

이질균속의 항균제 내성

국립보건원 미생물부

정태화 · 이명원 · 이복권 · 김기상 · 이훈구

단국대학교 이공대학 미생물학과

이 연 태 · 홍 성 노

= Abstract =

Antimicrobial Drug Resistance in *Shigella* cultures Isolated in Korea (1983)

Tae Hwoa Jung, Myung Won Lee, Bok Kwon Lee, Ki Sang Kim and Hun Goo Lee

Department of Microbiology, National Institute of Health, Seoul, Korea

Yun Tai Lee and Sung Ro Hong

Department of Microbiology, Dankook University, Seoul, Korea

One hundred and forty strains of *Shigella* cultures isolated from the twelve hygiene laboratories of cities and provincial level and general hospital laboratories in 1983, and were tested for their resistance to 13 antimicrobial drugs and their R-Plasmid transfer.

One hundred and forty (100%) of isolates were susceptible to amikacin, gentamicin, tobramycin. a total of 94.3% of all *shigella* isolates were resistant to 1 or more of the 13 antimicrobial agents tested. The most commonly found resistance was to chloramphenicol (94%), followed by streptomycin (93%), tetracycline (92%), piperacillin (90%), ampicillin (83%), cefoperazone (42%), nalidixic acid (14%), cephalothin (17%), rifampicin (22%), and kanamycin (6%).

Sixty percent of strains among 140 were resistant to ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, tetracycline at same time.

The transfer of drug resistance by conjugation was tested and 94 strains (94.3%) which were resistant to one or more drugs were found to transfer their drug resistance to *E. coli*.

서 론

1959년 일본에서 접합성 R-plasmid가 발견됨으로써 *Shigella* 균속이 Sulphonamide 치료제에 내성을 갖기 시작한 것을 알게 되었다¹⁾. 1960년 경에는 13%나 항균제에 내성을 갖는 것을 알게된 후 각 항균제에 대한 내성 증가율 변화에 많은 연구가 시작되었다^{2), 14), 17), 18), 19)}.

항균제에 대한 자연돌연변이에 의한 출현도 있지만 대부분의 장내세균들과 그람음성균들은 접합에 의한 R-plasmid가 전달되고 감수성균이 내성균으로 전달되어 항균제에 내성을 갖는 빈도수가 많아지고 있다. 따라서 한가지 약제에 내성을 가지면

다른 약제에도 내성을 갖는 다제 약제내성 변화를 가져 오므로써 여기에 관여하는 전달성 R-plasmid에 대한 많은 관심과 연구가 진행되고 있다^{3), 4)}. 또한 무분별한 항균제의 남용에서 오는 병원성 세균의 항균제내성 증가도 또한 항균제치료의 문제점으로 남아있다. 따라서 저자들은 1983년 전국보건망을 통하여 분리 동정된 *Shigella* 균속 중에서 140 균주를 대상으로 현재 널리 쓰이고 있는 항균제를 비롯하여 최근에 시판하고 있는 항균제를 포함하여 13종의 항균제 감수성 검사를 실시하였으며 또한 항균제내성 전달변화에 대한 실험성적을 얻었기에 이에 보고하고자 한다.

재료 및 방법

Table 1. Solvents and diluents for stock solutions of antimicrobial agents^{10, 20)}

Antimicrobial Agents	Potency mcg/mg	Solvent	Diluent
Amikacin	915	Water	Water
Ampicillin	928	Phosphate buffer pH 8.0, 0.1M	Phosphate buffer pH 8.0, 0.1M
Cephalothin	939	Phosphate buffer pH 6.0, 0.1M	Water
Chloramphenicol	985	Ethanol	Water
Gentamicin	605	Phosphate buffer pH 8.0, 0.1M	Water
Kanamycin	654	Phosphate buffer pH 8.0, 0.1M	Water
Nalidixic acid	980	NaOH, 1N	Water
Rifampicin	993	Methanol	Phosphate buffer pH 7.0
Streptomycin	776	Water	Water
Tetracycline	940	Water	Water
Tobramycin	932	Phosphate buffer pH 8.0, 0.1M	Phosphate buffer pH 8.0, 0.1M
Cefoperazone	920	Phosphate buffer pH 6.0, 0.1M	Phosphate buffer pH 6.0, 0.1M
Piperacillin	969	Phosphate buffer pH 6.0, 0.1M	Phosphate buffer pH 6.0, 0.1M

