

乳酸菌飲料로부터 分離한 乳酸桿菌의 R-Plasmids 仲介에 의한 大腸菌에로의 抗生劑耐性 傳達*

全北大學校 醫科大學 微生物學教室

河大有·李正鎬

=Abstract=

Drug Resistance and R Plasmids of Lactobacilli Isolated from Fermented Milk

Tai-You Ha, M.D. and Jeong-Ho Lee, D.V.M.

Department of Microbiology, Jeonbug National University Medical School, Korea

Eleven strains of lactobacilli were isolated from fermented milk of 9 companies. They were classified 3 strains as *L. bulgaricus*, 2 strains as *L. plantarum*, 2 strains as *L. cellobiosus*, 1 strain as *L. lactis*, 1 strain as *L. acidophilus*, 1 strain as *L. casei* subsp. *casei* and 1 strain as *L. casei* subsp. *tolerans*. And these strains were examined for drug resistance, transferability and transfer frequency of R plasmid.

Most of isolates were sensitive to tetracycline(TC), penicillin(PC), and erythromycin(EM), but some strains were resistant to streptomycin(SM), chloramphenicol(CP), ampicillin(AP), kanamycin(KM), and nalidixic acid(NA).

All of isolates were resistant to two or more drugs and 6 different drug resistant patterns were found. The most frequently encountered patterns were NA AP CP SM KM(5 strains) followed by NA AP CP KM(2 strains), NA AP CP SM(1 strain), NA AP CP(1 strain), NA CP(1 strain) and NA AP(1 strain).

Transfer experiment of drug resistance showed that of all 11 resistant strains, 9 strains transferred R plasmid determining AP(6 strains) or AP SM(3 strains) to a recipient, *E. coli* ML 1410 strain with 2.8×10^{-5} — 1.5×10^{-1} % of transfer frequency.

These results indicate that lactobacilli conjugally transfer their resistance to *E. coli*.

緒 論

R plasmid가 大腸菌群, 痢疾菌, Salmonella, 變型菌,

肺炎桿菌, 綠膿菌, 콜레라菌等 주로 Gram 陰性腸內
桿菌의 藥劑耐性和 藥劑耐性傳達에 關與함은 잘 알려
진 事實이며¹⁻¹⁰⁾ 이들 菌에서 檢出된 R plasmid에 對
해서는 그 遺傳的特性이나 分子의 構造에 關하여 많은

* 本 論文의 要旨는 1980年 4月 第45次 大韓微生物學會 學術大會에서 發表하였음.

研究¹¹⁻¹⁴⁾가 行하여 졌다. 그러나 Gram 陽性菌의 R plasmid에 關해서는 1964年 처음으로 Raycroft 等¹⁵⁾이 Streptococcus faecalis에 있어서 chloramphenicol耐性이 接合(conjugation)에 依하여 同種菌間에 傳達(intra-specific transfer) 됨을 報告한 以來 Streptococcus faecalis의 藥劑耐性이 plasmid仲介에 依하여 傳達된다는 報告¹⁶⁻²⁰⁾가 蓄積되고 있으며, 他 Gram 陽性球菌인 葡萄狀球菌에 있어서도 R plasmid가 있다는 報告(文獻 21, 22參照)도 있다.

乳酸桿菌(lactobacillus)의 plasmid에 關한 報告는 1975年까지만 해도 찾아 볼수 없었다. 그러나 1976年 Chassy 等²³⁾은 Lactobacillus casei에서 covalently closed-circular 및 open-circular한 extrachromosomal DNA 인 plasmid를 처음으로 分離하였다. 그 後 Gibson等²⁴⁾은 R plasmid仲介에 依해서 erythromycin과 lincomycin耐性이 streptococci로부터 乳酸桿菌으로 傳達됨을 報告하였다. 이와같은 報告는 乳酸桿菌에서도 藥劑耐性이 plasmid仲介에 依하여 同種菌 또는 他種菌에 傳達될 可能性을 생각할 수 있다. 또한 乳酸桿菌은 腸內細菌叢의 하나로서 生體代謝에 있어서 重要한 役割을 하고 있는 것으로 알려져 이 分野의 研究活動이 매우 活潑하게 進行되어 왔다²⁵⁾. 最近에 "lactobacillus controversy"는 微生物學者間에 잘 알려진 課題이나 現在 우리나라에서는 乳酸菌飲料가 必須의인 食品으로까지 認

識되어 愛飲되고 있다고 해도 過言이 아니다.

