

## *Shigella* 균속의 항균제내성 및 전달성 R-Plasmid에 관한 연구

단국대학교 이공대학 미생물학과

김 지 연 · 이 연 태

= Abstract =

### Drug Resistance and R-Plasmids of *Shigella* Strains Isolated from Humans, Korea

Ji-Youn Kim and Yun-Tai Lee

Department of Microbiology, Dankook University, Cheonan Campus, Cheonan City, Korea

*Shigella* remains to be an important enteric pathogen in this country for the present. Moreover, most of the isolates have become multiple resistant to various antibiotics which used to be drugs of choice for shigellosis. This study was made as an attempt to assess the present stage of antibiotic resistance and the incidence and transferability of R factors of *Shigella*.

A total of one hundred and seventeen strains of *Shigella* isolated from patients in Seoul and provincial area between 1982 and 1983 were tested for their resistant to antimicrobial agents and transmission of R-plasmid. Antibiotic susceptibilities were determined by an agar dilution method. Muller hinton agar were used for the assay of drug-resistance and tryptic soy broth were used for propagating medium for conjugation. *Shigella* isolated found to be one or more antibiotics were considered potential donor of R-plasmid.

The following results were obtained.

1. Among 117 strains of *Shigella* isolated, 111 strains(94.9%) were found to be resistant to one or more drugs tested and 97.3% of these resistant strains were multiply resistant, indicating the multiply resistant strains were more than the single resistant strains. Only six strains were susceptible to all drugs tested.
2. Among 117 strains of *Shigella* isolated, 107 strains(91.5%) were resistant to Tetracyclin (Tc), 106 strains(90.6%) to Chloramphenicol(Cp) and Streptomycin(Sm), 97 strains(82.9%) to Ampicillin(Ap), 68 strains(58.1%) to Cephaloridine(Cr), 10 strains(8.5%) to Nalidixic acid(Na), 5 strains(4.3%) to Kanamycin(Km) and 2 strains(1.7%) to Rifampicin. No strain was resistant to Amikacin(Ak) and Gentamicin(Gm).
3. All drug-resistant *Shigella* strains, except three, were multiply resistant to two or more drugs. Fifty eight strains were resistant to five drugs, followed by 26 strains resistant to four drugs, 12 strains resistant to three drugs and 11 strains resistant to six drugs.
4. The 73% of multiply drug-resistant *Shigella* transferred their resistance to *E. coli* by conjugation and the resistance was considered to be mediated by R-plasmid. Resistance to Nalidixic acid and Rifampicin were not transferred by conjugation to recipient. As for the transferability of resistance to each separate drug, Ap resistance was transferred with 73.2% frequency and Cm and Tc resistance were transferred with approximately 50-60% frequency whereas Sm and Cr resistance were transferred in 19.1-21.4%

The other four drugs resistant failed to transfer their resistance to recipient.

5. As for the incidence and transferability of resistance to each separate drug, the strains resistant to Tc and Cm were encountered most frequently with the rate of 91-92%, whereas transfer of Tc and Cm were low, 51-52%. The incidence of Sm resistance was very high(90.6%) but transferability of drugs resistance was much lower(25.4%). Though the incidence of Km resistance was much lower(4.3%) transferability of Km resistance was considerably

본 논문은 1983년도 제 52차 추계 학술대회에서 발표되었음.

higher(60%).

6. The greater the multiplicity of resistance, the greater was the likelihood that part of all of the resistance markers would be transferable.

## 서 론

옛부터 수인성 장내병원균의 유행은 하기에 집중 발생해왔으나 최근에는 계절에 관계없이 년중 계속 발생하여 동계에도 적지않게 발생하여 왔다<sup>1, 6, 10</sup>. 이러한 수인성질환의 원인균중 상당수는 현재 상용되는 항균제에 다약제내성을 갖고 있어서<sup>4</sup> 이와 같은 장내세균의 치료를 위해서는 반드시 항균제에 대한 감수성검사를 실시한 후 적절한 항균제를 선택, 투여하므로써 내성균의 출현을 어느 정도 방지할 수 있다. 그럼에도 불구하고 의사의 처방이 없이도 누구나가 항균제를 쉽게 구입하여 투여하고 있는 우리나라 실정에서는 내성균의 출현이 급증하고 있을뿐 아니라 내성균이 다약제내성화되고 있다<sup>7, 8, 14</sup>. 이와같은 다약제내성에 관한 연구는 1950년대 부터 최초로 보고<sup>54, 55</sup> 되어 그것이 세균의 염색체와는 별도로 존재하고 자가복제 능력을 지닌 extrachromosomal DNA 분자인 전달성 R-plasmid에 의한 것임이 점차 밝혀지게 되었다<sup>57</sup>. 다약제내성은 R-plasmid에 의해<sup>39</sup> cell-to-cell contact<sup>37</sup>로 *E. coli*<sup>19, 44</sup> 혹은 *Salmonella*, *Cholera*, *Pseudomonas*<sup>21, 24</sup> 등으로 전달되며, 이들은 약제내성뿐 아니라 용혈소나 enterotoxin의 생성에도 관여한다<sup>46, 52, 53</sup>. 이와 같이 약제내성 및 기타의 성질을 지배하는 접합성 내성 R-plasmid는 resistant determinant와 resistant transfer factor(RTF)의 두가지 인자로 구성된 세포질내 유전인자로서 접합에 의해 내성균으로부터 감수성균으로 내성의 전달이 가능하다는 것이 밝혀지게 되었다<sup>57</sup>. R-plasmid는 *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* 등의 장내세균을 포함한 대부분의 Gram 음성세균에 전달<sup>30</sup>될뿐 아니라 *Staphylococcus*, *Lactobacillus* 등의 Gram 양성세균에도 존재한다고 한다. 이와같은 R-plasmid는 전세계 각국에 광범위하게 분포되어 간혹 문제를 일으킨다. 이는 1972년 Mexico에서 Chloramphenicol 내성인 *Salmonella typhi*가 대유행을 하여 10만 이상이 감염되고 그중 1,400명이 사망한 예가 있다<sup>20</sup>. 후일 이들의 chloramphenicol 내성도 R-plasmid에 의한 것임이 확인되었다<sup>25</sup>. 이와같은 다약제내성균의 출현은 투여한 항균제의 량과 종류에 달려 있으므로 의사의 처방이 없이도 항균제를 자유롭게 구입하여 복용할 수 있을뿐 아니라 특히 가축의 성장발육을 촉진하기 위해 사료에 Penicillin, Tetracyclin, Streptomycin