Table 2. Criteria of resistant strains expressed by MIC (mcg/ml)^{10, 20)}

Antimicrobials	Resistant
Amikacin	≥32
Ampicillin	≥32
Cefoperazone	≥32
Cephalothin	≥32
Chloramphenicol	≥25
Gentamicin	≥16
Kanamycin	≥25
Nalidixic Acid	≥32
Piperacillin	≥32
Rifampicin	≥32
Streptomycin	≥15
Tetracycline	≥12
Tobramycin	≥16

1. 사용균주

1983년도 1월부터 12월사이 전국 보건연구소와

시내 종합병원 임상검사실에서 수집한 *Shigella* 균속을 분리 동정하여 이중 140균주를 실험대상 균주로 사용하였다.

2. 사용항균제

Amikacin 외 12종류의 항균제를 사용하였으며 이에 대한 조제 방법은 Table 1과 같다.^{10, 20)} 각 항균제는 알맞는 용매에 녹여 -20°C에 동결시켜서 사용하였다. 항균제는 본 연구원 항생물질과 표준품을 사용하였다.

3. 항균제 내성실험

내성실험은 평판회석법으로 실시하였으며^{10, 11, 20)} 배지는 Müller Hinton agar를 사용하였다. 항균제를 2배수로 순차적으로 희석하여 배지에 포함시켜서 만든 평판배지는 4°C 냉장고에 보관하면서 3일이내 사용하였다. 각 항균제가는 배지의 항균제 약효를 확인하기 위하여 사용할 때마다 *E. coli* ATCC 25922을 사용하여 약효를 확인하였다. 37°C에서 Müller Hinton broth에 18시간 배양한 균을 내

Table 3. Drugs susceptibility patterns of *Shigella*

Drugs	MIC range (ug/ml)	MIC range (ug/ml)															
		0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥64	128	256	≥256	512	1024	≥1024
Amikacin	No. of strains			1		6	109	23	1								
	Percentage			1		4	78	16	1								
	Cumulative %			1		5	83	99	100								
Ampicillin	No. of strains				2	8	5	7	1						1	8	108
	Percentage				1	6	4	5	1						1	6	76
	Cumulative %				1	7	11	16	17						18	24	100
Cephalothin	No. of strains				1		3	47	64	14		5	1	3			
	Percentage				1		2	34	46	10		4	1	2			
	Cumulative %				1		3	37	83	93		97	98	100			
Cefoperazone	No. of strains	8	22	16		5		7	33	18	41						
	Percentage	6	16	11		4		5	16	13	29						
	Cumulative %	6	22	33		37		42	58	71	100						
Chloramphenicol	No. of strains				6	2	1					19	58		33	21	
	Percentage				4	1	1					14	41		24	15	
	Cumulative %				4	5	6					20	61		85	100	
Gentamicin	No. of strains		37	73	30												
	Percentage		26	53	21												
	Cumulative %		26	79	100												
Kanamycin	No. of strains					2	124	6						8			
	Percentage					1	90	94						6			
	Cumulative %					1	90	94						100			
Nalidixic acid	No. of strains			64	40	17	2		1			2	17				
	Percentage			44	29	12	1		1			1	12				
	Cumulative %			44	73	85	86		87			88	100				
Piperacillin	No. of strains		4	6	4					2	124						
	Percentage		3	4	3					1	89						
	Cumulative %		3	7	10					11	100						
Rifampicin	No. of strains					2	46	52	9	29				2			
	Percentage					1	33	38	6	21				1			
	Cumulative %					1	34	72	78	99				100			
Streptomycin	No. of strains				1	3	5	4	4			18			13	30	62
	Percentage				1	2	4	3	3			13			9	21	44
	Cumulative %				1	3	7	10	13			26			35	56	100
Tetracycline	No. of strains		6	4	1				1	2		6	120				
	Percentage		4	3	1				1	1		4	86				
	Cumulative %		4	7	8				9	10		14	100				
Tobramycin	No. of strains		1	60	62	17											
	Percentage		1	43	44	12											
	Cumulative %		1	44	88	100											