그러나 乳酸桿菌에 plasmid가 있다는 Chassy等²⁴⁾의 報告와 細菌 相互間에 耐性傳達이 일어날 수 있다는 點^{9, 24)}을 勘案한다면, 그리고 乳酸菌飲料製造에 使用한 乳酸菌이 抗菌劑에 耐性菌이라면, 抗菌劑耐性乳酸菌의 飲用으로 因한 正常腸內細菌叢의 耐性化의 可能性을 생각할 수 있으며, 萬一 그 可能性이 事實이라면 公衆衛生上 深刻한 問題를 惹起시킬 수 있을 것으로 생각되었다.

따라서 著者は 우리나라에서 市販되고 있는 乳酸菌飲料로부터 乳酸菌을 分離하고, 各種 藥劑에 對한 耐性의 程度, 耐性類型 및 Gram 陽性菌인 乳酸桿菌으로부터 Gram 陰性菌인 腸內正常細菌叢의 大部分을 占하고 있는 大腸菌에 耐性因子의 傳達與否, 그리고 耐性傳達頻度を 把握하고자 本 實驗을 實施하였던 바 興味 있는 結果를 얻었기에 이를 提示하고자 한다.

材料 및 方法

菌株의 分離 및 固定: 全州市에 市販되고 있는 乳酸菌飲料 數種을 採集하여 4°C에 保管, 1時間 以內에 滅菌生理의 食鹽水로 10倍系列稀釋하여 稀釋液 0.2ml를 各各 Rogosa agar plate (pH5.4)에 接種 37°C candle jar 에 48時間 培養하였다. 그 後 增殖한 細菌集

Table 1. Characteristics and identification of the species of genus Lactobacillus

Species	L. bulgaricus	L. lactis	L. acidophilus	L. plan-tarum	L. casei subsp. casei	L. casei subsp. tolerans	L. cello-biosus
Reactions							
Gas from glucose	-	-	-	-	-	-	+
Arabinose	-	+	-	+	-	-	+
Cellobiose	-	-	+	+	+	+	+
Glucose	+	+	+	+	+	+	+
Lactose	+	+	+	+	+	+	+
Maltose	-	+	+	+	-	-	+
Mannitol	-	-	-	+	+	-	-
Raffinose	-	-	-	+	-	-	+
Rhamnose	-	-	-	-	-	-	-
Sorbitol	-	-	-	+	+	+	-
Sucrose	-	+	+	+	-	-	+
Xylose	-	+	-	-	-	-	+
Mannose	+	+	+	+	+	+	+
Galactose	+	+	+	+	+	+	+
Growth at 15°C	-	-	-	+	+	+	+
at 45°C	+	+	+	-	-	+	-

落을 Sharpe's milk medium(pH 6.5)에 純粹培養하여 3日마다 繼代保存하면서, Naylor 等²⁶⁾ 및 Sharpe²⁷⁾의 方法을 補完하여 分離同定하였다. 要約하면 繼代培養中인 菌株가 Gram 陽性桿菌, catalase反應 陰性임을 確認한 다음 0.004% chlorophenol red添加 MRS fermentation medium(MRS-F broth, pH 6.5)에 各種糖을 各各 2% 添加하여 糖分解能을 檢査함과 同時에 15°C와 45°C에 따른 培養性 等 諸般 性狀을 觀察하여 Rogosa 等²⁸⁾이 記述한 分類法에 따라 最終同定·分類하였는데 그 性狀은 第1表에서와 같다.

藥劑耐性檢査用 培地 및 藥劑: 乳酸菌 增菌培地로는 MRS both(pH 6.5)를, 藥劑耐性檢査用 培地로는 MRS-F broth를, 耐性傳達試驗時 選擇培地로는 MacConkey agar(pH 7.1)를 使用하였다.