등을 첨가하므로써 이 사료를 섭취한 가축이 R-plasmid 보유균을 자연스럽게 획득하여 사람의 장내뿐 아니라 자연생태계에 R-plasmid 보유세균을 만연시키는 중요한 원인으로 등장하게 되었다<sup>36, 40, 43, 48, 51</sup>. 항균제가 남용되고 있는 우리나라의 심각한 현실은 다약제내성균이 계속 증가되고 있는 실정이다<sup>13, 20, 22</sup>.

따라서 본 연구는 1982년부터 1983년까지 우리나라의 일부 종합병원에서 분리된 이질균속에 대해 장내세균의 치료에 사용되는 10종의 항균제에 대한 내성검사 및 내성전달검사를 실시하여 현재 우리나라에서 유행되고 있는 이질균속의 항균제내성 정도 내성양상 및 내성전달성 등을 알아보고자 본 실험을 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 균주

1982년 6월부터 1983년 7월까지 서울시내 일부 종합병원, 즉 성모병원, 고려병원, 순천향병원 및 연세의료원에서 110주와 지방(광주 및 천안)에서 분리한 7주 등 총 117주를 Edward and Ewing<sup>28</sup>의 방법에 따라 동정하여 KIA 배지에 보관하면서 실험 사용하였다.

이들은 *Shigella dysenteriae* 1주, *Shigella flexneri* 99주, *Shigella boydii* 3주, *Shigella sonnei* 14주 등이었다(Table 1).

접합실험용 recipient로는 경북대학교 의과대학 미생물학교실 전도기 교수님으로부터 분양받은 Nalidixic acid resistant인 *E. coli* K-12 strain에 속하는 ML 1410과 RG 176 및 rifampicin resistant인 RG 488 등을 사용하였다.

### 2. 배지 및 항생제

균중식배지로는 Brain Heart Infusion broth(BHI broth, Difco)를, 항생제 감수성 검사용 지배로는 Muller-Hinton agar(M-H Agar, Difco)를 사용하였고 접합실험용 배지로는 Tryptic Soy Broth (TSB, Difco)를 사용하였다<sup>7</sup>.

실험에 사용된 항생제는 WHO 표준품을 국립보건원과 기타 연구소에서 분양받은 10종으로 Chloramphenicol(Cp, 국립보건원), Streptomycin (Sm, 국립보건원), Tetracyclin(Tc, 종근당), Ampicillin (Ap, 국립보건원), Cephaloridine(Cr, 종근당), Ami-

**Table 1.** Yearly isolation of *Shigella* species from hospitals

	1982	1983	Total
<i>Shigella dysenteriae</i>	1( 1.1)	0	1( 0.9)
<i>Shigella flexneri</i>	79(86.8)	20(76.9)	99(84.6)
<i>Shigella boydii</i>	2( 2.2)	1( 3.9)	3( 2.6)
<i>Shigella sonnei</i>	9( 9.9)	5(19.2)	14(12.0)
Total	91(77.8)	26(22.2)	117(100)

**Table 2.** Frequency of antibiotics resistance

Drug	1982	1983	Total
Cp*	80(87.9)	26(100)	106(90.6)
Sm	80(87.9)	26(100)	106(90.6)
Tc	81(89.0)	26(100)	107(91.5)
Ap	75(82.4)	22(84.7)	97(82.9)
Cr	54(59.3)	14(53.8)	68(58.1)
Ak	0	0	0
Km	4( 4.4)	1( 3.8)	5( 4.3)
Gm	0	0	0
Na	9( 9.9)	1( 3.8)	10(8.5)
Rf	0	2( 7.7)	2( 1.7)

\*Abbreviation

kacin(Ak, 국립보건원), Kanamycin(Km, 동아제약), Gentamicin(Gm, 국립보건원), Nalidixic acid (Na, Sterling-Winthrop Labs), Rifampicin(Rf, 종근당) 등이다. Sm, Ap, Cr, Ak, Km, Gm,은 증류수를 용매로, Cp은 ethanol을, Tc는 0.01 N Hcl을, Na는 1N NaOH를, Rf는 methanol을 용매로 하여 용해<sup>15)</sup>시킨 후 -20℃에 냉동보존하였고 사용시에는 증류수로 필요한 농도까지 희석해서 사용했고 한번 희석된 용액은 다시 사용하지 않았다<sup>14)</sup>.

3. 항균제내성검사

한천평판희석법에 의해 실시하였다. 각종 항균제는 3 단계농도로 희석해서 사용하였는데 각 항균제별 3 단계농도는 다음과 같다. 즉 Ca, Sm, Ap, Cr, Ak, Km, Na는 32μg/ml, 16 μg/ml, 8μg/ml, Tc는 16μg/ml, 8μg/ml, 4μg/ml, Gm은 8μg/ml, 4μg/ml, 2μg/ml, Rf는 64μg/ml, 32μg/ml, 16μg/ml 등이다. 상기의 각항균제가 농도별로 함유되는 Muller-Hinton 한천평판배지를 만들어서 4℃ 냉장고에 보관하면서 사용하였으며 제작후 3일에 넘은 것은 사용하지 않았다.

