

## *Serratia marcescens*의 항균제 내성 및 R plasmid

경북대학교 의과대학 신경정신과학교실<sup>1</sup> · 경북대학교 의과대학 미생물학교실<sup>2</sup>  
계명대학교 의과대학 미생물학교실<sup>3</sup>

허찬희<sup>1</sup> · 이유철<sup>2</sup> · 설성용<sup>2</sup> · 조동택<sup>2</sup> · 전도기<sup>3</sup>

= Abstract =

### Antimicrobial Drug Resistance and R Plasmids of *Serratia marcescens*

Chan-Hee Huh<sup>1</sup>, Yoo-Chul Lee<sup>2</sup>, Sung-Yong Seol<sup>2</sup>, Dong-Taek Cho<sup>2</sup> and Do-Ki Chun<sup>3</sup>

Department of Neuropsychiatry, Kyungpook National University, School of Medicine<sup>1</sup>

Department of Microbiology, Kyungpook National University, School of Medicine<sup>2</sup>

Department of Microbiology, Keimyung University Medical College<sup>3</sup>, Taegu, Korea

Forty clinical isolates of *Serratia marcescens* were tested for their susceptibility to 19 antimicrobial drugs and studied on the molecular characteristics of R plasmids.

Cefotaxime (Ct) was the most effective drug and only 2 (5%) strains were resistant to this drug. Thirteen to 18% of strains were resistant to cefoperazone (Cz), amikacin (Ak), and trimethoprim (Tp), and 28 to 40% were resistant to piperacillin (Pi), nalidixic acid (Na), gentamicin (Gm), and cefoxitin (Cx). A majority of strains were resistant to carbenicillin (Cb), tobramycin (Tb), kanamycin (Km), and cefamandole (Cd), and all to cephalothin. One half of the isolates were resistant to 10 or more drugs.

MIC<sub>90</sub> of Pi to Gm-resistant strains (Gm<sup>r</sup>) were 8 times higher than that to Gm-susceptible strains (Gm<sup>s</sup>), but MIC<sub>90</sub> of Ak, Cx, Ct, and Cz were almost the same between both Gm<sup>r</sup> and Gm<sup>s</sup> strains.

Nine (23.7%) strains among 38 of multiply drug-resistant *S. marcescens* transferred conjugally their partial patterns of resistance to *E. coli* or *Klebsiella* strains, and two *S. marcescens* strains producing bacteriocin transferred their resistance to *Klebsiella* only, but not to *E. coli*.

The plasmid profiles of *S. marcescens* were studied by the methods of SDS lysis and agarose gel electrophoresis. Twenty-four (60%) strains carried one to four plasmids of 1.4 to 144 Mdal, and conjugative R plasmids of 49 to 127 Mdal were noted in transconjugants.

MIC levels of drugs in transconjugants were variable by the R plasmids and recipient strains.

### 서 론

*Serratia* species는 한때 색소산생성인 비병원성 균으로 생각되어 왔으나 근래 원내감염의 주요한 원인균으로 그리고 다약제내성균으로 관심의 대상이 되고 있다<sup>1,2,3,4</sup>.

*Serratia*는 현재 6개의 species가 알려져 있으나 사람에서 분리되는 것은 대부분이 *Serratia marcescens*이며 원내감염을 일으키는 주원인균으로 알려져 있다<sup>5</sup>.

*S. marcescens*는 대개 기회감염을 일으키며 underlying disease, 면역억제제의 투여 및 기계적 처

치와 관계가 있다<sup>6</sup>. 즉 호흡기도의 각종치치나 흡인등으로 인한 호흡기 감염<sup>7,8</sup>, 방광경검사, 삽관 및 뇨로폐색등으로 인한 뇨로감염<sup>9</sup>, 정맥내 삽관이나 마약투여시의 직접 혹은 피부 방어기전의 파괴로 인한 피부나 창상감염<sup>10</sup>, 그리고 정맥 및 복강삽관, 화상부위 또는 뇨로감염등을 통한 패혈증<sup>11</sup> 등에서 자주 감염을 볼 수 있으며 최근 heroin중독자의 심내막염<sup>12</sup>에서도 균이 검출된 보고도 있다.

또한 기회감염의 한요인으로서 중요시 되고 있는 항균제의 과다사용은 정상세균총을 변화시키고 선택작용으로 인해 내성균의 출현과 조직내 정착에 기여한다. 특히 원내감염의 원인이 되는 균종의 변화물 보면 과거 용혈성 연쇄구균 및 penicillin 감수성

포도구균에서 penicillin 내성 포도구균 및 비교적 감수성인 Gram 음성이었으나 현재는 Pseudomonas, Proteus, Providencia, Klebsiella 및 *S. marcescens* 등의 약제내성인 Gram 양성 간균으로 변화되어 왔음을 볼 수 있다.

*Serratia*는 cephalosporin과 polymyxin에 대해 자연내성을 가지며<sup>2, 10, 21</sup> 잦은 항균제 노출이 더 쉽게 내성을 획득하게 되며 대부분이 다약제내성균으로 되었다<sup>30, 35, 40</sup>.

그래서 이균은 항균제 선택작용에 다른 기회감염의 원인균보다 더 효과적으로 살아남게 되며 더 흔한 원내감염의 원인균으로 작용할 수 있다.<sup>14, 37</sup>

*S. marcescens*는 색소산생주와 비산생주로 나뉘어지나 색소산생주의 감염에 있어서의 중요성은 아직 불확실하며 대부분의 원내감염은 비색소산생주에 의한 것으로 알려져 있다<sup>30, 35</sup>. 비색소산생 *S. marcescens*는 대부분이 다약제내성균이며 R plasmid는 원내감염의 원인균에서 흔히 발견되는 것으로 보고되어 있다.<sup>12, 25, 36, 40</sup> 이들 R plasmid는 감수성균주로 내성이 전달될<sup>41</sup> 뿐 아니라 이미 내성인균에 대해 내성의 정도를 증가시킬 수 있음이 시사되고 있다<sup>39</sup>.

또한 *Serratia*에는 R plasmid 외에도 대사에 관계하는 plasmid도 존재하고 있음<sup>23</sup>이 알려져 있어 앞으로 이에 대한 많은 연구가 기대된다.

본 연구는 각종 임상가검물에서 *Serratia*를 분리하여 각종 항균제에 대한 내성을 파악하고 각종 항균제의 병합시 그 효과와 R plasmid 및 기타 plasmid의 존재여부를 내성전달과 agarose gel 전기영동법에 의해 조사하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 균 주

1980년에서 1984년 경북대학교 의과대학 부속병원에 내원한 환자의 뇨, 농, 혈액, 창상, 객담 및 흉막액 등에서 분리한 *Serratia marcescens* 40주(표1)을 공시했으며 균주의 분리 및 동정은 Martin 및 Washington<sup>42</sup>의 방법에 의하였다.

### 2. 항균제 및 항균제감수성 검사

Chloramphenicol(Cm), tetracycline(Tc), sulfisomidine(Su), ampicillin(Ap), carbenicillin(Cb), streptomycin(Sm), kanamycin(Km), gentamicin(Gm), tobramycin(Tb), amikacin(Ak), cephalothin(Cl), cefamandole(Cd), cefoxitin(Cx), cefotaxime(Ct), cefoperazone(Cz), piperacillin(Pi), trimethoprim(Tp),

Table 1. Sources of *Serratia marcescens* isolates

Source	No. (%) of strains	No. of pigmented strains
Urine	14 (35.0)	0
Pus	12 (30.0)	0
Blood	6 (15.0)	3
Wound	4 (10.0)	0
Sputum	3 ( 7.5)	0
Pleural fluid	1 ( 2.5)	1
Total	40	4

nalidixic acid(Na) 및 rifampin(Rf) 등 19종의 항균제를 공시하였다.