供試한 藥劑는 streptomycin(SM, 韓獨藥品), chloramphenicol(CP, 國際藥品), tetracycline(TC, 鍾根堂製藥), penicillin(PC 槿華製藥), ampicillin(AP, 日東製藥), kanamycin(KM, 東亞製藥), erythromycin(EM, 鍾根堂製藥) 및 nalidixic acid(NA, Sterling-Winthrob Lab) 等 8種이었으며, 이들 藥劑들은 Macloury 等²⁹⁾ 및 Wolf 等³⁰⁾의 方法에 따라 溶解하여 滅菌蒸溜水로 稀釋하여 使用하였다.

抗菌劑耐性 檢査: 試驗管稀釋法으로 實施하여 最少 阻止濃度(MIC)를 求하였다. 即 MRS broth에 被檢菌을 接種, 18時間 培養한 菌液 0.01ml를 MRS-F broth로 2倍系列稀釋한 抗菌劑溶液 1ml에 接種하여 37°C에 約 48時間 培養 後 肉眼的으로 混濁度를 觀察하여, 菌의 增殖與否를 判讀하였다.

藥劑耐性 傳達試驗: 抗菌劑耐性檢査結果 SM, CP, AP 및 KM의 25 μ g/ml濃度, NA의 400 μ g/ml濃도에 各各 耐性을 보인 菌株를 供與菌(donor)으로, 日本 群馬大學 Mitsuhashi教授로부터 分讓받은 E. coli ML 1410株를 受容菌(recipient)으로 使用하였다.

耐性傳達試驗은 Meguro와 Ozawa¹⁷⁾의 方法을 補完하여 다음과 같이 實施하였다. 即 MRS broth에 BHI broth(brain heart infusion broth, pH 7.2)를 同量 加한 MRS-BHI broth(pH 6.5) 5ml에 供與菌 또는 受容菌을 接種하여 37°C 18時間 各各 培養한 後 各0.1 ml를 다시 5ml의 MRS-BHI broth에 接種하고 37°C에 4時間 再培養하였다. 그 後 供與菌培養液 1ml와 受容菌培養液 4ml를 混合하여 37°C에 18時間 混合培養하였다. 耐性因子를 傳達받은 受容菌을 檢出하기 위하여 上記 混合培養液 0.2ml를 供與菌이 耐性을 보인 藥劑中 1劑가 25 μ g/ml濃도로 添加된 選擇培地에 接種하여 37°C에 48時間 培養하여 增殖하면 藥劑耐性傳達 陽性

으로 判定하였다. 그리고 對照로 供與菌과 受容菌을 個別的으로 同一 條件下에서 培養, 接種하여 供與菌과 受容菌의 藥劑에 對한 自然突然變異의 發現與否와 選擇培地의 抗菌劑 效果를 確認하였다.

藥劑耐性 傳達頻度 檢査: Sieckmann 等³¹⁾이 記述한 方法을 多少 修飾하여 前報¹⁰⁾와 같은 方法으로 實施하였다. 即 供與菌과 受容菌의 混合培養液을 10倍系列稀釋하고, 各 稀釋菌液 0.2ml를 抗菌劑(25 μ g/ml)을 添加한 選擇培地에 接種하여 37°C에 48時間 培養 後 나타난 集落數를 耐性을 傳達받은 受容菌數로 計算하였으며, 抗菌劑를 添加하지 않은 選擇培地에 混合培養液 0.2ml를 接種하여 約 48時間 培養 後 나타난 集落數를 觀察하여 混合培養液에 들어 있는 受容菌의 總菌數로 計算하여 다음式에 依하여 傳達頻度を 求하였다.

$$\text{Transfer frequency} = \frac{\text{No. of transconjugates} \times 100}{\text{Total No. of recipients in mixture}}$$

Table 2. Recovery of lactobacilli from various fermented milk

Sources	Isolates	Lab. No.
A	L. plantarum	1HK
B	L. cellobiosus	2HD
	L. bulgaricus	6HD
C	L. lactis	3HS
	L. acidophilus	4HS
D	L. cellobiosus	5SS
E	L. bulgaricus	7HT
F	L. casei subsp. casei	8HJ
G	L. bulgaricus	9KR
H	L. casei subsp. tolerans	10SK
I	L. L. plantarum	11NY

實驗 成績

分離菌株: 第2表 및 第3表에서 보는 바와 같이 市販되는 9種(會社)의 乳酸菌飲料로부터 11種의 乳酸桿菌 即 L. bulgaricus 3株, L. plantarum 2株, L. cellobiosus 2株, L. lactis, L. acidophilus, L. casei subsp. casei 및 L. casei subsp. tolerans가 各各 1株로 總 11株가 分離되었다.