37℃에 18시간 배양한 공시균액을 상기의 내성 검사용 배지에 접종하여 37℃에서 24시간 배양한

다음 접종부위의 균발육 유무를 보아 균이 발육되면 내성, 그렇지 않으면 감수성으로 판정하였다.

4. 내성전달실험

공시균주에 대한 항균제내성검사 결과 1제에 내성을 나타낸 균주를 donor로 사용하였는데 donor가 Na내성인 경우에는 RG 488을 피전달균으로 기타의 경우에는 ML 1410이나 RG 176을 피전달균으로 하여 한천평판희석법에 의해 내성전달양상을 검사하였다. 공시균과 피전달균을 각각 BHI broth에서 1주야 배양시킨 다음 그 균액 0.1ml를 4 ml TSB에 접종하여 37℃에서 3~4시간 진탕배양하였다. 배양한 공시균과 피전달균을 1:4로 혼합하여 37℃에서 18시간 배양한 다음 이 혼합배양액을 선택배지에 도말접종하여 37℃에서 1주야 배양시킨 다음 균이 발육했으면 공시균의 R-plasmid가 피전달법으로 전달된 것으로 판정했다.

선택배지는 Muller-Hinton Ager에 40μg/ml의 Na와 64μg/ml의 Rf, 32μg/ml의 Cp, Sm, Ap, Cr, Ak, Km, 또는 16μg/ml의-Tc나 8μg/ml의 Gm을 함유토록 조제하였으며 이들 배지에서는 공시균이나 피전달균인 *E. coli*는 발육하지 못하였다. 선택배지상에 발육한 *E. coli* 집락은 공시균으로부터 내성

을 전달받은 균으로 보고 임의로 선택한 10개의 집락을 MacConkey agar에 분리배양하여 생물학적으로 다시 *E. coli*임을 확인하였다.

## 성 적

### 1. 항균제내성빈도

공시균의 약제별 내성빈도를 보면 Table 2와 같

다. 총 117주중 6주(5.1%)만이 공시항균제 전부에 감수성을 보였고 나머지 111주(94.9)는 1제 또는 그 이상의 약제에 내성을 나타냈는데 그중 Tc에 내성인 균주가 107주(91.5)로 가장 많고, Ca와 Sm에 내성주가 각각 106주(90.6%)였으며, Ap에는 97주(82.9%), Cr에는 68주(68.1%)가 내성을 보였으며 그외 Na, Km, Rf는 모두 10% 이하로 낮았고 Ak와 Gm에 대한 내성주는 나타나지 않았다(Fig. 1).

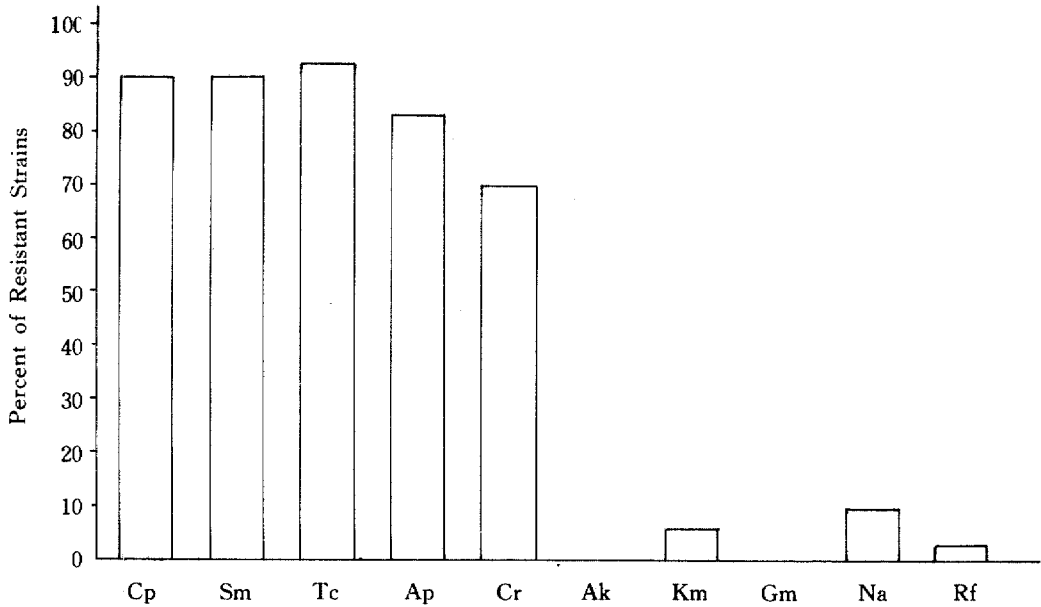


Fig. 1. Frequency of antibiotics resistance.