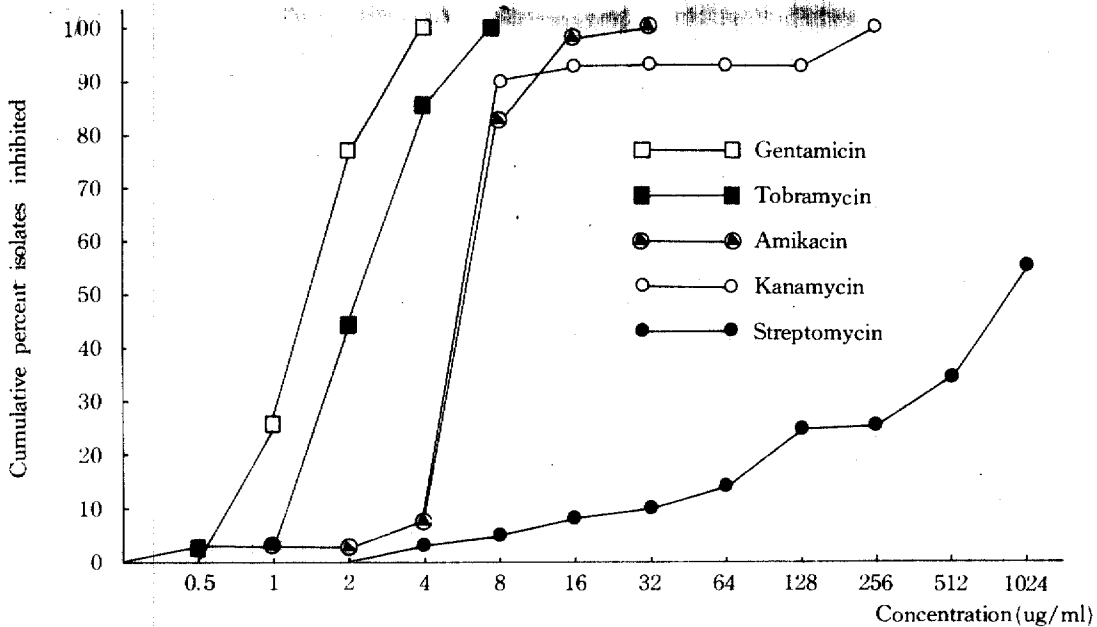


Fig. 1. Curvilinear nature of dose response curves with aminoglycoside type antimicrobial agents, tested over a wide range of concentration.

