

# Salmonella 및 Shigella 의 藥劑耐性的의 樣相에 關한 調查研究

國立保健研究院 微生物部

柳 在 根

## Studies on the Sensitivity Patterns of Various Antibiotics Against Salmonella and Shigella

Jae Keun Ryu

Department of Microbiology, N.I.H.

### ABSTRACT

The agar plate titrations of antibiotic sensitivities of Salmonella and Shigella isolated from human during 1967 to 1972 were studies.

1. The most effective antibiotics against Salmonella and Shigella were chloramphenicol, tetracycline, kanamycin, minomycin, and gentamycin.
2. All strain of Salmonella typhi were resistant to cloxacilline.
3. The most effective antibiotics against Shigella were kanamycin, gentamycin and minomycin.

### I. 緒 論

1910년 Ehrlich (1910)<sup>1)</sup>는 合成有機物質인 Arsphe-namine (606)에 依하여 創始된 化學療法의 概念은 從來의 各種 感染症의 治療方法을 對症療法으로 부터 原因療法으로 代替하였으며, 各種 微生物로 因한 傳染性 疾患治療의 놀라운 效果를 招來하였다. 이를 계기로 이 방면의 모든 과학자들은 Antimicrobial activity 가 있는 合成有機物質의 發見에 관심을 기울이게 되었으며 화학요법제(chemotherapeutic agent) 時代의 出發의 계기가 되었다. 그後 Domagk<sup>2)</sup>는 Prontosil (2,4-Diaminoazobenzene-4-Sulfonamide-Hel)이 Streptococci (連鎖球菌)에 卓越한 效果를 가지고 있는 것을 發見한 後 Sulfa 劑의 各種 合成物이 使用되었다. 이보다 1929年 英國의 Alexander Fleming<sup>3)</sup>은 Penicillium notatum 의 培養液이 Antibacterial activity 가 있음을 發見했고 1944年 S.A. Waksman<sup>4)</sup>은 streptomycin C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>

O<sub>12</sub>N<sub>7</sub>)을 B.M. Dugger<sup>5)</sup> (1948)은 chlortetracycline 이 그리고 P. Burkholder<sup>6)</sup>(1947)와 A.C Finay(1949)<sup>7)</sup>은 chloramphenicol 과 Oxytetracycline 이 發見되고 微生物의 分泌物이 他 微生物의 發育을 阻止할 수 있는 抗生物質이 生産됨을 發見하여 이와 같은 抗生物質이 多數 發見 開發되어 現在 細菌感染症은 勿論 眞菌治療 劑로서 廣範圍한 效果를 거두어 왔으나 反面에 抗生物質 自體의 直接的인 副作用 以外에도 그 製劑의 濫用에 起因되는 藥劑耐性菌의 出現이라는 새로운 問題가 生기게 되었으며 여기에 따른 難治感染症을 낳게 하고 臨床의으로는 治療感染 및 免疫學的인 問題와 아울러 製劑學的으로 새로운 抗生物劑의 開發이 계속 必要하게 되었다. 현하 重要한 問題로 대두되는 Salmonella 症 및 Shigella 症 治療에 있어서도 그 菌의 感受性시험을 實施하여 感染菌에 對한 抗體力이 좋은 抗生物質을 선택 부여함이 타당하다고 判斷된다. 이와 같은 觀點에서 1967년도로부터 1972년까지 6年間 全國 地域에서 分離된 Salmonella 菌株(200株) 및 Shigella 균주(100

주)에 대한 chloramphenicol 외 9種을 對象으로 分離 菌에 對한 感受性 經향을 파악하고 耐性菌의 發現頻度 와 그 정도를 基礎資料로 하여 感染病治療의 效率을 期하기 위하여 實驗하였던 바 意義있는 結果를 얻었기 에 報告하는 바이다.

## II. 實驗材料 및 方法

### A) 實驗材料

#### a) 供試菌株

本 試驗에 使用한 菌은 1967년부터 1972년까지 6年 동안 國立保健研究院에 수집된 各 地域으로 부터 分離 同定한 Salmonella typhi 200株 및 Shigella 100株를 使用하였으며 이 菌株들은 必要한 確認檢査를 거쳐 菌 型을 確定한 다음 Nutrient Agar에 密封하여 冷藏 保存하면서 實驗直前に 集落變異가 나타나지 않았음을 確認한 後 本 實驗에 使用하였다.