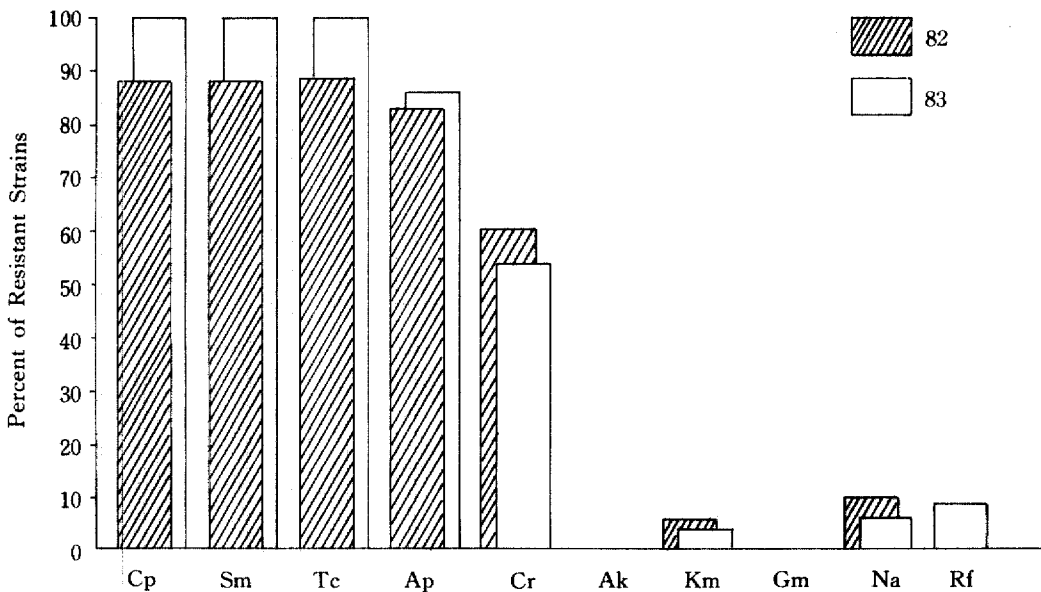
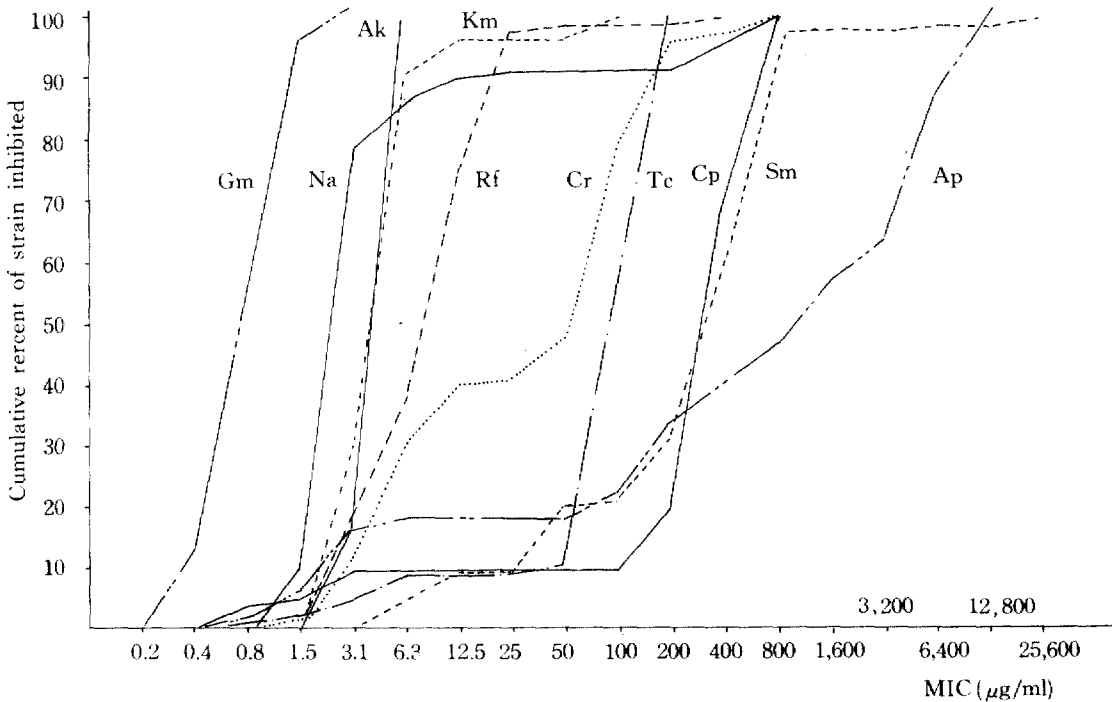


Fig. 2. Susceptibility of *Shigella* from 1982 and 1983.

**Table 3.** Susceptibility to antibiotics of *Shigella*

	MIC( $\mu\text{g/ml}$ )																Total	
	>0.2	0.4	0.8	1.5	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	400	800	1600	3200	6400		12800<
Cp			5 (4.3)	1 (0.9)	5 (4.3)	0	0	0	0	0	12 (10.3)	62 (53)	32 (27.4)					117
Sm						7 (6)	3 (2.7)	0	13 (11.1)	3 (2.7)	11 (9.4)	41 (35)	36 (30.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	117
Tc			1	1	3	5 (6)	0 (2.7)	0	1 (11.1)	51 (2.7)	55 (9.4)	0	0	0	0	0	0	117
Tc			1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.7)	5 (4.3)	0	0	1 (0.9)	51 (43.6)	55 (4.7)	0	0					117
Ap			2 (1.7)	5 (4.3)	12 (10.3)	1 (0.9)	0	0	0	8 (6.3)	10 (8.5)	9 (7.7)	7 (6)	13 (11.1)	6 (5.1)	30 (25.6)	14 (12)	117
Cr				1 (0.8)	11 (9.4)	24 (20.5)	11 (9.4)	1 (0.9)	9 (7.7)	35 (29.9)	20 (17.1)	2 (1.7)	3 (2.6)					117
Ak					18 (15.4)	99 (84.6)												117
Km					34 (29)	72 (61.5)	6 (5.1)	0	0	5 (4.3)								117
Gm	13 (12)	46 (39.3)	52 (44.4)	5 (4.3)														117
Na			12 (10.3)	78 (66.7)	12 (10.3)	3 (2.7)	2 (1.7)	0	0	0	0	5 (4.3)	5 (4.3)					117
Rf					43 (36.8)	45 (38.5)	25 (21.4)	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.7)						117