分離菌株의 抗菌劑耐性 分布: 試驗管稀釋法에 依한 8種의 抗菌劑에 對한 分離菌株의 耐性檢査結果는 다음과 같다. 即 第1圖에서 보는 바와 같이 PC, EM 및

Table 3. Species of *Lactobacillus* isolated from fermented milk

Species	No. of isolates	Lab No.	Percent of total
<i>L. bugarius</i>	3	6HD, 7HT, 9KR	27.28
<i>L. lactis</i>	1	3HS	9.09
<i>L. acidophilus</i>	1	4HS	9.09
<i>L. plantarum</i>	2	1HK, 11NY	18.18
<i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i>	1	8HJ	9.09
<i>L. casei</i> subsp. <i>tolerans</i>	1	10SK	9.09
<i>L. cellobiosus</i>	2	2HD, 5SS	18.18
Total of isolates	11		100

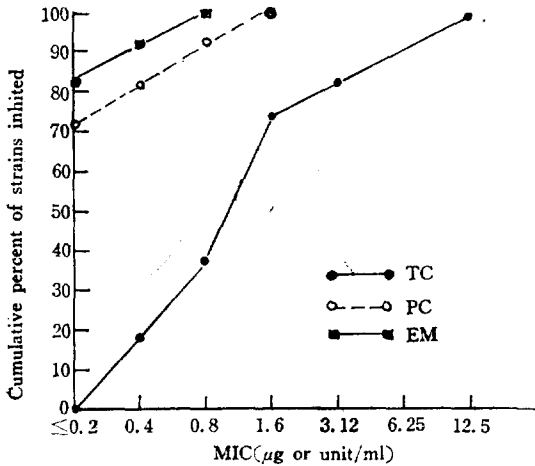


Fig. 1. In vitro sensitivities of antibiotics of lactobacilli isolated from fermented milk. Abbreviations: TC, tetracycline; PC, penicillin; EM, erythromycin.

TC에 대해서는 각 0.8unit/ml, 0.8μg/ml 및 12.5 μg/ml 이하의 농도에서 全分離菌株가 그 增殖이 抑制되어, 이들 藥劑에 대해서는 高度의 感受性を 보였다. 그러나, 第2圖에서 보는 바와 같이 SM, CP, AP 및 KM에 대해서는 全分離菌株 가운데 각각 6株, 10株, 10株 및 7株의 MIC가 50μg/ml 농도 이상을 보여 이들 藥劑에 대해서는 比較的 耐性を 보였으며, 특히 NA에 대해서는 全分離菌株가 400μg/ml 이상의 농도에서 조차 增殖抑制을 보이지 않았다.

藥劑耐性 類型과 耐性傳達: 分離된 11株의 乳酸桿菌에 대하여 8種의 抗菌劑를 使用하여 耐性檢査를 實施

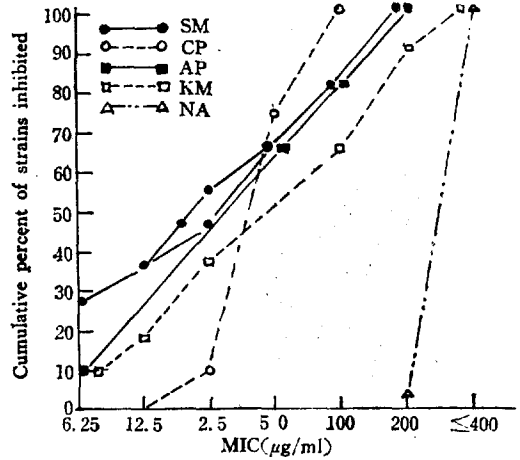


Fig. 2. In vitro sensitivities to antibiotics of lactobacilli isolated from fermented milk. Abbreviations: SM, streptomycin; CP, chloramphenicol; AP, ampicillin; KM, kanamycin; NA, nalidixic acid.

하였던 바 25μg/ml 이상의 藥劑濃도에 耐性を 보이는 菌株의 耐性類型과 接合試驗에 의한 耐性傳達結果는 第4表에서와 같다. 即 耐性類型은 NA AP(1株), NA CP(1株), NA AP CP(1株), NA AP CP KM(2株), NA AP CP SM(1株) 및 NA AP CP SM KM(5株) 등 6種으로 全菌株가 2劑 以上の 藥劑에 耐性を 보였다.