항균제 감수성검사는 한천희석법에 의하였다. Mueller-Hinton agar(MHA)를 사용하였으며 규정된 용매에 녹인 항균제를 적당히 희석하여 사용하였다. 공시약제를 순차적으로 배수희석된 농도로 함유하는 평판배지에 37°C 18~24시간 배양한 균액을 생리식염수로 100배 희석하여 Steers 등<sup>43</sup>의 집종용구로 집종한 다음 37°C 24시간 배양후 집종부위의 균발육 유무를 보아 약제의 최소발육저지농도(MIC)를 결정하였으며 내성균의 판정은 National Committee for Clinical Laboratory Standards<sup>44</sup>의 판정기준에 따랐다.

### 3. 약제내성 전달실험

내성의 피전달균으로는 *E. coli* ML1410, RG,488 Klebsiella KB5-B 및 K-15 등을 사용하였다. 공시균과 피전달균 각각을 37°C 18~24시간 배양한 균액 0.05 ml를 각각 4 ml의 trypticase soy broth(TSB)에 접종하고 37°C 항온조에서 3~4시간 진탕배양한후 공시균과 피전달균을 1:4로 혼합하여 18시간 배양하였다. 이 혼합배양액의 원액 또는 적당한 희석액을 선택배지에 도말배양한 다음 나타나는 집락을 선택약제별로 3~4개씩 임의로 취하여 MacConkey 한천평판배지에 순배양하였으며 항균제에 대한 내성을 평판법에 의하여 검사하여 내성전달양상을 보았다.

### 4. 비전달성 R plasmid의 가동화

Anderson<sup>6</sup>의 방법을 적당히 수정시켜 실험하였다.

TSB에서 각각 3~4시간 증식시킨 비전달성 내성을 보유하는 공시균과 transfer factor RT 641을 보유하는 *Salmonella typhimurium* 49 R500을 1:1 혼합하여 37°C 항온조에서 2시간 배양하였으며 이

를 10배 희석한 다음 이에 최종피전달균을 1:2로 첨가하여 18시간 혼합배양한후 선택배지에 나타나는 집락을 관찰하였다.

### 5. Bacteriocin 산생실험

Shaw 등<sup>20)</sup>의 방법에 따랐으며 지시균은 피전달균으로 사용한 *E. coli* ML1410과 RG488을 사용하였다. MHA에 37°C 18시간 배양한 지시균액을 원액 또는 10배 희석하여 전면에 도말하고 그위에 공시균배양액을 적하하였으며 37°C 24시간후 발육저지대가 나타날때 bacteriocin 산생주로 판정하였다.

### 6. 항균제 병합실험

MHA를 사용하였으며 checkerboard 방식에 따라  $\beta$ -lactam 항균제는 최종농도가 512  $\mu$ g/ml에서 1  $\mu$ g/ml, Gm과 Tb는 8, 4, 2  $\mu$ g/ml, Ak는 32, 16, 8  $\mu$ g/ml 되게  $\beta$ -lactam 항균제와 aminoglycoside제 항균제를 복합함유한 배지에 37°C 18시간 배양균의 희석액을 접종하여 37°C 18~24시간 배양후 균발육유

무에 따라 병합시의 각 항균제별 MIC를 정하였다.

병용효과의 판정은 fractional inhibitory concentration(FIC)계수가 0.5 이하일 때 상승작용으로 판정하였으며 FIC계수의 산출방법은 다음과 같다<sup>21)</sup>.

$$FIC계수 = \frac{\text{병합시 A의 MIC}}{\text{단독사용시 A의 MIC}} + \frac{\text{병합시 B의 MIC}}{\text{단독사용시 B의 MIC}}$$

### 7. Plasmid DNA의 분리

Kado 및 Liu<sup>22)</sup>의 방법을 다소변경하여 실시하였다. 균을 3ml TSB에 37°C 24시간 진탕배양한 배양액 0.5ml를 취한 다음 12,000rpm(Microfuge, Beckman) 2분간 원심시켰다. 세포침사를 200  $\mu$ l의 TE buffer(10mM Tris, 1mMEDTA, pH8)에 부유시키고, 3% sodium dodecyl sulfate(SDS)와 50mM Tris를 함유하여 NaOH로 pH12.6으로 조절한 lysing solution을 400  $\mu$ l를 가하여 진탕혼합하면서 세포를 파쇄시켰다. 56°C 수조에서 45분간 가온시킨

Table 2. Antimicrobial susceptibility of 40 strains of *Serratia marcescens* isolates

Drug*	No. (%) of resistant strains	MIC range	MIC <sub>50</sub> <sup>b</sup>	MIC <sub>90</sub> <sup>c</sup>
Cm	25 ( 62.5)	4->512 <sup>d</sup>	64	256
Tc	37 ( 92.5)	4->512	128	512
Su	30 ( 75.0)	64->2,048	1,024	>2,048
Ap	31 ( 77.5)	8->512	512	>512
Cb	21 ( 52.5)	2->512	512	>512
Sm	34 ( 85.0)	2->512	128	>512
Km	25 ( 62.5)	2->512	128	>512
Gm	15 ( 37.5)	≤0.5->512	4	256
Tb	24 ( 60.9)	2->512	64	256
Ak	7 ( 17.5)	1- 512	4	256
Cl	40 (100.0)	>512	>512	>512
Cd	31 ( 77.5)	4->512	128	>512
Cx	16 ( 40.0)	4- 512	16	128
Ct	2 ( 5.0)	≤0.25- 128	0.5	16
Cz	5 ( 12.5)	≤0.5->512	2	128
Pi	11 ( 27.5)	≤0.5->512	32	512
Tp	7 ( 17.5)	≤0.25->512	1	128
Na	14 ( 35.0)	0.5->512	1	512
Rf	38 ( 95.0)	16->512	32	64

\* Abbreviations : see text.

<sup>b</sup> MIC<sub>50</sub>, concentration required for inhibition of 50% of strains.

<sup>c</sup> MIC<sub>90</sub>, concentration required for inhibition of 90% of strains.

<sup>d</sup>  $\mu$ g/ml.

다음 5분간 얼음으로 냉각시킨후 phenol-chloroform 혼합액을 가하였다.

단백제거에 사용되는 phenol-chloroform 혼합액은 증류하여 정제된 phenol과 chloroform (chloroform: isoamylalcohol, 24: 1, V/V)을 50: 50으로 혼합하여 제조하였다. Phenol-chloroform 혼합액을 용균시킨 시료에 가한후 잘 흔들어서 단백제거가 충분히 이루어지게 한후 12,000 rpm으로 15분간 원침시키고 Pasteur 피펫을 이용하여 경계면의 침사층을 피하면서 상층을 회수하였다. 이 상층액을 0.07% bromphenol blue, 7% SDS, 33% glycerol을 함유하는 buffer와 혼합하여 전기영동에 이용하였다.

### 8. Plasmid DNA의 전기영동

0.7% agarose gel을 이용하였으며 buffer는 89 mM Tris, 89 mM boric acid, 2 mM EDTA를 함유하는 TBE buffer를 이용하였다. 전기영동은 수평형 영동장치를 이용하였으며 35 mA로 240분 실시하였다. 매 전기영동 때마다 plasmid 분자량을 측정하기 위해 71 megadalton (Mdal), 38 Mdal, 29 Mdal, 5.1 Mdal, 3.9 Mdal, 3.4 Mdal 및 1.4 Mdal의 7개의 plasmid를 갖는 *E. coli*를 함께 영동하였다. Plasmid DNA의 관찰은 0.5 µg/ml의 ethidium bromide 용액에 20분간 염색한 gel을 UV transilluminator (TR 302, Spectroline) 상에서 polaroid MP 4 camera와 black and white land film (Polaroid

type 665)을 사용하여 촬영하였다. Plasmid의 분자량은 plasmid band의 이동거리를 사진상에서 Vernier caliper로 측정한후 분자량이 알려져 있는 plasmid와 공식군이 지닌 plasmid간의 상대적인 이동거리를 linear regression공식을 이용하여 산출하였다.