**Fig. 3.** Antimicrobial spectrum of *Shigella* to various antibiotics.

**Table 4.** Frequency of drug resistance and MIC of *Shigella*

Drugs	No. of resistance strains(%)	MIC( $\mu$ g/ml range of strains)	
		Susceptible	Resistant
Cp	106(90.6)	0.8- 3.1	200-- 800
Sm	106(90.6)	6.3-12.5	50-> 1600
Tc	107(91.5)	0.8- 6.3	50- 200
Ap	97(82.9)	0.8- 6.3	100-> 1600
Cr	68(58.1)	1.5-12.5	50- 800
Ak	0	3.1- 6.3	
Km	5( 4.3)	3.1-12.5	100
Gm	0	0.4- 3.1	
Na	10( 8.5)	1.5-25	400- 800
Rf	2( 1.7)	6.3-50	400

**Table 5.** Multiple drug resistance patterns of *Shigella*

No. of drugs	No. of pa strains		
	1982	1983	Total
0	6( 6.6)	0	6( 5.1)
1	3( 3.3)	0	3( 2.6)
2	1( 1.1)	0	1( 0.9)
3	9( 9.9)	3(11.5)	12(10.3)
4	17(18.7)	9(34.6)	26(22.2)
5	47(51.6)	11(42.3)	58(49.6)
6	8( 8.8)	2(11.5)	11( 9.4)
Total No. of resistant strain	85(93.4)	26(100)	111(94.9)
Grand total	91(100)	26(100)	117(100)

각 약제에 대한 내성빈도를 분리년도별로 나누어 보면 Table 2 및 Fig. 2와 같다. Cm, Sm, Tc, Ap에서는 1983년에 분리된 균이 1982년 분리균에 비해 높았다. 그외 Km, Na, Rf는 내성균수가 적어서 비교할 수 없었다. 특히 83년 분리균에서는 전균수가 Cp, Sm, Tc 등의 3제에 내성을 나타내었다 (Fig. 1과 2).

## 2. MIC 분포

분리균주에 대한 각 약제의 MIC 분포를 보면 Table 3 및 Fig. 3과 같다. 전체적인 경향을 보면 각 약제의 농도별 MIC의 분포가 고르지 않고 약제에 따라 MIC가 어떤 농도를 중심으로 모이는 것을 알 수 있다. 감수성이 높은 균들은 낮은 1~5단계의 MIC에, 내성균은 높은 몇 단계의 MIC에 몰

려있고 이런 경향은 Cp, Sm, Tc, Ap, Cr, Km 및 Na에서 뚜렷이 나타나 감수성균주와 내성균주의 MIC에는 현저한 차이가 있으며 중간농도의 MIC를 가진 균은 그 수가 적었다. 각 약제에 대한 감수성균과 내성균의 MIC 범위를 Table 4에 정리하였다. 내성균에 대한 MIC를 보면 Cp가 200~800 $\mu$ g/ml, Sm이 50~12,800 $\mu$ g/ml, Tc가 50~200 $\mu$ g/ml, Ap가 100~6,400 $\mu$ g/ml, Cr이 50~800 $\mu$ g/ml, Na가 400~800 $\mu$ g/ml, Rf가 400 $\mu$ g/ml, Km이 100 $\mu$ g/ml로 비교적 높은 내성을 갖고 있었다. 감수성균의 MIC를 비교해 보면 대체로 0.4 $\mu$ g/ml~25 $\mu$ g/ml였으며 특히 Gm과 Cp에 대한 감수성이 가장 높았다. 본 실험에서 주목되는 결과는 Sm, Tc, Cr에 내성인 몇 주를 제외하고는 내성균에 대한 MIC가 내성을 규정하는 임계농도보다 훨씬 높다는 점

Table 6. Resistance patterns of *Shigella*

Resistance pattern	1982	1983	Total
CpSmTcApCrNa	6	1	7
CpSmTcApCrKm	2	1	3
CpSmTcApCrRf	0	1	1
CpSmTcApCr	44	11	55
CpSmTcApKm	2	0	2
CpSmTcApNa	1	0	1
CpSmTcAp	17	8	25
CpSmTcRf	0	1	1
CpSmTc	8	3	11
TcSmCr	1	0	1
ApCr	1	0	1
Na	2	0	2
Ap	1	0	1
Total No. of resistance strain	85	26	111

이다.

### 3. 약제내성

Table 5는 공시균의 약제내성을 내성을 보인 약제수별로 분류한 것인데 10종의 공시 항균제에 대해 6종의 항균제에 내성을 보인 것부터 1종에 내성인 것까지 다양한 pattern을 나타내었다. 5제내성이 58주(49.6%)로 가장 많고, 4제내성이 26주(22.2%), 3제내성 2제 이상의 항균제에 내성을 보인 다제내성균이 108주(97.3%)로 내성균의 대부분을 차지하였다.

58주의 5제내성주중 55주(94.8%)가 Cp, Sm, Tc, Ap, Cr이었으며 26주의 4제내성주중 25주(96.2%)가 Cp, Sm, Tc, Ap였고 12주의 3제내성주중 11주(92.7%)가 Cp, Sm, Tc였고, 11주의 6제내성주중 7주가(63%) Cp, Sm, Tc, Cr, Na, 3주(27.3%)가 Cp, Sm, Tc, Ap, Cr, Km이어서 전체적인 내성 pattern 중 Cp, Sm, Tc를 가진 것이 106주(95.6%)였고 Cp, Sm, Tc, Ap를 가진 것이 94주(84.7%)로 내성균의 대부분이 Cp, Sm, Tc, Ap 중복내성이었다 (Table 6).

### 4. 내성전달실험

공시균의 약제내성이 전달성인가를 알아보기 위해 분리된 이질균속을 donor로 하여, donor가 Na 내성인 것은 Rf내성인 *E. coli* ML 1410이나 RG 176에 내성을 전달시켜 내성전달여부와 피전달균의 내성양상 등을 조사하여 그 결과를 Table 7과 8에 정

리하였다. 총 111주의 내성균중 81주(72.9%)가 접합에 의해 피전달균에 내성을 전달함으로써 R-plasmid를 갖고 있는 것으로 밝혀졌다(Table 7).