한편 供與菌인 乳酸桿菌으로부터 受容菌인 大腸菌에 의 耐性傳達 結果는 全分離菌株 가운데 NA AP(1株) 와 NA CP(1株) 등 2劑耐性菌 2株만이 그 耐性を 傳達하지 않았고, 나머지 3劑以上 多劑耐性菌株 모두 1劑 또는 2劑에 對한 耐性を 傳達하여 NA AP CP耐性菌 1株는 R(AP)를, NA AP CP KM耐性菌 2株는 모두 R(AP)를, NA AP CP SM耐性菌 1株는 R(AP SM)를 傳達하였으며, NA AP CP SM KM耐性菌 5株中 3株는 R(AP)를, 2株는 R(AP SM)를 傳達하였다. 한편 耐性傳達類型別로 보면, R(AP)가 6株로 大部分을 차지하였고, R(AP SM)이 3株였다.

耐性傳達頻度: 第5表에서 보는 바와 같이 耐性傳達頻度は 藥劑와 菌株에 따른 有義한 差異를 觀察할 수 없었으며, 그 範圍는 AP에 對해서는 5.6×10^{-5} - 1.5×10^{-1} %이었으며, SM에 對해서는 2.8×10^{-5} - 3.0×10^{-3} %이었다.

Table 4. Resistant pattern and distribution of R plasmids

Resistant pattern	Incident of pattern	Strains transferring R plasmid	Resistance transferred	
			Pattern	No.
NA AP	1	0	—	0
NA CP	1	0	—	0
NA AP CP	1	1	AP	1
NA AP CP KM	2	2	AP	2
NA AP CP SM	1	1	AP SM	1
NA AP CP SM KM	5	5	AP	3
			AP SM	2
Total	11	9	AP	6
			AP SM	3

Table 5. Frequency of resistance transfer of lactobacilli isolated

Resistant pattern	Strains	Transfer frequency(%)*	
		AP	SM
NA AP	<i>L. bulgaricus</i> (9KR)**		
NA CP	<i>L. casei</i> subsp. <i>tolerans</i> (10SK)		
NA AP CP	<i>L. bulgaricus</i> (7HT)	2.6×10^{-3}	
NA AP CP KM	<i>L. lactis</i> (3HS)	5.0×10^{-3}	
	<i>L. acidophilus</i> (4HS)	6.6×10^{-4}	
NA AP CP SM	<i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> (8HJ)	5.5×10^{-3}	6.0×10^{-5}
NA AP CP SM KM	<i>L. bulgaricus</i> (6HD)	5.6×10^{-5}	
	<i>L. plantarum</i> (1HK)	8.7×10^{-3}	
	<i>L. plantarum</i> (11NY)	1.5×10^{-1}	3.0×10^{-3}
	<i>L. cellobiosus</i> (5SS)	2.6×10^{-3}	
	<i>L. cellobiosus</i> (2HD)	3.0×10^{-3}	2.8×10^{-5}

* Transfer frequency = $\frac{\text{Number of transconjugates}}{\text{Total number of recipients in mixture}} \times 100$

** Figures in parenthesis indicate Lab. No. of strain.

考 按

抗生劑療法の副作用으로 因하여 菌交代症 및 vitamin缺乏症이 招來되는 경우에 乳酸菌製劑나 乳酸菌飲料가 利用되고 있으며, 또한 健康狀態에서도 몇 種의 乳酸菌은 hydrogen peroxide나 nisin 등을 生産하므로서 腸內細菌叢의 正常的인 維持를 爲해 그의 常飲이 勸奨되고 있다³²⁻³³). 그러나 이러한 乳酸菌이 消化管에 到達하여 所期の 機能을 發揮하게 하기 爲해서는 抗生劑나 胃腸에서 分泌되는 消化液 등에 抵抗性を 지녀야 하며, 따라서 이러한 菌株의 開發이 促進되어 오고 있어³⁵), 現在 우리 周圍에서 볼 수 있는 發酸乳內的 乳