### 성 적

분리된 *Serratia* 40주의 19종 항균제에 대한 감수성을 보면 제 2표와 같다.

모든 균주는 Cl에 MIC 512 µg/ml 이상의 고도의 내성을 나타내었고 Rf (95%) 및 Tc (92.5%)에도 거의 대부분이 내성을 나타내었다.

가장 감수성을 나타내는 약제는 Ct였으며 2주 (5%)만이 내성이었고 90%의 균주발육을 저지하는 농도(MIC<sub>50</sub>)도 16 µg/ml로 낮았다. 그 외 비교적 감수성이 높은 것은 Cz, Ak, Tp 등이었으며 각각 12.5%, 17.5% 및 17.5%만이 내성을 나타내었고 MIC<sub>50</sub>은 128~256 µg/ml였다.

Gm (37.5%) 및 Na (35%)에도 비교적 낮은 내성 빈도를 보였으며, Km (62.5%), Tb (60%), Cb (52.5%) 및 Cx (40%) 등에는 반수내외에서 내성을 나타내었으나 Sm (85%), Ap (77.5%), Cd (77.5%) 및 Su (75%) 등에는 높은 내성율을 나타내었으며 MIC<sub>50</sub>도 512 µg/ml 이상이었다.

Table 3. Comparison of antimicrobial susceptibilities of gentamicin-resistant and gentamicin-susceptible strains of *Serratia marcescens*\*

Drug	Gentamicin-resistant strains			Gentamicin-susceptible strains		
	Percent resistant	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Percent resistant	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Gm	100.0	64 <sup>c</sup>	>512	0.0	2	4
Km	100.0	>512	>512	40.0	8	>512
Tb	100.0	128	>512	36.0	4	256
Ak	20.0	16	256	16.0	4	256
Cd	100.0	256	>512	64.0	64	>512
Cx	40.0	16	256	40.0	16	128
Ct	6.7	1	32	4.0	0.5	16
Cz	13.3	16	128	12.0	2	128
Pi	60.0	128	512	8.0	1	64
Ap	93.3	>512	>512	68.0	32	>512
Cb	93.3	>512	>512	28.0	4	>512

\* Fifteen of gentamicin-resistant strains and 25 of gentamicin-susceptible strains were tested.

<sup>a</sup> MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>: see Table 2.

<sup>c</sup> µg/ml.

Table 4. Antimicrobial resistance patterns of *Serratia marcescens* isolates

Multiplicity of resistance	Resistance pattern	No. of strains	Source
15	CmTcSuApCbSmKmGmTbAkCdCx CzPiNa	1	Urine
	CmTcSuApCbSmKmTbAkCdCx CtCzPiNa	1	Urine
14	CmTcSuApCbSmKmGmTbCdCx CzPiNa	1	Urine
	CmTcSuApCbSmKmGmTbAkCdCxPiNa	1	Urine
13	CmTcSuApCbSmKmGmTbCdCxPiNa	1	Urine
	CmSuApCbSmKmTbAkCdCx CzPiNa	1	Urine
12	CmTcSuApCbSmKmGmTbCdPiTp	2	Pus, Wound
	CmTcSuApCbSmKmTbAkCdCxNa	1	Wound
	CmTcSuApCbSmKmGmTbCdCxNa	1	Urine
	CmTcSuApCbSmKmGmTbCdPiNa	1	Urine
	CmTcSuApCbSmKmGmTbCdPiTp	1	Wound
	CmTcSuApCbSmKmTbAkCdCxNa	1	Pus
11	TcSmKmGmTbAkCdCx CtTpNa	1	Sputum
10	TcSuApCbSmKmGmTbCdPi	2	Urine, Wound
	CmTcSuApCbSmKmGmTbCd	2	Urine
9	CmTcSuApCbSmKmTbTp	2	Pus
	CmTcSuApCbSmKmTbCd	1	Blood
	CmSuApCbSmKmGmTbCd	1	Pus
8	CmTcSuApSmCdCxNa	3	Pus, Blood
7	CmTcSuApSmCdCx	1	Blood
	TcSuApSmKmTbCd	3	Pus, Blood
6	CmTcSuSmCdCx	1	Sputum
	TcApSmKmTbCd	1	Pus
	TcSuApCdCx Cz	1	Urine
5	CmTcSuSmKm	1	Pus
4	TcApSmCd	1	Urine
	TcSuApCd	1	Pus
	TcApCdRf	1	Pleural fluid
3	TcSmRf	1	Urine
2	TcSm	2	Pus, Blood
1	Tc	2	Pus, Blood
	Ap	1	Sputum

내성균과 감수성균의 aminoglycoside제 및  $\beta$ -lactam계 항균제에 대한 감수성을 비교해 보면 제 3표와 같다.

내성균은 Km 및 Tb에 다같이 모든균주가 내성을 나타내며 Gm감수성균도 Km에 40%, Tb에 36%가 내성이었다.

Ak에 대해서는 Gm내성균과 감수성균이 각각 20% 및 16%에 내성을 나타내어 큰 차이가 없었으며 MIC<sub>90</sub>도 다같이 256 $\mu$ g/ml였다. Cx, Ct 및 Cz 등도 Gm내성균과 감수성균에 현저한 차이를 볼 수 없었으며 MIC<sub>90</sub>도 같거나 2배 정도의 차이를 보였다. 그러나 Pi 및 Cb에 대해서는 60%와 8%, 93%와 28%로 Gm 감성균에 비해 Gm내성균이 현

저히 높은내성을 나타내었으며 Pi에 있어서는 MIC<sub>90</sub>에 있어서도 8배이상의 차이를 나타내었다. Cd나 Ap에는 Gm 감수성균이나 내성균에서 다같이 비교적 높은 내성율을 나타내었다.

모든균주 또는 거의 모든균주가 내성을 나타내는 C1 및 Rf를 제외한 *Serratia*의 억제내성형과 분리된 검체를 보면 제 4표와 같다.

분리균의 반수이상 10종이상 15종의 항균제에 내성을 나타내었으며 뇨에서 분리한 균주 14주중 10주, 창상에서 분리한 4주 모두가 10제이상의 다약제 내성균이었다. 농에서 분리한 균은 12제에서 Tc 단일약제에 내성까지 고루 분포하고 있었으며 혈액에서 분리된 6주중 4주는 7~9제 내성균이었고 2

Table 5. Cumulative fractional inhibitory concentration index of  $\beta$ -lactam and aminoglycoside antibiotics on *Serratia marcescens*

antibiotic combination	Concentration ( $\mu$ f/ml) of aminoglycosides added	Cumulative % strains with FIC index*			
		$\leq 0.25$	$\leq 0.5$	$\leq 0.75$	$\leq 1.5$
Carbenicillin plus					
Gentamicin	8	— <sup>b</sup>	—	—	100
	4	—	—	—	100
	2	—	—	—	100
Tobramycin	8	—	—	—	100
	4	—	—	—	100
	2	—	—	—	100
Amikacin	32	—	—	—	100
	16	—	—	—	100
	8	—	—	—	100
Piperacillin plus					
Gentamicin	8	—	33	83	100
	4	—	14	86	100
	2	—	11	66	100
Tobramycin	8	—	20	70	100
	4	—	10	50	100
	2	—	10	30	100
Amikacin	32	16	83	—	100
	16	14	57	86	100
	8	—	37	87	100
Cefoperazone plus					
Gentamicin	8	—	—	33	100
	4	—	—	14	100
	2	—	—	33	100
Tobramycin	8	—	—	40	100
	4	—	—	10	100
	2	—	—	10	100
Amikacin	32	—	33	100	—
	16	—	14	100	—
	8	—	—	50	100

\* FIC index : see text. <sup>b</sup> —, Not applicable.

주는 Tc 혹은 Tc, Sm에만 내성이었다.