#### 4-1 약제내성의 중복도와 전달성

각 균주가 내성을 보인 항균제의 수와 내성전달성과의 상호관계를 관찰하여 Table 9와 같은 결과를 얻었다. 즉 117주의 분리균중 1제 또는 2제 이상의 약제에 내성을 보인 111주 가운데 81주에서 내성의 1부 또는 전부의 전달이 일어났는데 5제내성인 58주중 57주(98.3%)가 내성의 일부 또는 전부를 전달하여 가장 높은 전달율을 보였다. 다음이 6제내성으로 11주의 내성주중 10주(90.9%), 3제내성이 12주중 5주(41.7%), 4제내성이 26주중 9주(34.6%)의 순으로 낮아졌다. 한편 1제 또는 2제의 약제에 내성을 보인 4주에서는 전달이 일어나지 않았다. 이사와 같이 다제내성의 중복도가 클수록 R-plasmid에 의한 내성전달빈도가 높아지는 경향을 볼 수 있었다.

#### 4-2. 항균제별 전달성

공시균주의 각 항균제별 내성빈도와 내성전달빈도와와의 관계를 Table 10과 11에 나타내었다. Tc에 내성인 것이 107주(91.5%)로 가장 높았으나 전달성 내성주는 55주(51.4%)로 낮은 반면 Ap가 97주의 내성주중 (82.9%), 71주(73.2%)에서 전달이 일어나 가장 높은 전달빈도를 보였다. 한편 Sm은 106주(90.7%)의 내성주중 28주(26.4%)에서만 전달이 일

**Table 7. Original and transferred resistance patterns of *Shigella***

Multi drugs	Resistant patterns	82	83	Total	Resistant pattern transferred				
					82	83	Total		
6	CpSmTcApCrNa	6	1	7	CpSmTcApCr	1	0	1	
					CpSmTcAp	3	1	4	
					CpSmAp	1	0	1	
					none	1	0	1	
	CpSmTcApCrKm	2	1	3	SmAp	1	0	1	
					ApKm	1	0	1	
					Cr	0	1	1	
	CpSmTcApCrRf	0	1	1	CmSmTcAp	0	1	1	
	5	CmSmTcApCr	44	11	55	CpSmTcApCr	2	2	4
CpSmTcAp						11	2	13	
CpTcApCr						3	1	4	
CpTcAp						16	2	18	
ApCr						1	0	1	
CpAp						1	0	1	
Cr						1	0	1	
Ap						9	4	13	
CpSmTcApKm						2	0	2	SmApKm
CpSmTcApNa		1	0	1	Km	1	0	1	
					none	1	0	1	
4		CpSmTcAp	17	8	25	CpSmTcAp	1	0	1
						CpTcAp	1	0	1
	SmTcAp					1	0	1	
	CpTc					1	0	1	
	Ap					3	1	4	
	none					11	6	17	
	CmTc					0	1	1	
	CpSmTcRf	0	1	1					
3	CpSmTc	8	3	11	CpTc	2	1	3	
					Cp	0	1	1	
					none	6	1	7	
	TcApCr	1	0	1	TcApCr	1	0	1	
2	ApCr	1	0	1	none	1	0	1	
1	Na	2	0	2	none	2	0	2	
	Ap	1	0	1	none	1	0	1	
0		6	0	6	none	6	0	6	
Total no. of resistant strain				111	Total no. of transferred strain				81
Grand total				117	Grand total				117



**Table 8.** Transferred patterns of R-factor from 1982 and 1983

Transferred resistance patterns					1982	1983	Total
Cp	Sm	Tc	Ap	Cr	3( 4.8)	2(11.1)	5( 6.2)
Cp	Sm	Tc	Ap		15(23.8)	4(22.2)	19(23.5)
Cp	Tc	Ap	Cr		3( 4.8)	1( 5.6)	4( 4.9)
Cp	Sm	Ap			1( 1.9)	0	1( 1.2)
Cp	Tc	Ap			17(27.0)	2(11.1)	19(23.5)
Sm	Ap	Km			1( 1.9)	0	1( 1.2)
Sm	Tc	Ap			1( 1.9)	0	1( 1.2)
Tc	Ap	Cr			1( 1.9)	0	1( 1.2)
Sm	Ap				1( 1.9)	0	1( 1.2)
Ap	Km				1( 1.9)	0	1( 1.2)
Cp	Ap				1( 1.9)	0	1( 1.2)
Cp	Tc				3( 4.8)	2(11.1)	5( 6.2)
Cr	Tc				1( 1.9)	0	1( 1.2)
Ap					12(19.0)	5(27.8)	17(21.0)
Km					1( 1.9)	0	1( 1.2)
Cp					0	1( 5.6)	1( 1.2)
Cr					1( 1.9)	1( 5.6)	1( 2.5)

**Table 9.** Incidence of resistance and R-factors

No. of drugs multiple resistance	No. of strains(%)	Strains with RTF*(%)
1	3( 2.7)	0
2	1( 0.9)	0
3	12(10.8)	5(41.7)
4	26(23.4)	9(34.6)
5	58(52.3)	57(98.3)
6	11( 9.9)	10(90.9)
Total	111(100)	81(73.0)

\* RTF: Resistant transfer factor

어나 매우 낮은 전달빈도를 보였다. Km이 5주중 3주(60%), Cp가 106주(90.7%)중 55주(51.9%), Cr이 68주(58.1%)중 13주(19.1%)의 순으로 낮아졌다. 한편 Na와 Rf는 각각 10주와 2주의 내성주가 있었으나 내성을 전달치는 못했다.