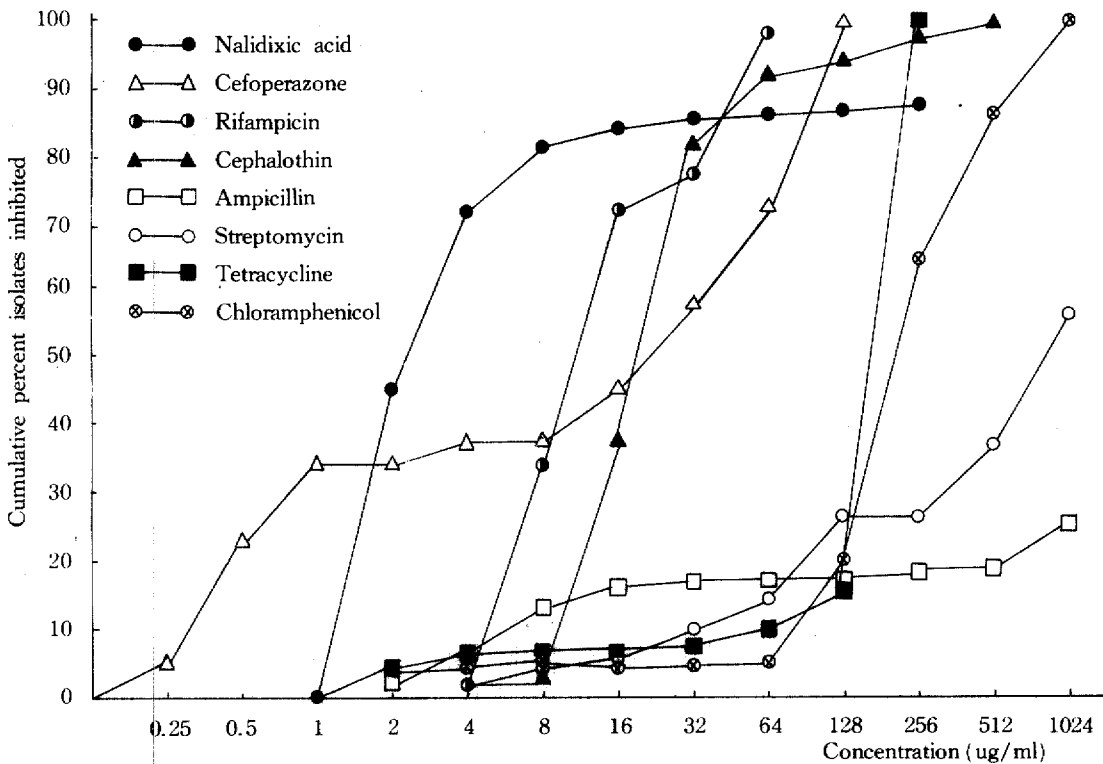


Fig. 2. Curvilinear nature dose response curves with eight different antimicrobial agents, tested over a wide range of concentration.

경 3 mm 백금이로 평판배지에 접종하여 37°C에서 18시간 배양후 접종부분의 발육을 육안으로 관찰하여 최소발육억제농도(MIC)를 정하였다. 나타난 MIC 가 Table 2의 농도보다 높은 경우에 내성균으로 판정하였다^{10,19)}.

4. 내성전달실험^{4,5,6,8,12,18,19)}.

내성전달실험에서 내성을 전달받는 실험 균주로는 *E. coli* ML1410, RG176, RG488 을 사용하였다. 이중 *E. coli* ML1410, RG176은 Nalidixic acid에 내성을, *E. coli* RG488은 Rifampicin에 내성을 가지고 있다. 공시균과 피전달균을 각각 Müller Hinton broth에 18시간 배양후 0.4ml을 각각 20ml Müller Hinton broth에 접종하여 3-4 시간 배양 후

Table 4. Drug resistance patterns of *Shigella*

No. of drugs# multiply resistant to	Resistance pattern	No. of strains	
8	Am C CF Ce K PC Sm Te	1	
	Am C CF Ce NA PC Sm Te	8	
	Am C CF Ce PC Rf Sm Te	1	
7	Am C Ce K PC Sm Te	4	
	Am C Ce NA PC Sm Te	8	
	Am C Ce PC Rf Sm Te	3	
	Am C Ce CF PC Sm Te	23	
	Am C CF NA PC Sm Te	2	
	6	Am C Ce PC Sm Te	39
		Am C Ce K PC Sm	1
Am C CF PC Sm Te		1	
Am C K PC Sm Te		2	
Am C NA PC Sm Te		2	
Am C PC Rf Sm Te		3	
Am Ce CF PC Sm Te		1	
5		Am C CF Sm Te	1
	Am C PC Rf St	1	
	m C PC Sm Te	15	
	C Ce PC Sm Te	3	
4	Am C Sm Te	1	
	C PC Sm Te	2	
3	Am Ce PC	1	
	C Sm Te	6	
	Ce CF PC	1	
2	C PC	1	
	C Sm	2	
	C Te	1	
	Ce PC	1	
1	C	1	
	PC	2	
	Sm	2	

Am, Ampicillin; C, Chloramphenicol; CF, Cephalothin; Ce, Cefoperazone; K, Kanamycin; NA, Nalidixic acid; PC, Piperacilline; Rf, Rifampicin; Sm, Streptomycin; Te, Tetracycline

공시균과 피전달균을 4 : 1 비율로 혼합하여 18시간 배양하였다. 이 혼합액을 선택배지에 0.1ml 을 접종하여 유리막대로 전표면을 고루쳐서 37°C 18시간 배양 후 나타난 집락을 조사하여 내성전달을 확인하였다.