분리한 검체와 특정 약제에 대한 내성출현빈도를 관련지어보면 Cz내성은 노분리주에서만 관찰되었으며 노나 창상에 비해 농에서는 Gm, Ak, Cx 및 Pi, 혈액에서는 Km, Gm, Tb, Ak 및 Pi에 대한 내성출현빈도가 낮았다.

Aminoglycoside계 항균제와  $\beta$ -lactam계 항균제의

병합시 그 효과를 보면 제 5표와 같다.

Tb내성 *Serratia* 10주에 대한 Cb, Pi 및 Cz 과 Gm, Tb, Ak의 병합시의 효과를 FIC계수로 비교하여 보았는데 Cb와 aminoglycoside계 항균제와 병합에서는 상승작용을 볼 수 없었으며 Pi와 Ak 을 병합한 경우는 FIC계수 0.25이하인 강한 상승작용도 나타났으며 83~87%의 균주가 FIC계수 0.75이

Table 6. Original and transferred resistance patterns and plasmid profiles of *Serratia marcescens*\*

Source	Strain No.	Resistance pattern	No. of plasmids	No. of plasmids transferred	Resistance pattern transferred
Urine	84S7	CmTcSuApCbSmKmGmTbAkCdCxPiNa	3 (54,47,1.4) <sup>b</sup>	1 (54) <sup>a</sup>	Ap CbKmGmTb
Urine	83S3	CmTcSuApCbSmKmGmTbCdTpNa	1 (127)	1 (127)	CmTcSuApCbSmKmGmTb
Urine	80×200	CmTcSuApCbSmKmGmTbCdCxNa	4 (144,31,25,1.4)	1 (56)	SuApCbKmGmTb
Pus	82×63	CmTcSuApCbSmKmTbTpRf	1 (121)	1 (121)	CmTcSuApCbSmKmTp
Pus	82×109	CmTcSuApCbSmKmTbTpRf	1 (124)	1 (124)	CmTcSuApCbSmKmTbTp
Blood	82B11	CmTcSuApCbSmKmTbCd	1 (116)	1 (116)	CmTcSuApCbSmKm
Pus	84S11	CmSuApCbSmKmGmTbCd	2 (52,49)	1 (52) 1 (49)	CmSuApCbSmKmGm CmSuApCbSm
Pus	82×219	TcSuApCbSmKmTbCd	1 (124)	1 (124)	TcSmKm
Pus	83S8	CmTcSuSmKm	1 (80)	1 (80)	CmTcSuSmKm

\* Each of the 38 strains was incubated in mixed cultivation with *E. coli* ML1410 or RG488, and *Klebsiella* KB5-B or K-15; Two donors (83S3 and 80×200) transferred resistance to *Klebsiella* recipients only.

<sup>b</sup> Molecular weights (megadalton).

하로 부분적인 상승작용을 보였다. Cz과 Ak 32, 16 µg/ml 병합에는 모든 균주가 FIC계수 0.75이하로 부분적인 상승작용을 보였다. 대체로 Pi와 aminoglycoside계 항균제의 병합과 Cz과 Ak의 병합이 비교적 우수한 상승작용을 보였다.

*Serratia*의 *E. coli* ML1410 및 RG488 그리고 *Klebsiella* KB5-B 및 K-15주를 피전달균으로 하여 혼합배양시 내성전달을 보았는데 그 성적은 제 6표와 같다.

Na와 Rf에 고도의 내성을 나타내는 2주를 제외한 38주중 9주(23.7%)에서 내성전달이 관찰되었다.

9주중 7주에서는 *E. coli*와 *Klebsiella*에 다같이 내성전달이 관찰되었으며 2주에서는 *Klebsiella*에만 내성전달이 가능하였다.

공시한 38주중 14주에서 피전달균으로 사용한 *E. coli*의 발육을 억제시키는 bacteriocin이 관찰되었으며 bacteriocin산생주중 1주만이 낮은 빈도로 내성이 *E. coli*에 전달되었고 *Klebsiella*에만 내성전달이 가능한 2주는 bacteriocin산생주였다.

전달되는 내성형은 항상 공여균이 갖는 내성의 일부였으며 Km, Cm 및 Tp에 대한 내성이 가장 잘 전달되었다.

Ak, Cd, Cx, Pi, Na 및 Rf의 내성전달은 전혀 관찰되지 않았다.

20주에 대해서는 transfer factor RT 641을 보유하고 있는 *Salmonella typhimurium* 42 R500과 혼합배양하여 가동화시켜 보았으나 내성전달은 관찰되지 않았다.

내성전달이 가능한 *Serratia* 분리균과 *E. coli* transconjugant에서의 plasmid 보유상황을 plasmid를 분리한후 agarose gel 전기영동에 의해 비교관찰해 보았는데 분리균에서는 크기가 1.4-144 Mdal인 1-4개의 plasmid를 보유하고 있었으며 transconjugant에서 관찰된 R plasmid는 49-127 Mdal에 속하는 것이었다.

3주에서는 2종의 다른 내성형으로 전달되었으나 그중 2주에서는 전달된 R plasmid의 내성형은 다르나 동일한 크기의 plasmid로 segregant로 생각되었으며 1주에서는 Cm, Su, Ap, Cb, Sm, Km,

Table 7. Minimum inhibitory concentrations of parental *Serratia marcescens* strains and *E. coli* or *Klebsiella* transconjugants

Plasmid No	Host strain	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		Cm	Tc	Su	Ap	Sm	Km	Gm	Tb	Tp
pKS 11	<i>Serratia</i>	128	512	>2,048	>512	>512	128	4	64	$\leq 0.25$
	<i>E. coli</i> ML1410	512	256	>2,048	>512	512	16	1	4	$\leq 0.25$
	<i>E. coli</i> RG488	512	256	>2,048	>512	>512	64	4	16	0.25
	<i>Klebsiella</i> K-15	256	256	>2,048	>512	>512	64	4	8	0.5
PKS 12	<i>Serratia</i>	256	4	>2,048	>512	>512	512	64	64	$\leq 0.25$
	<i>E. coli</i> ML 1410	>512	2	>2,048	>512	256	512	64	32	$\leq 0.25$
	<i>E. coli</i> RG488	>512	2	>2,048	>512	>512	512	128	128	0.25
	<i>Klebsiella</i> K-15	>512	2	>2,048	>512	>512	512	64	64	0.5
pKS 109	<i>Serratia</i>	256	128	>2,048	>512	>512	128	4	16	128
	<i>E. coli</i> ML1410	512	256	>2,048	>512	512	128	4	16	512
	<i>E. coli</i> RG488	512	256	>2,048	>512	>512	512	32	64	>512
	<i>Klebsiella</i> K-15	512	256	>2,048	>512	>512	256	16	32	>512

Gm 내성을 갖는 52 Mdal의 R plasmid와 Cm, Su, Ap, Cb, Sm 내성을 갖는 49 Mdal의 R plasmid가 공존하고 있었다.

*Serratia* 분리균과 동일한 R plasmid를 보유하는 *E. coli* ML 1410, RG 488 및 *Klebsiella* K-15 transconjugant에서의 각종 항균제에 대한 MIC를 비교해보면 제 7표와 같다.

Cm의 MIC는 *E. coli* transconjugant에서 가장 높았으며 *Klebsiella* transconjugant도 *Serratia* 보다는 MIC가 2~4배 높았다.

Tc, Km 및 Tb의 MIC는 plasmid에 따라 다소 상이한 결과를 보였으며 Gm의 MIC는 *E. coli* RG 488에서 대체로 높았다.

pKS11에서는 Tb의 MIC가 *Serratia*에서 보다 *E. coli* RG 488 및 *Klebsiella*에서 2~8배 낮았으나 pKS109에서는 반대로 *E. coli* RG 488과 *Klebsiella*에서 *Serratia*보다 Tb와 Gm의 MIC가 2~8배 높았다.

*E. coli* ML 1410에서는 모든 aminoglycoside 계 항균제에 대한 MIC가 비교적 낮았다.