### 4-3. R-plasmid의 종류

공시균으로부터 피전달균으로 전달된 내성 pattern만을 따로 정리하여 Table 8에 나타내었다. 1제로부터 5제까지 총 17종의 다양한 R-plasmid가 전달되었는데 그중 Cp, Sm, Tc, Ap와 Ca, Sm, Ap가 각각 19주(23.4%)로 이들 둘이 내성을 전달받은

81주중 38주로 전체의 46.9%를 차지했다. 또한 Ap만을 전달시킨 것도 17주(21%)나 되었다.

### 고찰

일종의 plasmid인 R인자의 발견은 약제내성 적리균의 유행으로 고심하고 있던 일본의 특수사정때문에 일본학자에 의해 최초로 발견되었다<sup>19, 44</sup>. 1955년 이후 Sulfa제, Sm, Tc, Cm 등 4제내성균이 출현하여 다제내성은 심각한 문제로 중요시되고 일본의 학자는 당시 발표된 episome의 개념과 현저히 진보된 미생물유전학의 수기를 다제내성연구에 도입

**Table 10.** Frequency of drug resistant and transferred R-factors

Drugs	No. of resistant strains(%)	No. of transferred strains(%)
Cp	106(95.5)	55(51.9)
Sm	106(95.5)	28(26.4)
Tc	107(96.4)	55(51.4)
Ap	97(87.4)	71(73.2)
Cr	68(61.3)	13(19.1)
Ak	0	0
Km	5( 4.6)	3(60.0)
Gm	0	0
Na	10( 9.0)	0
Rf	2( 1.8)	0
Total	111( 100)	81(73.0)

**Table 11.** Distribution of transferable resistance of strains to drugs associated with R-plasmid

Drugs	Total No. of resistance strains	No. of strains with transferable resistance(%)	1982		1083	
			resistance strains	strains with transferable resistance(%)	resistance strains	strains with transferable resistance(%)
Cp	106	55(51.9)	80	43(53.8)	26	12(46.2)
Sm	106	28(26.4)	80	22(27.5)	26	6(23.1)
Tc	107	55(51.4)	81	44(54.3)	26	11(43.3)
Ap	97	71(73.2)	75	57(76.0)	22	14(63.6)
Cr	68	13(19.1)	54	9(16.7)	14	4(28.6)
Ak	0	0	0	0	0	0
Km	5	3(60.0)	4	3(75.0)	1	0
Gm	0	0	0	0	0	0
Na	10	0	9	0	1	0
Rf	2	0	0	0	2	0

하여 R 인자에 관한 새로운 분야를 개척하고 그후 R 인자에 관한 연구는 눈부신 발전을 하게 되었다. 다제내성적리환자로부터 적리균과 같은 내성 pattern을 대장균의 분리보고<sup>56)</sup>와 시험관에서뿐 아니라 생체내에서도 다제내성이 대장균으로부터 적리균에 전달된다는 보고는<sup>57)</sup> 미생물유전학적 입장에서만이 아니고, 역학적 입장에서 다제내성균의 문제를 주목하게 되고 더군다나 장내에 있는 다제내성 비병원성대장균으로부터 장내로 들어온 장내병원균에 R 인자가 전달되어 다제감수성 병원균의 다제내성화 및 반대로 내성균의 장내침입으로 인해 감수성 장내세균의 다제내성화 가능성, gram 음성간균에 의한 감염의 증가<sup>45, 56, 57)</sup>, 다제내성 gram 음성간균의

장관외침입<sup>51, 41, 46, 49)</sup> 등은 중요한 과제로 주목되고 있다.

서울 및 지방의 일부 종합병원에서 최근 분리된 이질균의 다제내성은 Tc, Cp, Sm, Ap, Cr, Na, Km, Rf의 순으로 낮아졌고, 년도별로는 82년 분리균이 Tc, Cp, Sm, Ap, Cr, Na, Km 순이고, 83년 분리균은 Cp, Sm, Tc에 대해 모두 내성이고 다음이 Ap, Cr, Rf, Na, Km의 순으로 낮아졌다. 82년 모두 Cp, Sm, Tc의 내성이 높았고, Ak와 Gm에 대한 내성은 나타나지 않았다. 박과 전등<sup>4)</sup>은 Cp, Tc, Sm 및 Sa에 대한 내성이 가장 높고 Rf, Ak, Km, Cr, Ap의 순이었다고 보고하였으며 조와 전등<sup>12)</sup>은 Cp, Sm, Tc, Su, Ap, Na의 순으로 보고하였고 전