酸菌은 從前에 使用되었던 菌種과는 달리 抗菌劑에 耐性を 지닐 可能性이 있으며, 더욱이 乳酸桿菌內에 extrachromosomal plasmid의 存在를 Chassy 등²³)은 電子顯微鏡 또는 其他 여러 方法으로 立證하고 있어, 萬一 乳酸菌飲料를 飲用하므로서 抗菌劑에 感受性を 가진 正常腸內細菌叢이 耐性を 獲得하게 된다면 治療面에서 뿐만 아니라 豫防醫學의인 見地에서 深刻한 問題라고 하니 할 수 없다. 따라서 이러한 實情에 勘案하여 Meguro 등¹⁷)은 人工의으로 高度의 藥劑耐性を 獲得시킨 streptococcus가 그 耐性を 大腸菌에 傳達하는 가를 實驗하고 streptococcus와 大腸菌間에 相互耐性因子の 傳達이 不可能함을 報告하였다. 그러나 그의 實驗에 使用한 供與菌은 現在 市販乳酸菌飲料에 使用되

고 있는 乳酸桿菌과는 다른 *Streptococcus faecalis*이며 또한 接合에 使用한 培地, 試驗方法 등 여러 면에서 乳酸菌의 大腸菌에로의 藥劑耐性傳達을 否定하기에는 洽足치 않다. 따라서 著者は 市販乳酸菌飲料로부터 分離한 菌株의 藥劑耐性狀態를 밝히고, 耐性因子的 傳達性與否를 究明하고자 實驗하였던 바, 分離菌株의 大多數가 使用한 TC, PC 및 EM 등에 感受性을 보인 反面, SM, CP, KM, AP 및 NA 等에는 高度의 耐性을 보였고, 分離菌株 모두 2-5劑에 多劑耐性을 보였으며, 分離菌 11株中 9株가 耐性因子를 傳達한 結果를 보여, 비록 生體內에서의 耐性傳達이 試驗管內에서 보다는 그 頻도가 낮다³⁸⁻⁴⁰고 할지라도 醫學上 重大한 問題로 提起되어야 할 것으로 생각되었다. 뿐만 아니라 乳酸菌製劑 및 發酵乳에 使用되는 乳酸菌株는 耐性因子가 他菌에 傳達되지 않는 새로운 菌株, 다시 말해서 耐性因子(R-determinant)는 있다 하더라도, 耐性傳達因子(resistant transfer factor)가 없는 菌株를 使用하든가 더욱 바람직스러운 것은 抗菌劑에 耐성이 없는 菌株를 開發選擇하여 使用하여야 할 것이며, 그렇지 않는 경우에 있어서는 現在와 같이 乳酸菌飲料의 常飲을 勸奨하는 데는 慎重을 期해야 하리라고 생각된다.

要 約

市販되고 있는 9種의 乳酸菌飲料로부터 *Lactobacillus bulgaricus* 3株, *Lactobacillus plantarum* 2株, *Lactobacillus cellobiosus* 2株 및 *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus casei* subsp. *casei*, *Lactobacillus casei* subsp. *tolerans*를 各各 1株 分離하여 streptomycin(SM), chloramphenicol(CP), tetracycline(TC), penicillin(PC), ampicillin(AP), kanamycin(KM), erythromycin(EM) 및 nalidixic acid(NA) 등 8種의 藥劑에 對한 耐性檢査와 接合(conjugation)에 依한 大腸菌에로의 耐性因子的 傳達與否 및 그 頻도를 檢査하여 아래와 같은 成績을 얻었다.

全分離菌株가 TC, PC 및 EM에는 高度의 感受性을 보였으나, SM, CP, AP, KM 및 NA에는 大部分이 中度 또는 高度의 耐性을 보였다.

分離菌株의 藥劑耐性類型은 NA AP(1株), NA CP(1株), NA AP CP(1株), NA AP CP KM(2株), NA AP CP SM(1株) 및 NA AP CP SM KM(5株) 등 6種으로서 全分離菌株가 2劑 以上 多劑耐性을 보였다.

分離菌株의 耐性因子傳達類型은 R(AP)가 6株로서 大部分이 1劑耐性을 傳達하였으며, R(AP SM)型도 3株를 占하였다.

分離菌株의 耐性因子傳達頻도는 分離菌株 또는 藥劑에 따른 差異는 없었으며, 그 範圍는 $2.8 \times 10^{-5} - 1.5 \times 10^{-2}$ %였다.