#### b) 培 地

本 實驗에 使用된 培地는 Table 1에 보는 바와 같으 며 Nutrient Agar는 抗生物質 感受性 檢査目的으로 使用하였다.

#### c) 使用한 抗生物質

本 實驗에 使用한 標準抗生物質은 W.H.O. U.S.P. 日本國立豫防研究所에서 試驗하였으며 그 內容은 Table 2와 같다.

### B. 實驗方法

#### 1. 接種菌液의 調製

Salmonella typhi 菌株 및 Shigella 菌株를 各各 Nu- trient broth (pH 7.4)에 接種하여 37°C, 16~18시간 增菌 培養한 後 Nutrient Agar에 移殖하고 37°C 18

Table 1. Medium

Nutrient agar	
Bacto-beef extract	3.0 g
Bacto-Peptone	5.0 g
Sodium chloride	500.0 g
Agar	15.0 g
Distilled water	1,000.0 ml
pH 7.4 after sterilization.	
Peptone free agar	
Brain-heart infusion	50.0 g
Dextrose	10.0 g
Sodium chloide	50.0 g
Agar	15.0 g
Distilled water	1,000.0 ml
pH 7.4 after sterilization.	

시간 培養한 것을 Buffered Saline 으로 浮遊하고 photoelectric colorimeter (Model 800-3)을 使用하여 菌 濃度를 10<sup>6</sup>/ml가 되게 한 것을 接種菌液으로 하였다.

#### 2. 抗生物質 感受性檢査

平板 희석법에 準하여 檢査하였다. 즉 Nutrient Agar 에 1.0 ml 當 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56, 0.78, 0.39, 0.19 mcg의 抗生物質을 含有하도록 抗生 物質의 희석액을 加하고 충분히 혼합한 後 이것을 平 板에 20 ml씩 분주한 後 여기에 接種菌液을 1 loop씩 加하여 37°C 18시간 培養한 後 菌發育의 有無를 보아 感受性有無를 判定하였다.

#### 3. 觀察判定

肉眼的으로 發育이 認定되지 않은 最低濃度를 被檢 菌의 感受性으로 判定하였다.

耐性菌 判定은 Manterr<sup>3)</sup>등 및 Todd-Sanford<sup>9)</sup>의 規

Table 2. The Potency of the Standard Antibiotics.

Name of Antibiotics	Remarks	Solvent	Diluent
Chloramphenicol	W.H.O 970 mcg/mg	Ethanol	Dist. water
Tetracycline	W.H.O 990 mcg/mg	N/100 HCl	Dist. water
Ampicilline	W.H.O 840 mcg/mg	Po4 buffer sol. 7.9	Dist. water
Kanamycin	W.H.O 700 mcg/mg	Po4 buffer sol. 7.9	Dist. water
Streptomycin	W.H.O 733 mcg/mg	Po4 buffer sol. 7.9	Dist. water
Erythromycin	W.H.O 950 mcg/mg	Po4 buffer sol. 7.9	Dist. water
Colistine	J.P 10,000 unit/mg	Po4 buffer pH 6.0	Dist. water
Minomycine	W.H.O 1,000 mcg/mg	Po4 buffer pH 7.9	Dist. water
Cloxacilline	W.H.O 934 mcg/mg	Po4 buffer sol. pH 7.9	Dist. water
Gentamycin	U.S.P 990 mcg/mg	Dist water	Dist. water

準에 따라 最低發育阻止濃度가 chloramphenicol에 準하여 50 mcg/ml 以上 tetracycline에 對하여 20 mcg/ml 以上 streptomycin에 對하여 20 mcg/ml 以上 erythromycin에 對하여 5 mcg/ml 以上 kanamycin과 neomycin에 對하여 30 mcg/ml 以上인 것으로 하였다.