*Serratia*의 plasmid profile을 conjugative R plasmid의 존재, bacteriocin 생성 및 색소생성과 연관시켜보면 제 8표와 같다.

분리된 *S. marcescens* 40주중 24주(60%)가 plasmid를 보유하고 있었는데 노유래주는 14주중 10주(71%), 농유래주는 12주중 8주(66%)에서 plasmid profile을 볼 수 있었다.

*Serratia*가 보유한 plasmid의 수는 1~4개였는데 1개의 plasmid를 보유한 것이 15주로 가장 많았으

며 노유래주가 대부분 2개의 plasmid를 보유하는데 비해 농 및 기타 점체에서 분리된 균주는 대부분 1개의 plasmid를 보유하고 있었다.

확인된 plasmid의 크기는 최고 144 Mdal으로부터 최하 1.4 Mdal까지였다.

Bacteriocin 생성주는 16주중 7주가 24~37 Mdal plasmid를 보유하고 있었으며 5주는 plasmid profile을 보이지 않았다.

색소를 생성하는 4주 모두에서는 plasmid profile을 보이지 않았다.

*S. marcescens*의 agarose gel 전기영동상은 그림 1과 같다.

Lane C는 71 Mdal, 38 Mdal, 29 Mdal, 5.1 Mdal, 3.9 Mdal, 3.4 Mdal 및 1.4 Mdal 등 7개의 plasmid를 보유하고 있는 *E. coli*의 영동상이며 각 lane에서 나타나는 plasmid band는 다음과 같다.

Lane 1(*Serratia* 81×78)에는 28 및 13 Mdal의 lane 2(82×200)에는 144, 31, 25 및 1.4 Mdal의 plasmid band가 보이며 144 Mdal은 본실험에서 확인된 plasmid중 가장 큰 것이며 1.4 Mdal은 가장 작은 것이다. Lane 4(80×153)에는 31, 1.4 Mdal, lane 5(84S7)에는 54, 47 및 1.4 Mdal, lane 6(82×55)에는 35 및 26 Mdal, lane 7(82PB376)에는 35 Mdal의 plasmid band 그리고 lane 8(84S8)에는 40 및 4.2 Mdal plasmid band가 보인다.

*Serratia*와 *E. coli* transconjugant의 전기영동상을 보면 그림 2와 같다.

그림 2에서는 lane 1의 *Serratia* 83S8과 lane 2의 그 transconjugant에서는 동일한 80 Mdal plasmid



**Table 8.** Plasmid profiles of *Serratia marcescens*

Source	Strain No.	Molecular weight of plasmids (megadalton)	Conjugative R plasmid	Bacteriocin production	Pigment production
Urine	82X200	144,31,25,1,4	+	+	-
	83X3	135,30	+	+	-
	83S9	76	-	-	-
	84S7	54,1,4	+	-	-
	84S6	42,24	-	+	-
	84S8	40,4,2	-	-	-
	82X55	35,26	-	-	-
	80X158	31,1,4	+	-	-
	81X78	28,13	-	+	-
	83X10	26	-	+	-
	83S4	-	-	-	-
	83S7	-	-	+	-
	83S11	-	-	-	-
	84S14	-	-	-	-
Pus	82X199	138	-	-	-
	82X109	124	+	-	-
	82X109	124	+	-	-
	82X219	124	+	-	-
	82X63	121	+	-	-
	83S8	80	+	+	-
	84S11	52,49	+	+	-
	81X204	45	-	-	-
	82X60	35	-	+	-
	82X62	-	-	-	-
	83S12	-	-	-	-
	84S4	-	-	+	-
	84S12	-	-	-	-
	Blood	82B11	116	+	-
81B29		52	-	+	-
82PB376		35	-	-	-
81PB314		-	-	-	+
81B20		-	-	-	+
82B26		-	-	-	+
Wound	82X40	37	-	+	-
	84S1	-	-	+	-
	84S2	-	-	+	-
	84S3	-	-	-	-
Sputum	84S13	49	-	-	-
	84S10	2,1	-	+	-
	81X58	-	-	-	-
Pleural fluid	83S1	-	-	+	+

**Fig. 1.** Plasmid profile of *Serratia marcescens* (0.7% horizontal agarose gel electrophoresis, 35 mA, and 240min. electrophoresis). Lysate were prepared by the method of Kado and Liu. C. Plasmid profile of *E. coli* strain which carries 7 plasmids of known molecular weight. 1. *S. marcescens* 81 × 78. 2. *S. marcescens* 80 × 200. 3. *S. marcescens* 83S3. 4. *S. marcescens* 80 × 158. 5. *S. marcescens* 84S7. 6. *S. marcescens* 82 × 55. 7. *S. marcescens* 82PB376. 8. *S. marcescens* 84S8.

band보이고 있다. Lane 3과 4는 84S7 및 그 transconjugant이며 54, 47, 1.4 Mdal 중 54Mdal의 plasmid만 transconjugant에서 관찰된다. Lane 5는 84S11이며 lane 6, 7, 8, 9는 그 transconjugant들인데 lane 5의 *Serratia*에는 52 및 49 Mdal 2개의 plasmid가 존재하나 lane 6 및 8에는 52 Mdal, lane 7 및 9에는 49 Mdal의 plasmid가 각기 따로 transconjugant에 전달된 것을 볼 수 있다.

## 고 찰

*Serratia*는 근래 원내감염의 한 원인균으로서 관심이 대상이 되고 있으며 사람에서 분리되는 것은 대부분이 *Serratia marcescens*이고 원내감염을 일으키는 유일한 species로 알려져 있다<sup>23</sup>.

그외 *S. liquefaciens* 및 *S. rubidaea* 또한 소수 분리되기는 하나 이들은 책담에서 발견되므로 감염과의 상관성은 애매하다<sup>23</sup>.

**Fig. 2.** Plasmid profile of *S. marcescens* and their transconjugant *E. coli*. Electrophoresis, plasmid isolation, and control DNA were as in Figure 1. 1. *S. marcescens* 83S8. 2. Transconjugant *E. coli* of *S. marcescens* 83S8. 3. *S. marcescens* 84S7. 4. Transconjugant *E. coli* of *S. marcescens* 84S7. 5. *S. marcescens* 84S11. 6. 7. 8. 9. Transconjugant *E. coli* of *S. marcescens* 84S11.

*Serratia marcescens*는 색소산생주와 비색소산생주로 나눌 수 있으며 이들은 각기 다른 serotype에 속한다고 알려져 있고<sup>23</sup> 원내감염은 거의 비색소산생주에 의한 것으로 보고되어 있다<sup>10, 15</sup>. 색소산생주와 비색소산생주의 약제내성의 차이는 보고자마다 그 견해를 달리하고 있으나<sup>7, 10, 21, 22</sup> 다약제내성 R plasmid는 전적으로 비색소산생주에서만 발견된다<sup>12, 25, 29, 30</sup>.

저자가 공시한 균주는 전부 *S. marcescens*였으며 40주중 36주는 비색소산생주였고 색소산생주는 혈액에서 3주, 흉막액에서 1주가 분리되었으며 비교적 내성이 낮은 균주였다.

*S. marcescens*는 여러가지 약제에 고도의 내성을 나타내며<sup>20, 23, 46</sup>, R plasmid를 보유하지 않는 *Serratia*도 거의 모든  $\beta$ -lactam 항균제에 고도의 내성을 나타내었으며<sup>17</sup>, 이러한 내성의 일부는 R plasmid에 의한 것으로 생각된다.

*Serratia*는 cephalosporin에 자연내성을 가지고 있으며 그 내성기전은 많은 연구자들에 의해 논란의 대상이 되어왔다<sup>9, 42, 43</sup>.