성 적

실험균주에 대한 항생제 감수성 결과를 보면 Table 3 과 같다. Amikacin, Tobramycin, Gentamicin 에서는 모두 감수성을 나타내었으며 Kanamycin 은 94% Cephalothin 에서는 83%, Rifampicin 은 78%, Nalidixic acid 는 86%의 감수성을 보였지만 Streptomycin 에서는 93%가 내성을, Tetracycline 은 92%, Chloramphenicol 은 94% Ampicillin 은 83%가 내성을 나타내었으며 Piperacillin 에서는 90% Cefoperazone 은 42%가 내성을 나타내었다. Ampicillin 과 Streptomycin 에서 1024mcg/ml 의 고농도에서도 내성을 갖는 균주가 각각 76%, 44%, 나타났다. Aminoglycoside 계통의 항생제 MIC 실험결과와 그와 항균제에 대한 MIC 실험결과에 대한 누적백분율에 대한 성적은 Fig 1, Fig 2 와 같다.

각 항균제에 대한 내성 패턴을 보면 Sm, C, Te, Am, PC, Ce 에 내성인 균주가 전체의 27.9%을 차지하는 39주로 가장 많으며, 다음이 Am, Ce, C, Sm, T, PC, Cf 에 내성을 가지는 균주가 16.4%인 23주로 나왔다. 전 균주가 한가지 이상의 항균제에 내성을 가지는 것으로 나타났다(Table 4). 항생제 내성을 수량별로 보면 1제 내성이 4%, 2제 내성이 4%로 낮게 나타났으며 6제 내성은 35%, 7제 내성이 29%, 8제 내성이 7%로 나타났다(Fig 4).

장티푸스 내성이 *E. coli* 로 전달되는 내성전달 패턴을 보면 Table 5 와 같다. 이 내성전달실험 대상은 Am, C, Sm, Te 에 내성을 가지는 조합을 중심으로 하였다. Am, C, Sm, Te 을 가지는 내성이 모두그

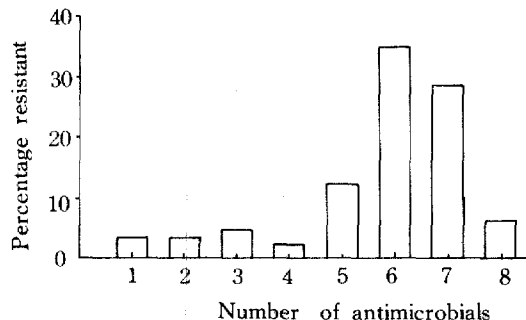


Fig. 4. Resistance pattern to any combination of thirteen antimicrobial agents.

대로 전달되는 경우가 86.4%로 가장 높고 Am, C, Na, Sm, Te 가 Am, C, Sm 으로 전달되는 경우는 61%로 나타났으며 Am, C, Sm, Te 에서 2균주가 전혀 내성을 전달하지 못하였으며, C, Sm, Te 에서는 3균주가, C, Te 에서는 1균주가 Sm 내성, 2균주가 내성이 전달되지 못했다.