### Ⅲ. 實驗成績

#### 가) Salmonella 菌의 藥劑耐性

Salmonella typhi 菌에 10種의 藥劑에 對한 感受性 分布는 Table 3과 같으며 그 感受性을 比較하면 다음과 같다.

cloxacillin에는 全菌株가 MIC(minimal inhibitory concentration) 100 mcg/ml 以上에 耐性을 보였으며

tetracycline에 對하여서는 MIC 25~0.39 mcg/ml 間에서 100%의 感受性을 나타내었으며 chloramphenicol에 對하여서는 MIC 25~1.56 mcg/ml 間에 192株(96%), MIC 50 mcg/ml 또는 그 以上の 感受性을 나타내는 것이 8株(4%)였으며 그중 高度耐性菌(MIC 100 mcg/ml 이상)이 6株(3%) 있었다. ampicillin에 對한 感受性 分布는 MIC 0.39~25內에 있었고 MIC 50 mcg/ml 以上の 感受性을 나타내는 것이 全 菌株의 11株(5.5%) 있으며 高度耐性菌이 4株(2%) 있었다.

kanamycin에 對한 感受性은 12.5 mcg/ml 以下에서 感受性을 보였으며 streptomycin은 25~0.78 mcg/ml 內에 177株(88.5%), 25 mcg/ml 以上에서 23株(11.5%)였으며 高度耐性菌이 3株(1.5%) 있었다.

minocycline에 對한 感受性 分布는 M.I.C. 0.78~12.5 mcg/ml, 以上에서 全菌株(100%)가 感受性을 보였다. gentamycin에 對한 感受性 分布는 M.I.C. 0.39~

Table 3. Agar Plate Titrations of Antibiotic Sensitivities of S. typhi

Antibiotics	Minimal inhibitory concentration (mcg/ml)									
	200	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39
Chloramphenicol		6	2	36	67	54	14	21		
Tetracycline				12	34	78	26	20	44	12
Ampicilline		4	7	10	7	20	58	48	32	16
Kanamycin						12	59	33	33	63
Streptomycin		3	2	18	58	20	67	22	10	
Minomycin						77	87	23	13	
Gentamycin					18	18	28	64	54	32
Colistine		24	12	4	40	20	4		16	50
Erythromycin	4	28	40	10	24	4				
Cloxacilline	172	28								

Table 4. Agar Plate Titration of Antibiotics Sensitivities of Shigella sp

Antibiotics	Minimal inhibitory concentration (mcg/ml)									
	200	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39
Chloramphenicol			15	7		23	53			
Tetracycline			25		3	17	53			
Ampicilline	15	6	25	8			6	26	5	9
Kanamycin									8	92
Streptomycin	5			15		38	23	8	8	
Minomycin					6	15		46	15	9
Gentamycin					7		76	8		9
Colistine	46	15	15	16	6					
Erythromycin	23	23	15	9						
Cloxacilline	76	24								

~2.5 mcg/ml에 全菌株(100%)가 感受性を 보였다.

colistine은 0.39~25 mcg/ml에 164株(82%)가 感受性を 나타냈으며 50 mcg/ml 이상의 感受性を 나타내는 것이 18%였으며 高度耐性菌이 24株(12%) 있었다.

Erythromycin에 對하여서는 供試菌株의 大部分이 M.I.C. 25~200 mcg/ml 이상의 感受性を 86% 나타내었으며 in vitro에서의 抗菌作用은 全然 認定되지 않는다.

#### 나) Shigella 菌의 藥劑耐性

Shigella 菌의 10種의 抗菌性物質에 對한 感受性分布는 Table 4와 같으며 그 感受性を 比較하면 다음과 같다.

cloxacilline에는 全菌株가 M.I.C. (minimal inhibitory concentration) 100 mcg/ml 以上에 感受性を 보였으며 chloramphenicol에 對하여서는 M.I.C. 25~3.12 mcg/ml 間에서 85%, M.I.C. 50 mcg/ml에서 15%였으며 그중 高度耐性菌은 15株(15%) 있었다.