以上の 結果로 細菌과 細菌의 接觸에 依해서 乳酸桿菌으로부터 大腸菌에로 耐性因子가 感染의으로 傳達됨을 알 수 있었으며 乳酸菌製劑 및 發酵乳에 使用되는 乳酸菌株의 選擇에 慎重해야 하리라고 思料되었다.

參 考 文 獻

1. Achtman, M., and Skurray, R. : *A redefinition of the mating phenomenon in bacteria*. p. 233~278. In J.L. Reissing(ed.). *Microbial interactions*. Vol. 3. Chapman and Hall. London, 1977.
2. Balwin, R.A. : *The development of transferable drug resistance in Salmonella and its public health implications*, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 157 : 1841, 1970.
3. Davies, J.E., and Rownd, R. : *Transmissible multiple drug resistance in Enterobacteriaceae*, *Science* 176 : 758, 1972.
4. Coetzee, J.N., Datta, N., and Hedges, R.W. : *R factors from Proteus rettgeri*, *J. Gen. Microbiol.* 72 : 543, 1972.
5. Hinshaw, V., Punch, J., Allison, M.J., and Dalton, H.P. : *Frequency of R-mediated multiple drug resistance in Klebsiella and Aerobacter*, *Appl. Microbiol.* 17 : 214, 1969.
6. Dastidar, S.G., Poddar, R., and Chakrabarty A.N. : *Incidence and elimination of R plasmids in Vibrio cholerae*, *Antimicrob. agents Chemother.* 11 : 1079, 1977.
7. Danbata, H., and Yoshikawa, M. : *Susceptibility to kasugamycin of Escherichia coli carrying conjugative and nonconjugative R plasmids*, *Antimicrod. agents Chemother* 12 : 131, 1977.
8. Davey, R.B., and Pittard, J. : *Genetic and biophysical study of R plasmids conferring sulfonamide resistance in shigella strains isolated in 1952 and 1956*, *J. Bacteriol.* 120 : 1186, 1974.
9. 河大有 : 抗菌劑에 對한 耐性, 大韓內科學會雜誌. 7 : 402, 1974.