최근 보고에 따르면 특히  $\beta$ -lactam계 항균제에 대한 내성은 단순히  $\beta$ -lactamase 작용에 기인하는 것이 아니며<sup>31)</sup> 외막의 투과성장애,  $\beta$ -lactamase에 의한 hydrolysis, 세포막의 target enzyme에 대한 감수성의 저하 또는 이러한 것의 복합작용에 기인하는 것으로 알려졌다<sup>32)</sup>. 그러나 최근 개발된  $\beta$ -lactam 계 항균제는 높은 항균작용을 가지며 이는 외막의 높은 투과성,  $\beta$ -lactamase의 hydrolysis에 대한 안정성 및 target enzyme의 높은 친화성에 기인되는 것으로 보인다<sup>33)</sup>. 본 실험에서도 최근 개발된 Ct, Cz, Pi 등의  $\beta$ -lactam계 항균제에 비교적 높은 감수성을 볼 수 있었다.

Serratia의 감수성에 관한 보고는 보고자에 따라 차이를 보이고 있으며 본 분리균은 Alvarez 등<sup>34)</sup> 이 보고한 것 보다는 내성이 높으나 Fournoy 및 Perryman<sup>35)</sup>, Lewis 등<sup>36)</sup>, 이황호 및 하대유<sup>37)</sup>의 성적 보다는 내성이 낮았다. 그러나 Serratia도 분리대상에 따라 그 내성정도가 상이하며 본 실험에서도 뇨주래주는 농이나 혈액에서 분리한 균주보다 Gm, Ak 및 Cx에 대한 내성빈도가 월등히 높았다.

Trager 등<sup>38)</sup>은 Gm내성균에 대한 moxalactam의 MIC<sub>90</sub>이 감수성균에 비해 8배 더 높다고 하였고 Fass<sup>39)</sup>, Hall 등<sup>40)</sup>과 Sheldon 및 Sibilla<sup>41)</sup>는 moxalactam 및 cefotaxime은 양군 사이에 차이가 없음을 보고했다. 본 실험에서는 Cx, Ct, Cz 등은 Gm 내성균과 감수성균 사이에 현저한 감수성 차이를 볼 수 없었으며 MIC<sub>90</sub>도 같거나 2배 정도의 차이밖에 볼 수 없었으나 Pi 및 Cb는 Gm 감수성균에 비해 내성균에서 훨씬 높은 내성율을 보였다. Pi에 있어서는 MIC<sub>90</sub>과 MIC<sub>50</sub>에 있어서도 8배 이상의 차이를 나타냈다.

Km 및 Tb에 있어서는 Gm내성균 모든 균주가 내성율, 감수성균은 40% 및 36%에서 내성을 나타내었으나 Ak은 양군에서 20% 및 16%의 내성을 보여 Sheldon 및 Sibilla<sup>41)</sup>와 Lewis 등<sup>36)</sup>이 보고한 바와 같이 Gm내성균과 Ak내성은 상관성이 없는 것 같았다.

항균제와 병합은 내성균의 출현빈도의 억제나 항균제의 독성감소 또는 혼합감염시 시도되어지며 내성을 나타내는 2종의 약제의 병합으로 상승작용을 기대하기도 하는바 S. marcescens에 대해서는 polymyxin과 rifampin이 그 좋은 예이다<sup>39)</sup>.

항생제 병합의 상승효과에 대해서는 많은 연구자들이 보고하였으나<sup>32, 33, 42)</sup>, 절대적인 기준은 없으며 Kuck 등<sup>43)</sup>은 cephalosporin과 broad-spectrum penicillin의 병합에서 상승효과는 없고 오히려 66~100%에서 길항효과가 나타났다고 보고하였다. 본 실험

에서는 Ak과 Pi 또는 Cz, Gm 또는 Tb와 Pi에서 상승작용이 관찰되었는데 이것은 Kurtz 등<sup>32)</sup>의 결과와 일치하며 이러한 병합이 Tb, Cb내성 S. marcescens에 유효하게 사용될 수 있으리라고 생각된다.

Na 및 Rf에 고도로 내성을 나타내는 2주를 제외한 38주의 분리균에 대해 혼합배양에 의한 내성 전달을 관찰하였는데 E. coli에 7주, Klebsiella에 9주가 내성을 전달시킬 수 있어서 전달율은 비교적 낮았다. 흔히 장내세균의 내성전달에 피전달균으로 이용되는 E. coli K-12주를 사용했을 경우 그 전달율은 비교적 낮은 것 같다<sup>12, 33, 44)</sup>.

공시한 38주중 14주에서 피전달균으로 사용한 E. coli의 발육을 억제하는 bacteriocin이 관찰되었으며 그중 1주만이 E. coli에 내성을 전달시킬 수 있었으나 이들 bacteriocin에 내성인 Klebsiella에는 E. coli에 내성을 전달시키지 않는 2주를 포함 3주가 전달 가능하였다. Klebsiella에만 내성전달이 관찰된 것도 Klebsiella transconjugant를 공여균으로 하여 E. coli에 내성전달을 시도하여 본바 높은 빈도로 내성전달이 가능한 것으로 보아 공여균이 산생하는 bacteriocin이 E. coli에로의 내성전달에 영향을 미치는 것으로 생각된다. Cooksey 등<sup>12)</sup>의 실험에서도 marcescin을 산생하는 공여균은 E. coli에 내성전달이 되지 않았으나 이에 내성인 Klebsiella에는 상당수가 내성전달이 가능하였다고 하였다.

일반적으로 공여균이 피전달균의 발육을 억제하는 bacteriocin산생주일 경우 내성인 mutant를 얻어 피전달균으로 사용하기도 하나<sup>33)</sup> 본 실험에서는 이들 공여균의 bacteriocin에 내성인 mutant를 얻을 수가 없었다. 또한 20주에 대해서는 transfer factor RT 641를 보유하는 Salmonella typhimurium 42R 500을 이용하여 가동화 시험을 실시하였으나 전달되는 것은 없었으며 내성이 chromosome에 의한 것인지 아니면 transfer factor 등 기타 인자가 개입되는지는 확실치 않으며 Schaeffler 등<sup>45)</sup>도 가동화시킬 수 없었다고 보고했다.

또한 보고자에 따라서는 혼합배양시의 온도가 내성전달에 영향을 미친다고 하였으나<sup>33)</sup> 본 실험에 공시한 균주는 22°C에서 더 내성전달빈도가 높거나 22°C에서만 전달 가능한 것은 없었다.

Serratia의 내성전달은 항상 내성의 일부만을 전달하였으며 약제별로는 Km, Gm 및 Tp에 내성은 높은 빈도 전달되었으나 Ap, Cb 및 Tb 등은 이보다 다소 낮았다. Olexy 등<sup>46)</sup>은 Km, neomycin 및 Tc 등은 가장 잘 전달되나 Tp는 전달되지 않았다고 보고했고 Cooksey 등<sup>12)</sup>은 Tb, Ap 및 Cb의 90%가전

달된다고 하여 본 실험 결과와는 다소 상이하였다.

*Serratia* 분리균과 *E. coli* transconjugant에서의 전기영동에 의한 plasmid profile 을 보면 분리균에서는 크기가 1.4-144 Mdal 인 1-4개의 plasmid 를 보유하고 있었으나 transconjugant에서는 49-127 Mdal 에 속하는 단일 plasma 만 관찰되었다. Mendoza 등<sup>11)</sup>의 보고에 의하면 *Serratia*에서는 97 및 49 Mdal, 57, 50 및 5 Mdal 의 2~3개의 plasmid 를 보유하나 transconjugant에서 관찰된 R plasmid 는 97 또는 57 Mdal 의 단일 plasmid 였다고 하여 본 실험과 비슷한 결과를 보여주었다. 3 주에서는 내성전달시 각각 다른 2종의 내성형으로 전달되었으며 그중 1 주에서는 *Serratia* 분리균은 52 및 49 Mdal 의 plasmid 를 보유하나 transconjugant에서는 Cm, Su, Ap, Cb, Sm, Km, Gm 내성형을 가진 52 Mdal 의 R plasmid 와 Cm, Su, Ap, Cb, Sm 내성형을 가진 49 Mdal 의 R plasmid 가 독립적으로 관찰되어 *Serratia*에서는 2개의 R plasmid 가 공존하고 있었음을 알 수 있었다.