tetracycline에 對한 感受性分布는 M.I.C. 1.56~6.25 mcg/ml 間에 95%가 感受性を 나타냈으며 M.I.C. 25 mcg/ml 또는 그 以上の 感受性を 나타내는 것이 5株(5%)였으며 그중 高度耐性菌이 5株(5%) 있었다.

ampicilline에 對한 感受성을 M.I.C. 0.39~25內에 54株(54%)가 있었고 M.I.C. 50 mcg/ml 以上の 感受성을 나타내는 것이 全菌株의 46株(46%)였으며 高度耐性菌이 21株(21%) 있었다.

kanamycin에 對한 感受성은 1.56 mcg/ml 以下에서 感受성을 보였으며 streptomycin은 25~0.78 mcg/ml 內에 95株(95%), 100 mcg/ml 以上에서 5株였으며 高度耐性菌이 5株(5%) 있었다.

minomycin은 0.39~25 mcg/ml 이내에 感受성을 全菌株가 나타내었으며 gentamycin도 全菌株가 M.I.C. 25 mcg/ml에 感受性分布를 보였다.

Colistine은 12.5~50 mcg에 37株(37%)가 感受성을 나타내는 것이 63株(63%)였으며 高度耐性菌이 51株(51%) 있었다.

Erythromycin에 對하여서는 供試菌株의 大部分이 50 mcg/ml 以上에서 高度耐性도를 나타내었다.

#### IV. 考 察

모든 感受性 檢査에서 分離菌株의 耐性菌의 規準을 Manten 및 Todd-Sanford<sup>9)</sup>의 規準에 두는 경우 Salmonella typhi 菌의 耐性順도는 chloramphenicol 3%,

ampicillin 2%, streptomycin 1.5%, colistine 12%, erythromycin 16%, cloxacilline 100%로 나타난 결과로 보아 모든 抗生劑에 對하여 耐性菌이 存在함을 알 수 있었다.

Akiko Ikeda<sup>11)</sup>는 韓國, 대만, 日本에서 分離된 菌株는 streptomycin, erythromycin에 高濃度耐性菌이 있다고 發表한 것과 같은 양성을 보였으며 Nioku-Obi<sup>10)</sup> 등 및 Murti<sup>12)</sup> 등은 우리나라에서와 같이 抗生劑가 無分別하게 使用되고 있는 Nigeria 및 India에서는 分離菌의 20~25%가 各各 chloramphenicol에 耐性を 보였다고 한다. 그에 比例하여 우리나라는 過去 어느 때보다도 上下水道施設의 改良과 個個人の 保健 및 衛生觀念 등이 向上된 實情임에도 不拘하고 腸系細菌病은 減少되지 못한 實情이며 그의 發生頻度は 여전히 높다.

특히 腸티푸스와 其他 Salmonella의 感染症을 四季節을 通해서 年中 頻發하고 있어 우리나라의 急性傳染病中 一位를 占하고 있어 이를 感染症의 退治에는 많은 問題點을 남기고 있다. 특히 오늘날 化學療法에 依해서 惹起되는 細菌에 耐性菌의 出現과 이들 耐性菌의 多劑耐性化에 關한 諸機轉의 研究調查에서 Episome<sup>13)</sup> Plasmid<sup>14)</sup> 또는 Phage 등이 各菌耐性化에 關與한다는 說은 學界에 많은 관심을 集中시키고 있으나 耐性菌의 起源에는 아직도 解決되지 못한 여러가지 問題들이 남아 있다.

따라서 藥劑耐性檢査는 恒時 重要な 일이며 특히 寒天 平板 稀釋法에 依한 供試菌의 M.I.C. 범위에 關한 調查는 그 再現性이 比較的 正確하고 研究者 相互間의 比較가 容易할 뿐만 아니라 菌의 年次의 耐性化動向의 比較가 容易할 뿐만 아니라 菌의 年次의 感受性化動向을 推定하는 立場에서도 意義가 크다.

本 調查에서 供試 S. typhi는 chloramphenicol에 對하여 97%가 tetracycline系 藥劑에는 100%가 各各 M.I.C. 25~0.39 mcg/ml를 나타냄으로써 大部分의 菌株가 感受性域에 있었다.

