단하는 우수한 것이었고,<sup>20)</sup> ampicillin 내성이 문제되고 있는 미국에서는 1978년에도 유효한 것으로 보고된바 있다.<sup>8)</sup>

이 두 약제에 대한 시험관내 내성 균주의 출현에는 임상효과의 감퇴가 동반되었으며, 항생제의 여러가지 유도체가 개발되고 있음에도 불구하고, 약제 선택의 문제점으로 대두되었고, rifampicin 등의 임상응용도 시도되고 있다.

저자들이 연세의료원에서 분리한 *Shigella*의 감수성은 disc 확산법으로 시험하여 왔으므로, ampicillin 내성 균주의 비율은 알수 있었으나 그 내성의 정도는 알수가 없었다. 또한 co-trimoxazole에 대한 감수성은 시험된바 없었으므로 이 연구에서는 이 두약제에 대한 MIC를 측정하고자 하였다.

세균의 시험관내 감수성은 그 측정방법에 따라 성적이 달라질수 있고, 특히 co-trimoxazole에 있어서는그 러하며, end point의 판독은 대단히 어렵다고 하겠다.<sup>20)</sup> 그러나 이 실험에서 MIC의 분포는 4/76 µg/ml이하인 것과 128/2432 µg/ml 이상인 것으로 확연히 구분되었으며, 그 중간에 위치한 것은 없었다. 128/2432

µg/ml 이상인 균주는 이 농도에서도 대조와 동일한 증식을 보여서 내성주임이 분명하였다. 그러나 4/78 µg/ml 이하로 판독된 균주에 있어서는 점진적인 증식억제로 인하여 그 endpoint를 정하기가 어려웠고 MIC가 실제보다 높게 판독되었을 염려가 있었다. NCCLS는  $\geq 8/\geq 152$  µg/ml인 것을 내성으로 하였으므로<sup>15)</sup> 4/76 µg/ml로 판독된 것은 감수성주임에 틀림이 없다.

시험주의 69.2%는 ampicillin에 내성이었으며, 이것은 중건의 disc확산법에 의한 결과가 신빙성 있는 것이었음을 보여준 것이라고 하겠다(Table 1). 특히 내성주의 증가는 1979년에 현저하였다(Fig. 1). co-trimoxazole에 대해서는 72.8%가 내성이어서, 전 및 설<sup>10)</sup>의 결과와 비슷하였고, 내성주의 증가는 역시 1979년에 현저하였다. 미국에서는 ampicillin 내성이 1971년의 94%를 정점으로 다시 감소됨을 보고하고 있는데, 우리의 결과로는 내성주가 현재도 증가되고 있는 것으로 생각되었다.

균종 혹은 혈청형 별로는 ampicillin 내성주는 *S. flexneri* type 2에 많고 *S. sonnei*에는 적었는데 이것은 미국의 Rodriguez의 보고<sup>8)</sup>와는 상반되는 것이었다. 그는 ampicillin 내성인 *Shigella*가 co-trimoxazole에는 감수성이므로 이것이 투약되어야 한다고 하였다. 그러나 저자의 결과에서는 ampicillin 내성주 124주중에 co-trimoxazole 감수성주는 11주(8.9%)뿐이었고 오히려 co-trimoxazole 내성주 중에 18주(12.7%)가 ampicillin 감수성이었다. 이 두 약제에 동시내성이 아닌 균주가 14.9% 있었으므로, 이 두 약제에 대한 감수성 검사를 모두 하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

## 결 론

1978~80년에 연세의료원 환자에서 분리된 195주의 *Shigella*의 ampicillin과 co-trimoxazole에 대한 감수성을 agar dilution법으로 시험하여 다음 결과를 얻었다.

1. ampicillin에 감수성인 세균은 29.7%이었고, co-trimoxazole에 감수성인 것은 27.2%이었다. 내성인 균주는 *S. flexneri* type 2에 많았다.

2. 내성균주가 연차적으로 증가하였고, 특히 1978년과 1979년 사이에 현저히 증가하였다.

3. 두 약제에 동시내성인 균주가 많았으며, ampicillin 내성이면서 co-trimoxazole 감수성인 것보다 그 반대의 것이 다소 많았다.