그러나 나머지 2 주에 있어서는 내성형은 상이하나 *Serratia* 나 transconjugant에서 다같이 동일한 크기의 단일 plasmid 로 관찰되는 것으로 미루어 보아 deletion 에 의한 segregant 일 것으로 사료된다.

아직 *Serratia*에서는 R plasmid 외의 plasmid 에 관해서는 상세히 연구되어 있지는 않으나 R plasmid 외에 대사에 관계하는 plasmid 등도 발견된다고 알려져 있다<sup>12)</sup>. *Serratia*의 plasmid profile 을 conjugative R plasmid 외에 source 나 bacteriocin 생성, 색소산생 등과 연관시켜보면 비교적 노분리주에서 다수의 plasmid 를 관찰할 수 있어 특이하였으며 bacteriocin 산생주 7 주에서 공통적으로 24-37 Mdal plasmid 가 관찰되었으나 9 주에 있어서는 plasmid 가 없거나 더 큰 크기의 plasmid 가 있어 직접 관련이 있다고 보기는 어려우며 색소산생주에서는 plasmid 를 관찰할 수 없었다.

Cooksey 등<sup>13)</sup>은 몇 예를 제외하고 대부분의 약제의 MIC는 *E. coli* 나 *Klebsiella*에서 보다 *Serratia*에서 더 높다고 하였으나, *E. coli* RG 488 및 ML 1410 그리고 *Klebsiella* K-15에 내성을 전달시켜 조사한 본 실험에서는 일률적으로 *Serratia*가 *E. coli* 나 *Klebsiella*보다 더 높은 약제는 없었으며 host strain 이나 R plasmid 에 따라 다소 상이한 결과를 보였으며 host 에 따라 2~8배의 MIC 차이를 보였고 1 예에 있어서는 *Serratia*에서 Gm에 감수성이었던 것이 *E. coli* RG 488이나 *Klebsiella*에서는 내성으로 변화되는 현상을 볼 수 있었다.

*E. coli* ML 1410에서는 전 aminoglycoside계 항균

제에 대해 비교적 낮은 MIC를 보였고 이는 *Shigella* R plasmid에서도 관찰되는 현상이다<sup>14)</sup>. Bryan 등<sup>15)</sup>은 *Pseudomonas*에서 행한 한 실험에서 이러한 균주에 따르는 동일한 R plasmid에 의한 aminoglycoside 내성의 다양성은 aminoglycoside의 투과성에서의 차이에 기인한다고 하였다.

## 결 론

각종 임상 가검물에서 40주의 *Serratia marcescens*를 분리하여 항균제내성과 plasmid 분포에 관하여 조사하였다.

Cefotaxime (Ct)에 대해 가장 감수성이 높았고 5% 내성을 나타내었다. Cefoperazone (Cz), amikacin (Ak) 및 trimethoprim에는 13-18%가 내성이었고 piperarillin (Pi), nalidixic acid, gentamicin (Gm) 및 cefoxitin (Cx)에는 28~40%가 내성이었다. 대다수는 carbenicillin (Cb), tobramycin (Tb), kanamycin (Km) 및 cefamandole에, 모든균주는 cephalothin에 내성을 나타내었다. 분리균의 반수는 10제 이상의 다제내성을 나타내었다.

Pi의 90% 이상의 균주의 발육저지농도(MIC<sub>90</sub>)은 Gm 감수성균에 비해 Gm내성균에서 8배이상 높았으나 Ak, Cx, Ct 및 Cz의 MIC<sub>90</sub>은 양자사이에 차이가 없었다.

*S. marcescens* 38주중 9주(23.7%)가 *E. coli* 혹은 *Klebsiella*에 내성의 일부를 전달시킬 수 있었으며 bacteriocin을 생성하는 2주에 있어서는 *Klebsiella*에만 내성을 전달시킬 수 있었다.

SDS용균후 agarose gel 전기영동에 의해 plasmid profile을 관찰한 바 60%에서 크기 1.4-144 megadalton (Mdal)인 1-4의 plasmid를 확인할 수 있었으나 그중 conjugative R plasmid는 49-127 Mdal에 속하는 것들이었다.

Transconjugant에 있어서 각 약제의 발육저지농도는 R plasmid와 recipient strain에 따라 상이하였다.

## 참 고 문 헌

- 1) 이황호, 하대유: 환자에서 분리한 *Serratia marcescens*형질 형별 및 약제내성, 전북의대논문집, 7: 57, 1983.
- 2) Altemier WA, Culbertson WR, Fullen WD and McDough JJ: *Serratia marcescens* septicemia, Arch. Sur., 99:232, 1969.
- 3) Alvarez JS, Requeiro B and Garrido MJ: Anti-

- microbial susceptibility of clinical isolates of *Serratia marcescens*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **16**:523, 1979.
- 4) Anderson ES: A rapid screening test for transfer factors in drug-sensitive *Enterobacteriaceae*, *Nature*, **208**:1016 1965.
  - 5) Bryan LE, HM Van Den Elzen and Shahrabad MS: The relationship of aminoglycoside permeability to streptomycin and gentamicin susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*, Microbial drug resistance, p. 475. Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1975.
  - 6) Bukhari AI Shapiro JA and Adhya SL: DNA insertion elements, plasmids, and episomes, p. 607. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, 1977.
  - 7) Button G, Miller M and Tsang J: Antibiogram and lipid analysis of a pigmented strains of *Serratia marcescens* and its nonpigmented variants. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **7**:219, 1975.
  - 8) Cabrera HA: An outbreak of *serratia marcescens*, and its control, *Arch. Intern. Med.*, **123**:650, 1969.
  - 9) Chang G, Molar RE and Tsang JC: Lipid content of antibiotic-resistant and -sensitive strains of *Serratia marcescens*, *Appl. Microbiol.*, **24**:972, 1972.
  - 10) Clayton EDW and Von Graevenitz A: Non-pigmented *Serratia marcescens*, *J. Am. Med. Assoc.*, **197**:1059, 1966.
  - 11) Cooksey RC, Bannister ER and Farrar WE, Jr: Antibiotic resistance patterns of clinical isolates of *Serratia marcescens*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **7**:396, 1975.
  - 12) Cooksey RC, Thorne GM and Farrar WE, Jr: R factor-mediated antibiotic resistance in *Serratia marcescens*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **10**:123, 1976.
  - 13) Davis JT, Foltz E and Blakemore WS: *Serratia marcescens*, a pathogen of increasing clinical importance, *J. Am. Med. Assoc.*, **214**:2190, 1970.
  - 14) Dodson WH: *Serratia marcescens* septicemia, *Arch. Intern. Med.*, **121**:145, 1968.
  - 15) Farmer JJ III, Davis BR, Hickman FH, Presley DB, Bodey GP, Negut MH and Bobo RA: Detection of *Serratia* outbreak in hospitals, *Lancet*, **2**:455, 1976.
  - 16) Farrar WE Jr and Edison M: R factors in strains of *Shigella dysenteriae* type 1 isolated in the western hemisphere during 1969-1970, *J. Infect. Dis.*, **124**:327, 1971.
  - 17) Farrar WE Jr and O'Dell NM:  $\beta$ -lactamases and resistance to penicillins and cephalosporins in *Serratia marcescens*, *J. Infect. Dis.*, **134**:245, 1976.
  - 18) Fass RT: In vitro activity of LY127935, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **16**:503, 1979.
  - 19) Flournoy DT and Perryman FA: LY127935, a new beta-lactam antibiotic, versus *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, and *Pseudomonas*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **16**:641 1979.
  - 20) Greenup P and Blazevic DJ: Antibiotic susceptibilities of *Serratia marcescens* and *Enterobacter liquefaciens*, *Appl. Microbiol.*, **22**:309, 1971.
  - 21) Grimont P and H Dulong de Rasney: Numerical study of 60 strains of *Serratia*, *J. Gen. Microbiol.*, **72**:259, 1972.
  - 22) Grimont P AD, Grimont F and H Dulong de Rasney: Taxonomy of the genus *Serratia*, *J. Gen. Microbiol.* **98**:39, 1977.
  - 23) Grimont PAD and Grimont F: The genus *Serratia*, *Ann. Rev. Microbiol.* **32**:221, 1978.
  - 24) Hall WH, Opfer BJ and Gerding DN: Comparative activities of the oxa- $\beta$ -lactam LY127935, cefotaxime, cefoperazone, cefamandole, and ticarcillin against multiply resistant gram-negative bacilli, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **17**:273, 1980.
  - 25) Hedges RW, Rodriguez-Lemoine V and Datta N: R factors from *Serratia marcescens*, *J. Gen. Microbiol.*, **86**:88, 1975.
  - 26) Hughes C, Bauer E and Robert AP: Spread of R plasmid among *Escherichia coli* causing urinary tract infections, *Antimicrob. Agents Chemother.* **30**:496, 1981.
  - 27) Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP and Thomas GD: Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli, *Ann. Intern. Med.* **77**:701, 1972.
  - 28) Kado CI and Liu ST: Rapid procedure for detection and isolation of large and small plasmids, *J. Bacteriol.*, **145**:1365, 1981.
  - 29) Kagan BM: Antimicrobial therapy, 3rd ed., p. 231, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1980.
  - 30) Kauffman CA, Ramundo NC, Williams SG, Dey CR, Phair JP and Watanakunakorn C: Surveillance of gentamicin-resistant gram-negative bacilli in a general hospital, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **13**:918, 1978.
  - 31) Kuck NA, Testa RT and Forbes M: In vitro and in