Ampicilline에 對해서는 88.5%가 25 mcg/ml의 M.I.C.를 보였는데 1971년 孫이 報告한 成績과 一致하였다. 其他 抗生劑 kanamycin, minomycin 및 gentamycin은 100이 모두 M.I.C. 12.5 mcg/ml의 感受性域에 있었다.

streptomycin, colistine 및 erythromycin은 中濃度耐性を 보인 것으로 보아 앞으로 耐性도가 증가될 것으로 思料된다.

Manten 등<sup>8)</sup>은 1958년부터 1964년 사이에 사람 및

動物에서分離한 Salmonella의 藥劑耐性에 對한 耐性 頻度를 報告하고 있으며, tetracycline는 M.I.C. 25 mcg/ml, chloramphenicol는 50 mcg/ml 以上の M.I.C.를 나타내는 耐性菌이 年次的으로 增加하고 있음을 지적하였으나 本 試驗에서는 chloramphenicol에서 8株(4%)의 耐性頻度를 보였고 tetracycline 高率耐性菌이 出現하지 않았다.

善養<sup>15)</sup>은 1963년부터 1965年 사이에 食中毒 患者에서 分離된 S. typhi를 包含한 Salmonella 182株의 感受性 報告에서 SM, TC 및 AP에서 大部分이 M.I.C. 100 mcg/ml로서 高度耐性菌의 出現을 報告하였고 그 外의 抗生劑 kanamycin도 中等度耐性으로 移行되는 過程의 M.I.C.로 보아 장차 耐性으로 移行될 傾向임을 指摘하고 있는 바 tetracycline 및 chloramphenicol에 對한 感受性を 除外하면 本 調査成績과 거의 비슷한 結果를 가져왔다. 또 Modde 및 Riepl은 瑞西에서 分離한 S. typhi 및 S. paratyphi 中에는 CM 耐性菌이 많이 있다고 報告하였고 Manten 등<sup>8)</sup>은 Netherlands에서 年次的으로 分離한 Salmonella의 CM 및 TC의 耐性菌의 比率를 檢査하여 1961년에 分離한 菌에는 3.96%였으나 1962년에 分離한 菌에는 10.94%, 1963~1964年の 分離菌에는 17.46~19.54%가 耐性이어서 耐性菌의 比率이 年次的으로 增加됨을 報告하여 이러한 物質이 많이 使用됨에 따라 耐性菌이 많이 나타남을 暗示하였고 Huey 및 Edwards<sup>16)</sup>, Ramsey 및 Edwards<sup>17)</sup>, McWhorter 등도 美國에서 分離한 菌에 對하여 같은 事實을 報告하였으나 Flippin 및 Eisenberg<sup>18)</sup>, Yurack<sup>19)</sup>, Primavesi 등이 報告한 바와 같이 大體로 CM 및 TC系 物質에 耐性인 菌은 적은 것으로 알려져 있고 우리나라에서의 成績에도 多少의 例外는 있으나 大體로 感受성이 높게 報告되어 있으며 本 成績과 一致된다.

우리나라에 있어서는 分離源이 明示되지 않아 알 수 없으나 全<sup>20)</sup>이 1961년부터 1963年 사이에 分離한 219 菌株 가운데 2.7%(6주)가 CM에 耐性임을 報告하였는데 本 成績과 一致됨을 알 수 있다.

Shigella의 集團發生은 短時間에 多數의 患者가 發生하므로 그 地域의 社會的 不安을 일으키며 當時 行하고 있는 防疫效果를 一朝에 消滅시키는 結果를 가져온다. 韓國에서 痢疾에 關한 醫學的인 報告가 이루어진지는 歷史的으로 오래前부터의 일이다. 그리고 近年에 와서 그 報告件數도 해마다 늘어가는 傾向이 있다. 그러나 아직도 先進國과는 달리 全國的인 規模에서 實驗室 조직망의 整備狀況이 未洽한 狀으로 個別的인 患

者의 診斷이 臨床的인 印象만으로 이루어진 것이 大部分이며 原因細菌의 檢出로서 確診된 것은 極小數에 不過하다.