이질 치료를 위해 약제를 선택할때는 *Shigella*의 균종이나 형을 동정한 후에 그 결과에 따라 하는 것이 좋겠고, 더 이상적이기는 감수성 검사결과에 따르는 것

이라고 하겠다. ampicillin과 co-trimoxazole에 동시내성이 아닌 균주도 있으므로 두 약제 모두에 대해 감수성 검사를 하는 것이 옳다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) 정운섭, 이귀녕, 이삼열: *Enteropathogenic bacteria*의 분리와 그 검토. 最新醫學, 18: 786, 1975.
- 2) 정운섭, 송경순, 이귀녕, 이삼열: 최근 5년간 분리된 *enteropathogenic bacteria*. 大韓微生物學會誌, 14: 17, 1979.
- 3) Drachman, R.H.: *Acute infectious gastroenteritis*. *Ped. Clin. North America*, 21: 711, 1977.
- 4) Garfinkel, B.T., Martin, G.M., Watt, J., Payne, F.J. and Mason, R.P.: *Antibiotics in acute bacillary dysentery. Observations in 1,408 cases with positive cultures*. *J. Am. Med. Assoc.*, 151: 1157, 1953.
- 5) 朴文在, 全燾基: 大邱地方의 *Salmonella* 및 *Shigella*菌型의 年次의 推移. 慶北醫大雜誌, 18: 200, 1977.
- 6) Weissman, J.B., Dupont, H.L., Nelson, J.D., and Haltalin, K.C.: *Shigellosis. To treat or not to treat?* *J. Am. Med. Assoc.*, 229: 1215, 1974.
- 7) Chang, M.J., Dunkel, L.M., Reken, D.V., Anderson, D., Wong, M.L., and Feigen, R.D.: *Trimethoprim-sulfamethoxazole compared to ampicillin in the treatment of shigellosis*. *Pediatr.*, 59: 726, 1977.
- 8) Rodriguez, W.J., Kahn, W.N., Ross, S., Controni, G., and Goldenberg, R.: *Trimethoprim-sulfamethoxazole in shigellosis*. In *Current chemotherapy, Vol I, 1978. editors Siegenthaler, W. and Lüthy, R., Am. Soc. Microbiol., Washington, p. 127.*
- 9) Controni, G., Riedman, G. and Ficke, M.: *Update of Shigella gastroenteritis: Changing pattern of antibiotic resistance, 1964-1976*. In *Current chemotherapy, Vol I, 1978, editors Siegenthaler, W. and Lüthy, R., Am. Soc. Microbiol., Washington, p. 169.*
- 10) 全燾基, 薛盛用: 痢疾菌 및 살모넬라의 藥劑耐性,

- 耐性化防止 및 除去 · 大韓微生物學會誌, 14 : 27, 1979.
- 11) Ross, S., Controni, G. and Kahn, W.: *Resistance of Shigellae to ampicillin and other antibiotics. Its clinical and epidemiological implications. J. Am. Med. Assoc., 221 : 45, 1972.*
  - 12) United States Pharmacopeial Convention Inc: *U. S. Pharmacopeia XX. 1980. Mack Printing Co., Easton. p.882.*
  - 13) Barnett, M., and Bushby, S.R.M.: *Trimethoprim and the sulphonamides. Vet. Record, 87 : 43, 1970.*
  - 14) Lennette, E. H., Spaulding, E.H. and Truant, J.P.: *Manual of clinical microbiology. 2nd ed., Am. Soc. Microbiol., Washington, 1974.*
  - 15) NCCLS: *Performance standards for antibiotic disc susceptibility tests. 2nd ed., NCCLS, Villanova, 1979.*
  - 16) Watanabe, T.: *Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria, Bacteriol. Rev., 27 : 87, 1963.*
  - 17) Ha, T., Chun, D. and Park, I.: *Resistance of Enterobacteriaceae to antibacterial drugs. J. Kor. Med. Assoc., 14 : 253, 1971.*
  - 18) Ryu, Y., Kim S. : *A report on the Shigella cultures isolated in Korea(1972). J. Kor. Soc. Microbiol., 8 : 7, 1973.*
  - 19) Kim S., Chun, N. and Ryu, Y. : *A report on the Shigella cultures isolated in Korea(1974). J. Kor. Soc. Microbiol., 10 : 13, 1975.*
  - 20) Darrell, J.H., Garrod, L.P. and Waterworth, P.M. : *Trimethoprim : Laboratory and clinical studies. J. Clin. Path., 21 : 202, 1968.*