고 찰

항균제에 대한 내성을 갖는 현상은 1959년 이 미 인식되기 시작했다. 일본에서 조사한 바에 의하면 1953년에 *Shigella* 4900균주 중 Streptomycin, Tetracycline 에 내성을 갖는 균주가 각각 5주, 2주였으며 두가지 이상 항균제에 내성을 나타내는 균주는 발견되지 않았으나 1959년도에는 *Shigella* 총 분리균주 4873주에서 Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracycline 에 동시에 내성을 갖는 균주가 0.76%인 37주가 나타났으며 1960년도에는 9.1%인 308균주가 다제내성균주로 나타났다^{13,17}. 따라서 항균제에 대한 내성인식이 점점 주목을 받기 시작했으며 1959년도에는 이질균과 대장균을 혼합배양하면 약제 내성이 전달하는 현상을 처음으로 발견하고 부터는 이에 대한 연구가 활기를 더기 시작했다^{14, 15}. 이 약제내성의 전달은 Transduction 이나 Transformation 에 의해서 일어나는 것이 아니고 conjugation 에 의하여 일어나는 사실은 Mitsuhasi et al 에 의해서 확인되었다. 이러한 사실들은 장내세균군을 비롯하여 많은 그람음성균에서 일어나는 것을 확인하였다¹⁷. Mitsuhasi et al 은 또한 대장균에서 F factor 는 약제전달에 반드시 필요한 것이 아니라 Phage P₁ ke 에 의해서 내성을 갖는 것도 확인하였다¹⁷. Watanabe and Fukasawa^{16, 18} 는 장내세균군에서 약제내성에 관여하는 Episome 에 대한 연구를 1961년에 밝힌 이래 여기에 관한 많은 자료를 제시하였다^{4, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15}.

Shigella 균속에 대한 항균제 내성 검사결과를 보면 박기영등¹¹의 보고에 의하면 Tetracycline, Doxycycline 에 내성을 갖는 균주가 48주 중에서 98.8%인 45주로 나타났으며 Tetracycline, Doxycycline, Chloramphenicol, Streptomycin 에 내성을 갖는 균주가 70.8%인 34균주로 나타났다고 보고하고 있다. Ryu and Kim^{16, 21}의 보고에 의하면 *Shigella* 58주중 B_{2a} Serotype 에 속하는 26주중 Chloramphenicol, Oxytetracycline, Streptomycin 에 내성을 갖는 율이 92.3%, 88.5%, 96%로 나타났으며 Ampicillin 에서는 모두 58주가 감수성을 가지는 것으로 나타났다. 1979년 정윤섭¹¹등의 보고에 의하면 이질균 *Shigella*

flexneri (B₂)에서 5년동안 항균제 내성변화율은 Ampicillin은 1974년에 15.6%의 내성을 보였으나 5년 후 1978년에는 73.3%의 높은 내성을 보였으며 Chloramphenicol의 경우 1974년에는 70.6%의 내성이 1975년에는 92.6%, 1978년에는 90.8%의 내성을 나타내었다. 1980-1981년도 사이 분리된 *Shigella*에 대한 박승합²⁾의 보고에 의하면 Ampicillin, Chloramphenicol, Streptomycin에 내성을 가지는율이 97.2%, 98.1%, 81.1%로 나타났다. 이연태, 박경란³⁾의 결과에 의하면 이질균 117주에서 Ampicillin 내성이 87.4%, Tetracycline, Streptomycin, Chloramphenicol 내성이 96.4%, 95.5%, 95.5%로 나타났다. 저자들⁴⁾이 1982년 전국보건의망을 통하여 분리한 *Shigella flexneri* 233균주 중 Ampicillin에서

91.4%, Carbenicillin에 92.3% Chloramphenicol에 94.8% Streptomycin에 96.1%의 내성을 보였다. 본 연구에서 Ampicillin에 내성인 균주가 83%, Chloramphenicol에 94%, Tetracycline에 92%, Streptomycin에 93%의 내성을 보인 것은 앞의 실험 결과들과 거의 비슷한 패턴을 보여주고있다. 그러나 박승합²⁾의 Kanamycin, Amikacin, Tobramycin에서 감수성 결과는 83%, 98.1%, 97%로 나왔으나 본 연구 결과에서는 94%, 100%, 100%의 조금 더 높은 감수성 결과를 나타내었다. 본 실험 결과에서 Ampicillin의 경우 1024mcg/ml의 농도에서도 내성을 갖는 경우가 76%인 108균주로 나타났으며 Streptomycin의 경우에도 1024mcg/ml에서 살아남은 균주가 44%인 62균주가 나타났다. 이것은 32