Shigellosis에 있어서는 任 및 崔<sup>20)</sup>등은 1945년에 分離한 菌中에는 A群이 約 1/4을 차지하고 있는데 最近의 安<sup>21)</sup>등의 報告에 依하면 B群의 比率이 增加하고 있다고 하였다. 全<sup>20)</sup>은 1952~1953년에는 B群中에서 A型이 가장 많으며 5, 3, 2 및 1型的 菌順位로 적어지나 그 比率은 相當히 높으며 A 및 D群의 菌도 相當數 分離되었는데 安 및 全<sup>21)</sup>의 報告에 依하면 B群이 월등하게 많으며 그中에도 2a가 約 半數를 차지하여 A, C 및 D群의 菌은 1~2株씩 밖에 안된다고 하였다.

특히 梁<sup>22)</sup>이 報告한 Multodisk Urinary Code(Oxoid Co., Ltd., London)의 化學療法劑에 對한 感受性試驗에서 Sh. flexner; 2b型的 感受性率은 Bactrim, ampicillin, nitrofurantoin, nalidixic acid 및 gentamycin 등은 各各 100%이었고 colistine은 50%이었다고 보고 하였으며 耐性率은 chloramphenicol, tetracycline 및 Sulfadiazine 등이 100% 耐性度를 보였다고 하였으나 本 成績과 一致하지 않은 原因은 Disc法과 平板稀釋法의 차이에 기인하는 것으로 思料된다.

柳<sup>23)</sup>가 報告한 것을 보면 한국에서 臨床적으로 널리 使用되고 있던 chloramphenicol, neomycin, erythromycin, clistin, kanamycin, tetracycline, streptomycin 및 ampicillin 등 8種의 抗生劑에 對하여 Ericsson 씨 disc方法으로 痢疾菌의 感受性 與否를 試驗한 結果는 大部分의 菌株가 neomycin, erythromycin, colistin, kanamycin, tetracycline 및 streptomycin 등에 對하여 高度의 耐性을 呈示하였고 chloramphenicol에 對하여서는 52.8%가 耐性菌株로서 나타났다.

Ampicillin에 對하여서는 85.8%가 感受性株로서 나타났는데 本 成績과 一致는 어렵다. 그 이유는 試驗方法의 차이로 思料된다. 특히 kanamycin, minomycin 및 gentamycin은 25 mcg/ml 이하에 感受性を 보인 것으로 Shigella 감염시에는 精確한 耐性檢査가 끝난 후에 感受성이 높은 抗生劑을 使用하는 것이 傳染病治療에 신속을 기할 것으로 思料된다.

한편 分離由來別에 관계없이 供試菌株는 약제의 M. I.C. 0.39~25 mcg/ml에 集中하고 있으며 感受性域에서 中等度 耐性으로 移行하는 過程의 M.I.C.를 나타내는 것이 本 試驗에서 나타났으므로 將來에는 약제에 대한 耐性 移行 可能性이 크다고 생각하며 우리나라에서도 점차적으로 抗生劑에 對해 耐性菌의 出現이 可能

하다고 보겠으며 농촌에서는 그 出現이 다소 적으나 점차적으로 耐性菌이 생기리라고 믿는다.

이상의 成績으로 보아 chloramphenicol, tetracycline, kanamycin, minomycin 및 gentamycin은 앞으로는 계속 Salmonella 감염증 및 Shigella 감염증에 대한 選擇治療劑로 有效한 것으로 生覺된다.

## V. 結 論

1967년도부터 1972년까지 6년간 國立保健研究院에서 分離 同定한 Salmonella typhi 200(株) 및 Shigella 100株에 對하여 化學療法劑 10種에 對한 感受性を 寒天平板稀釋法으로 測定한 結果는 다음과 같다.

1) S. typhi 分離菌 200株에 對하여 高度耐性を 나타낸 것을 보면 CM 6株 (3%), AP 4株 (2%), SM 3株 (1.5%), Co 24株 (12%), Ery 32株 (16%), CX 200株 (100%)로 모든 抗生劑에 耐性菌이 出現되었다.