- vivo antibacterial effects of combination of beta-lactam antibiotics, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **19**:634, 1981.
- 32) Kurtz TO, Winston DH, Bruckner DA and Martin WJ: Comparative in vitro synergistic activity of new beta-lactam antimicrobial agents and amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **20**:239, 1981.
  - 33) Lewis RP, Meyer RD and Kraus LL: Antibacterial activity of selected beta-lactam and aminoglycoside antibiotics against cephalothin-resistant *Enterobacteriaceae*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **9**:780, 1976.
  - 34) Lorian V: Antibiotics in laboratory medicine, p. 300, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1980.
  - 35) Ma MY, Goldstein EJC, Friedman MH, Anderson MS and Mulligan ME: Resistance of gram-negative bacilli as related to hospital use of antimicrobial agents, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **24**:347, 1983.
  - 36) MacLowry JD, Jaqua MJ and Slepak T: Detailed methodology and implementation of a semiautomated serial dilution microtechnique for antimicrobial susceptibility test, *Appl. Microbiol.*, **20**:46, 1970.
  - 37) Maki DG, Hennekens CG, Phillips CW, Shaw WV and Bennett JV: Nosocomial urinary tract infections with *Serratia marcescens*: an epidemiological study, *J. Infect. Dis.* **128**:579, 1973.
  - 38) Martin WJ and Washington JA II: *Enterobacteriaceae*, Manual of clinical microbiology, 3rd ed. p. 195, American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1980.
  - 39) Medeiros AA and O'Brien TF: Contribution of R factors to the antibiotic resistance of hospital isolates of *Serratia*, *antimicrob. Agents Chemother*, pp. 30, 1968.
  - 40) Mendoza C., Garcia JA, Llana J, Mendez FJ, Harisson C and Ortiz JM: Plasmid-determined resistance to fosfomicin in *Serratia marcescens*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **18**:215, 1980.
  - 41) Meyer RD, Lewis RP, Halter J and White M: Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* in general hospital, *Lancet.* **1**:580, 1976.
  - 42) Miller MA, Chang CY and Tsang JC: Antibigrams and lipid contents of pigmented and nonpigmented strains of *Serratia marcescens*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **4**: 66, 1973.
  - 43) Mills J and Drew D: *Serratia marcescens* endocarditis: A regional illness associated with intravenous drug abuse, *Ann. Intern. Med.*, **84**:29, 1976.
  - 44) Olexy VM, Bird TJ, Griebble HG and Farrand SK: Hospital isolates of *Serratia marcescens* transferring ampicillin, carbenicillin, and gentamicin resistance to other gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **15**:93, 1979.
  - 45) Rhoades ER, Ringrose R, Mohr JA, Brooks L, McKown BA and Felton F: Contamination of ultrasonic nebulization equipment with gram-negative bacteria, *Arch. Intern. Med.*, **127**:228, 1971.
  - 46) Roberts JN and Doublas RG, Jr: Gentamicin use and *Pseudomonas* and *Serratia marcescens*: effect of a surgical prophylaxis regimen, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **13**:214, 1978.
  - 47) Rodriguez-Lemoine V., Jacob AE, Hedges RW and Datta N: Thermosensitive production of their transfer systems by group S plasmids, *J. Gen. Microbiol.*, **86**:111, 1975.
  - 48) Schaberg DR, Highsmith AK and Wachsmuch IA: Resistance plasmid transfer by *Serratia marcescens* in urine, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **11**:449, 1977.
  - 49) Schaefer S, Winter J, Catelli A, Green J and Toharski B: Specific distribution of R factors in *Serratia marcescens* strains isolated from hospital infections, *Appl. Microbiol.*, **22**:339, 1971.
  - 50) Shaw DR and Cabelli VJ: R-plasmid transfer frequencies from environmental isolates of *Escherichia coli* to laboratory and fecal strains, *Appl. Environ. Microbiol.*, **40**:756, 1980.
  - 51) Sheldon MM and Sibilla DJ: Comparative susceptibilities of clinical isolates of *Serratia marcescens* to newer cephalosporins, alone and in combination with various aminoglycoside, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **18**:651, 1980.
  - 52) Steers E, Flotz EL and Graves BS: Inocular replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics, *Antibiot. Chemother.*, **9**:307, 1959.
  - 53) Takata N, Sugiyama H, Kotani S, Ogawa M and Kosaki G:  $\beta$ -lactam resistance in *Serratia marcescens*: Comparison of action of benzylpenicillin, apalcillin,

- cefazolin, and ceftizoxime, *Antimicrob. Agents Chemother.* **19**:397, 1981.
- 54) Thornsberry C et al: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, U.S.A. 1983.
- 55) Trager GM, White GW, Zimelis VM and Panwalker AP: LY127935: a novel beta-lactam antibiotic with unusual antibacterial activity, *Antimicrob. Agents Chemother.* **16**:297, 1979.
- 56) Traub WH: Continued surveillance of *Serratia marcescens* infections by bacteriocin typing. Investigation of two outbreaks of cross infection in an intensive care unit. *Appl. Microbiol.*, **23**:982, 1972.
- 57) Tsang JC, Sansing GA and Miller MA: Relation of  $\beta$ -lactamase activity to antimicrobial susceptibility in *Serratia marcescens*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **8**:277, 1975.
- 58) Verbist L and Verhaegen J: Effect of temocillin in combination with other  $\beta$ -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **25**:142, 1984.
- 59) Von Graevenitz A: The role of opportunistic bacteria in human disease, *Ann. Rev. Microbiol.*, **31**:447, 1977.
- 60) Washington II JA and Sutter VA: Dilution susceptibility test: agar and macro-broth dilution procedures. Manual of clinical microbiology, 3rd ed. p. 453 American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1980.
- 61) Wilfert JN, Barrett FF, Ewing WH, Filand M and Kass EH: *Serratia marcescens*: biochemical, serological, and epidemiological characteristics and antibiotic susceptibility of strains isolated at Boston City Hospital, *Appl. Microb., Microbiol.*, **19**:345, 1970.
- 62) Winshell E and Neu H: Relation of cell wall lipid content of *Serratia marcescens* to resistant to antimicrobial agents, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **6**:73, 1974.