Table 5. Original and transferred drugs resistance pattern of *E. Coli*

No. of drugs* multiply resistant to	Resistance pattern	No. of strains	Resistance patterns transferred	No. of strains transferred resistance
5	AM C K Sm Te	8	Am C K Sm Te	2
			AM C K Te	1
			AM C Sm Te	3
			AM C Sm [†]	1
			K Sm	1
5	AM C NA Sm Te	18	AM C NA Sm	
			Te	1
			AM C Sm Te	4
			AM C Sm	11
			NA Sm	1
			Sm	1
4	AM C Sm Te	59	AM C Sm Te	51
			AM Sm Te	3
			C Sm Te	2
			Sm Te	1
			none [†]	2
3	C Sm Te	10	C Sm Te	6
			C Sm	1
			none	3
2	C Sm	1	C Sm	1
2	C Te	1	none	1
1	C	1	none	1
1	Sm	2	none	2
Total		100		100

*AM, Ampicillin; C, Chloramphenicol; K, Kanamycin; NA, Nalidixic acid; Sm, Streptomycin; Te, Tetracycline;

[†] Not transferred. 1. Not transferred.

mcg/ml 농도의 기준보다 32배나 높은 농도에서 자란다는 것은 항균제의 효과에 대한 문제점을 낳게 한다. 또한 Chun and Seol⁹⁾의 결과에 의하면 *Shigella*가 4제 항균제에 내성을 갖는율이 62%로 나타났으며 1982년도에 분리한 이질균 속에서 이연태, 김지연⁴⁾의 보고에 의하면 5제 내성이 50.4%로 가장 많고 4제 내성이 22.2%로 나타났으며 단제내성(2.7%)보다 다제내성(92.2%)이 많았다고 보고하고있다. 본 실험결과에서도 단제내성(4%)보다는 다제내성(96%)이 많았고 6제내성이 가장 많은 35%로 49주였으며 7제내성이 29%인 41주로 다음으로 많았다. 이것은 여러 보고에서 볼수 있는 것과 같이 다제내성화 되어가는 경향이 뚜렷하게 나타나고 있다.

R plasmid 전달 실험에서 Chun and Seol⁹⁾은 약제내성을 갖는 *Shigella* 79균주 중 74.7%인 59주가 내성을 전달 받았다고 했으며, 이연태, 박경란⁴⁾의 보고에 의하면 내성을 갖는 *Shigella* 111균주중 73%인 81균주가 단제 혹은 다제내성을 전달하였한다. Datta and Olarte¹⁰⁾는 Mexico에서 이질균이 전염되는 동안 *Shigella dysenteriae* 1 R plasmid 전달이 일어나는 것을 보고했다. 본 실험결과에서도 67%정도로 내성이 전달되는 것으로 나타났으며 단제내성 전달율보다는 다제 내성전달 빈도가 훨씬 높은 것으로 나타났다. 이 결과는 조동택, 전도기⁶⁾에서는 67.8%, 설성용⁷⁾은 68.8%로 본실험결과와 거의 같은 결과를 보여주고 있다.

결 론

전국보건망을 통하여 분리동정한 이질균속 140주에 대한 Amikacin, Ampicillin, Cephalothin, Cefoperazone, Chloramphenicol, Gentamicin, Nalidixic acid, Kanamycin, Piperacillin, Rifampicin, Streptomycin, Tetracycline, Tobramycine의 13종의 항균제에 대한 MIC 농도를 실험했으며 내성을 가지는 이질균이 *E. coli*에 내성전달실험을 실시하여 다음과 같은 결과 얻었다.

1. Amikacin, Gentamicin,에서는 모두 감수성을 보였지만 Kanamycin 에는 94%, Cephalothin 에는 83%, Rifampicin 은 78% Nalidixic acid 는 86%의 감수성을 보였다. Streptomycin 에서는 93%가 내성을 나타냈으며 Tetracycline 은 92%, Chloramphenicol 은 94%, Ampicillin 은 83%, Piperacillin 은 90%, Cefoperazone 은 42%가 내성을 나타냈었다.

2. 한가지 이상의 항균제에 내성을 가지는 경우가 전체의 94.3%로 나타났으며 Ampicillin, Chlor-

amphenicol, Streptomycin, Tetracyclin 에 함께 내성을 갖는 수가 전체의 60.7%을 나타내었다.