2) Shigella sp 100株에 對하여 chloramphenicol 15株(15%), tetracycline 25株(25%), ampicillin 46株(46%), streptomycin 5株(5%), colistine 76株(76%), erythromycin 91株(91%), cloxacillin 100株(100%)로 모든 抗生劑에 耐性菌이 出現되었다.

3) Shigella 菌에 對하여 kanamycin, minomycin, gentamycin에 높은 感受性を 보였다.

## REFERENCES

- 1) Ehrlich, P. and S. Hata: *Die experimentella chemotherapie der spirillesen*, Springer, Berlin 1910.
- 2) Domagk, G.: *Ein Beitrag Zur chemotherapie der Bakterieller Infektion*, Deut. Med. Wechschr., 61. 250-73 1935.
- 3) Fleming, A.: *British Jcurnal of Experimental Pathology*, 10, 26, 1929.
- 4) Schatz, A. Bugie, Elizabeth and S.A. Waksman: *Proc. Sci. Exper. Biol. and Med.*, 55: 66-69, 1944.
- 5) Duggar: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 5, 177 1948.
- 6) Burkholder: *Science*, 106, 417, 1947.
- 7) Finay, et al.: *Science*, 111, 85, 1950.
- 8) Manten, A. Kampelmacher, E.H. and Guinee P.A.M.: *Incidence of resistance to chloramphenico, and tetracycline among 13,502 Salmonella strains isolated in 1961. Antonie van Leeuwenhook J. Microbiol. & Sercl*, 28:428, 1962.
- 9) Todd-Sanford: *Clinical diagnosis by Laboratory Methods*, Saunders Co., 1969.
- 10) Nioku-Obi, A.N. and Nioku-Obi, T.C.: *Resistance of Salmonella Typhosa to Chloramphenicol, T. Bacteriol.*, 90:552, 1965.
- 11) Akiko Ikeda: *Types and Drug Sensitivity of Bacterial enteropathogens Isolated in Neighboring Countries of Japan. Tropical Medicine*, 11 (2): 91-106, October, Nagasaki, Japan, 1969.
- 12) Murti, B.R. Raiyolakshmi, K. Bhaskaran C.S.: *Resistance of Salmonella typhi to Chloramphenicol, J. Clin. Pathol.* 15: 544, 1962.
- 13) Jacob, F. & Wallman, E.L.: *Compt. Rend. Acad. Scio*, 247:154, 1958.
- 14) Mitsuhashi, S., Hashimoto, H., Kono, M. & Morimura, M.: *J. Bact.*, 89:988, 1965.
- 15) 善養寺ほか: サルモネラの藥劑感受性—食中毒由來株を中心として—東京都立衛生研究所 年報 17 昭和 40年.
- 16) Huey, C.R. and Edwards, P.R.: *Resistance of Salmonella typhimurium to tetracycline, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 97: 550-551, 1958.
- 17) Edwards, P.R.: *Resistance of Salmonellae isolated in 1959 and 1960 to Tetracycline and Chloramphenicol Appl. Microbiol.*, 9:389-391, 1961.
- 18) Flappin, H.F. el.: *The Salmonella problem Transact. Amer. Clin. Climatol. Assoc.* 71: 95-106, 1956.
- 19) Yurack, J.A.: *Resistance of Salmonella stains isolated in 1962 to Tetracycline, Chloramphenicol and Ampicillin, Canad J. Microbiol*, 10, 521-526, 1964.
- 20) Chun, D.: *A review of Salmonella and Shigella in Korea, Endemic Dis. Bull. Nagasaki Univ.* 6, 125-138, 1964.
- 21) 安斗洪·全燾基: 大邱地方에서의 Shigella 分離 및 其性狀—附: 抗生劑感受性檢査法의 比較—中央醫學, 3: 3 1962.
- 22) 梁學道: 1971년 경남 咸陽郡에서 流行한 설사患者에서 分離한 Salmonella Shigella 菌의 세균학적 研究. 大韓微生物學會誌 (7) 1, 1972.
- 23) 柳榮海: 1971년 韓國에서 分離된 痢疾菌에 關한 報告. 大韓微生物學會誌 7 (1), 1972.