10. 河大有·金炯魯·全圭次·李憲九：抗生劑耐性傳達因子的除去에 關한 實驗的 研究, 大韓醫學協會誌 22:747, 1979.
11. Watanabe, T. : *Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria*, *Bacteriol. Rev.* 27: 87, 1963.
12. Clowes, R.C. : *Molecular structure of bacterial plasmids*, *Bacteriol. Rev.* 36: 361, 1972.
13. Falkow, S., Citurella, R.V., Wohihietter, J. A., and Watanabe, T. : *The molecular nature of R-factors*, *J. Mol. Biol.* 17: 102, 1966.
14. Currier, T.C., and Nester, E.W. : *Isolation of covalently closed circular DNA of high molecular weight from bacteria*, *Anal. Biochem.* 76: 431, 1976.
15. Raycroft, R.E., and Zimmerman, L.N. : *New mode of genetic transfer in Streptococcus faecalis var liquifaciens*, *J. Bacteriol.* 87: 799, 1964.
16. Jacop, A.F., and Hobbs, S.J. : *Conjugal transfer of plasmid-borne multiple antibiotic resistance in Streptococcus faecalis var zymogenes*, *J. Bacteriol.* 117: 360, 1974.
17. Meguro, T., and Ozawa, K. : *A research on drug resistant Str. faecalis. Report II. On nontransmissibility of resistant factor in the mixed cultivation of Str. faecalis B10 strain and E. Coli*, *J. Jap. Bacteriol* 20: 545, 1965.
18. Clewell, B.B., Yagi, Y., Dumy, G.M., and Schultz, S.K. : *Characterization of three plasmid deoxyribonucleic acid molecules in a strain of Streptococcus faecalis identification of a plasmid determining erythromycin resistance*, *J. Bacteriol.* 117: 283, 1974.
19. Van Embden, T.D.A., Engel, H.W.B., and Vankligeren, B. : *Drug resistance in group D streptococci of clinical and nonclinical origin: prevalence, transfer ability and plasmid properties*, *Antimicrob. agents chemother.* 11: 925, 1977.
20. 李憲九·河大有：患者에서 分離한 Enterococcus의 藥劑耐性과 R plasmids. 大韓微生物學會雜誌. 13: 7, 1978.
21. Chang, A.C.Y, and Cohen, S.N. : *Genome construction between bacterial species in vitro: replication and enpression of Staphylococcus plasmid genes in Escherichia coli*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* 71: 1030, 1974.
22. 河大有·李正鎬·李憲九：Coagulase 陽性葡萄狀球菌의 抗生劑耐性과 抗生劑耐性 plasmid의 除去, 全北醫大論文集, 4: 157, 1980.
23. Chassy, B.M., Gibson, E., and Giuffrida, A. : *Evidence for extrachromosomal elements in Lactobacillus*, *J. Bacteriol.* 127: 1576, 1976.
24. Gibson, E.M., Chace, N.N., London, S.B., and London, J. : *Transfer of plasmid-mediated antibiotic resistance from streptococci to lactobacilli*, *J. Bacteriol.* 137: 614, 1979.
25. Speck, M.L. : *Interaction among lactobacilli and man*, *J. Dairy sci*: 59: 338, 1976.
26. Naylor, J., and Sharpe, M.E. : *Lactobacilli in Cheddar Cheese III. The source of Lactobacilli in Cheese*, *J. Dairy Res.* 25: 431, 1958.
27. Sharpe, M.E. : *Taxonomy of the lactobacilli*, *Dairy Sci. Abstr.* 24: 109, 1952.
28. Rogosa, M. : *Genus I. Lactobacillus. p. 576~593. In R.E. Buchanan and N.E. Gibbons (ed.). Bergey's manual of determinative bacteriology, 8th ed. The Williams and Wilains Co., Baltimore, 1974.*
29. Maclowry, J.D., Jaqua, M.J., and Splepak, S.T. : *Detailed methodology and implementation of a semiautomated serial dilution microtechique for antimicrobiol. susceptibility testing*, *Appl. Microbiol.* 20: 46, 1970.
30. Wolf, P.L., Russel, B., and Shimoda, A. : *Practical clinical microbiology and mycology: Techiques and interpretation*, John Willy and Sons, N. Y., p. 198, 1975.
31. Sieckmann, D.G., Read, N.D., and Georgi, G.E. : *Transferable drug resistance among enterobacterioceae isolated from human urinary tract infection*, *App. Microbiol.* 17: 701, 1969.
32. Beck, C., and Necheles, H. : *Beneficial effects of administration of Lactobacillus acidoplilus in diarrheal and other intestinal disorders*, *Am. J. Gastroenteral.* 35: 522, 1961.

33. Dahiya, R.S., and Spek, M.L. : *Hydrogen peroxide formation by Lactobacilli and its effect on Staphylococcus aureus*. *J. Dairy Sci.* 51 : 1568, 1968.
34. Gordon, D., Macrae, J., and Wheater, D.M. : *A Lactobacillus preparation for use with antibiotics*. *Lancet* 272 : 899, 1957.
35. Price, R.J., and Lee, J.S. : *Inhibition of Pseudomonas species by hydrogen peroxide producing Lactobacilli*. *J. Milk Food Technol.* 33 : 13, : 1970.
36. Sandine, W.E., Muralidhara, K.S., Elliker, P.R., and England D.C. : *Lactic acid bacteria in food and health : A review with special reference to enteropathogenic Escherichia coli as well as certain enteric diseases and their treatment with antibiotics and Lactobacilli*. *J. Milk Food Technol.* 35 : 691, 1972.
37. Wheater, D.M., Hirsch, A., and Mattick, A. T.R. : *Positive identity of "Lacobacillin" with hydrogen peroxide produced by Lactobacillus*. *Nature* 170 : 623, 1952.
38. Kobayashi, Y., Tohyama, K., and Terashima, T. : *Studies on biological characteristics of Lactobacillus II. Tolerance of the multiple antibiotic resistant strain, L. casei PSR 3002. to artificial digestive fluids*. *J. Jap. Bacteriol.* 29 : 84, 1974.
39. Jarolmen, H., Kemp, G. : *R-factor transmission in vivo*. *J. Bacteriol.* 99 : 487, 1969.
40. Smith, H.W. : *Observation on the in vivo transfer of R factors*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 182 : 80, 1971.