3. 항균제 내성전달 실험에서 Ampicillin, Chloramphenicol, Streptomycin, Tetracycline 의 내성을 가지는 인자가 그대로 전달되는 경우는 내성전달실험 전체의 86.4%로 가장 높은 빈도로 나타났다.

참 고 문 헌

- 1) 박기영, 이홍균, 심재용 : 1973년에 분리된 병원성 세균의 항균제에 대한 감수성, 대한미생물학회지 9 : 19, 1974.
- 2) 박승함 : 최근 20개월간 분리된 이질균의 고찰과 과거 20년간의 항균제에 대한 감수성의 변천, 대한미생물학회지 16 : 1, 1981.
- 3) 이명원, 윤승기, 이복권, 최재두, 김병훈, 정태화 : 한국에서 분리된 *Shigella* 균속에 관한 세균학적 역학조사연구, 국립보건원보 19 : 69, 1982.
- 4) 이연태, 박경란 : 대장균 및 이질균의 전달성 R plasmid 에 관한 연구, 대한미생물학회지 15 : 77, 1983.
- 5) 정윤섭, 송경순, 이귀영, 이삼열 : 최근 5년간 분리된 enteropathogenic bacteria, 대한미생물학회지 14 : 17, 1979.
- 6) 조동택, 전도기 : 대장균의 항균제 내성 및 전달성내성 Plasmid, 대한미생물학회지 17 : 21, 1982.
- 7) 설성용 : *Salmonella* 및 *Shigella*의 균형 및 항생제 내성의 추이, 경북의대잡지 21 : 243, 1900.
- 8) Davey RB 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) Chun DK and Seol S.Y. : Drug resistance and R plasmids of *Salmonella* and *Shigella* in Korea, *Tropical Medicine* 20:123, 1978.
- 10) Edwin HL : Laboratory tests in chemotherapy P.446, manual of clinical microbiology 3rd ed. American Society for microbiology, Washington, D.C. 1980.
- 11) Farrar WE Jr. and Margene Eidson : Antibiotic resistance in *Shigella* mediated by R factors. *J. Infectious Diseases* 123:477, 1971.
- 12) Schneider H and Falkow S : Characterization of an Hfr strain of *Shigella flexneri*, *J. Bacteriol.* 88:682, 1964.

- 13) Hardy K : R plasmid P 50, Bacterial plasmids Thomas Nelson and sons LTD Hong Kong, 1981.
- 14) Bissett ML, Abbotol SL and Wood RM : Antimicrobial resistance and R factors in *Salmonella* isolated in California (1971-1972), *Antimicrob. Ag. chemother.* 5:161, 1974.
- 15) Datta N and Olarte J : R factors in strains of *Salmonella typhi* and *Shigella dysenteriae* 1 isolated during epidemics in Mexico : classification by compatibility. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 8:310, 1974.
- 16) Kim SH, Chun NH and Ryu YH : A report on the *Shigella* cultures isolated in Korea (1975), *J. Kor Soc. Microbiol.* 11:23, 1976.
- 17) Watanabe T : Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria, *Bacteriological review*, 27:87, 1963.
- 18) Watanab T and Fukasawa T : Eisome-mediated transfer of drug resistance in *Enterobacteriaceae* I. Transfer of resistance factors by conjugations. *J. Bacteriol.* 81:669, 1961.
- 19) Watanabe T and Fukasawa T : Episome-mediated transfer of drug resistance in *Enterobacteriaceae* II. Elimination of resistance factor with Acridine dyes. *J. Bacteriol.* 81:679, 1961.
- 20) Lorian V : Susceptibility testing of antibiotics in liquid media the characterization of plasmids that carry antibiotic resistance genes P. 73, P. 433, Antibiotics in Laboratory medicine, Williams & Wilkins Bultimore/London, 1980.
- 21) Ryu YH and Kim SH : A report on the *Shigella* cultures isolated in Korea (1973), *J. Kor. Soc. Microbiol.* 9:7, 1974.