과 설등<sup>9)</sup>은 Cp, Sm, Tc가 98.1%로 가장 높고 T-S, Ap, Cb, Na의 순이었고, Gm, Ak, Cr, Rf에 내성균은 없었다고 보고하였다. 대체로 이질균의 경우 Cp, Sm, Tc에 대한 내성이 높게 나타났다. 각 항균제별 내성빈도를 살펴보면 다음과 같다. 본 실험에서는 Tc가 91.5%로 가장 높고 Sm과 Cp이 90.6%였는데 전과 설<sup>8)</sup>은 Cp, Sm, Tc 모두 98.1%, 조와 전<sup>12)</sup>은 Cp, Sm, Tc 모두 97%. 박과 전<sup>4)</sup>은 Cp, Sm, Tc가 95%로 보고하여 본실험보다 모두 높았다. Ap에 대한 내성빈도를 살펴보면 본실험에서는 82.9%로 나타났으나 한<sup>1)</sup>은 3.1%, 박과 전<sup>4)</sup>은 0%로 보고하여 본실험보다 낮았고 박<sup>5)</sup>은 81.6%, 조와 전<sup>12)</sup>은 89%, 박<sup>4)</sup>은 86.8%, 한등<sup>10)</sup>은 94.6%로 보고하여 본실험보다 높았다. 정등<sup>11)</sup>에 의하면 Ap는 1969년에 우리나라에 수입되어 이질균의 Ap내성은 1970년대 초반 이전에는 우리나라에는 없었으나 1975년 75%로 보고하여 70년대 후반들어 급격한 증가추세를 보였다고 한다. 이러한 추세는 1967년에 Ap내성균이 8%였다가 1971년 95%로 급증한 미국<sup>42)</sup>의 경우와 유사하다. Cr은 본실험에서는 58.1%로 나타났으나 전과 설<sup>8)</sup>은 0%, 박과 전<sup>4)</sup>은 0%, 김<sup>2)</sup>은 23.2%, 김은<sup>2)</sup> 5%였으며 1980년에 조와 김 및 한등<sup>12)</sup>은 11%와 20%로 보고하여 본실험보다 다소 낮거나 높았는데 70년대말 이후 증가추세를 보이고 있는 점은 주목할 만 하다. Tanaka 등<sup>55)</sup>에 의해 Km내성이 최초로 보고된 이후 우리나라에서도 박과 전<sup>4)</sup>은 0%, 박과 전<sup>3)</sup>은 0%로 보고하였으나 김<sup>2)</sup>이 1.1%, 박<sup>5)</sup>이 9%, 박<sup>6)</sup>이 12.3% 등의 Km내성을 보고하여 Km내성의 년차적 증가를 보고하고 있으나 본 실험에서는 4.3%로 나타나서 다소 낮았다. 미국에서는 Neu et al.<sup>42)</sup>이 *Shigella sonnei*에서 3%로 보고하였다. 본실험에서 전균주가 감수성을 보인 Ak와 Gm은 박과 전<sup>4)</sup>, 조와 전<sup>12)</sup> 등의 보고와 일치하였으며 미국<sup>42, 47)</sup>에서의 보고와도 같은 결과였으나 박<sup>6)</sup>은 Gm에서 0.9%의 내성빈도를 보고하였고 인도<sup>32)</sup>에서도 7.5%의 Gm내성을 보고한 예가 있다. 본실험에서 1.7%의 내성빈도보인 Rf내성은 내성균주가 없음을 보고한 박과 전<sup>3)</sup>, 전과 설<sup>8)</sup>, 조와 전<sup>12)</sup> 및 3%의 내성빈도를 보고한 정등<sup>11)</sup>의 결과와 약간의 차이는 있으나 일치하였다. 이상에서와 같이 이질균에서는 대체로 Cp, Sm, Tc에 대한 내성이 높게 나타난 반면 Ak, Gm, Rf에 대한 내성은 전혀 나타나지 않거나 낮은 빈도로 주어졌다.

공시한 항균제 10종 중에서 1제 이상에 내성인 균주는 94.9%로 나타나서 전과 설<sup>8)</sup>의 80%, 하등<sup>10)</sup>의 86.6%, 미국<sup>42)</sup>의 66% 보다는 높았으나

95.3%로 보고한 박과 전<sup>4)</sup> 1973~1979간에 94%로 보고한 설<sup>7)</sup> 98%로 보고한 전과 설<sup>8)</sup> 결과와 대체로 비슷했다. 2제 이상의 약제에 내성을 보인 다제내성균은 97.3%로 단제내성균(2.7%)보다 높았다. 내성균 중 다제내성균이 차지하는 비중에 관해서는 하등<sup>10)</sup> 66.4%, 전과 설<sup>8)</sup> 92%, 조와 전<sup>12)</sup> 97%로 보고하여 다제내성균의 년차적 증가 경향을 보이고 있는데 이런 추세는 미국<sup>47)</sup>에서도 보고되었다. 대체적으로 이질균은 단제내성보다는 다제내성화 경향이 뚜렷하게 나타나고 있다는 것이 여러 학자들의 보고에 의해서 알려져 있다.<sup>15, 16, 42, 47)</sup>

내성의 전달성 여부를 알아보기 위해 *E. coli* K-12 strain인 ML1410(Na<sup>r</sup>), RG176(Na<sup>r</sup>) 및 RG488(Rf<sup>r</sup>)을 피전달균으로 하여 내성전달실험을 실시한 결과 내성을 보인 111주중 81주에서 내성의 일부 또는 전부를 피전달균으로 전달하여 R-plasmid 전달율은 73%였다. 여러 학자들의 R-plasmid 전달율과 비교해 보면 박과 전<sup>4)</sup>의 95%, 전과 설<sup>8)</sup>의 90%보다는 낮았으나 설<sup>7)</sup>의 78%, 전과 설<sup>8)</sup>의 75%, 김<sup>2)</sup>의 70.4%와 일치하였고 61.8%를 보고한 하등<sup>10)</sup> 보다는 높았다. 외국의 보고와 비교해 보면 미국에서 Ross 등<sup>47)</sup>이 95%<sup>29)</sup>, 이 95.5%, 영국<sup>26)</sup>의 81%, 인도<sup>32)</sup>의 98.3%보다는 낮았으나 미국<sup>42, 43)</sup>의 58%, 일본<sup>55, 56)</sup>의 39.8%~57.9%보다는 높았다. 다제내성과 R-plasmid 전달률과의 관계를 보면 다제내성일수록 전달률이 높았는데 이는 여러 학자들의 견해와 일치한다.<sup>1, 23, 39)</sup> Na내성은 하등<sup>15, 16)</sup>, 전과 설<sup>8)</sup>, Lewis et al.<sup>27, 34)</sup>, Tanaka et al.<sup>55)</sup> 등의 연구에서와 같이 전달되지 않았다. 이상에서 살펴본 항균제에 대한 내성빈도 및 전달빈도에서 많은 차이가 나타나는 것은 각국의 여러가지 사정이 다르고 검사대상, 검사방법 및 검사재료에서의 내성균의 선택방법이 상이한데서 기인되는 결과라 생각된다.

## 결론

1982년과 1983년에 서울 및 지방(천안·광주)의 일부 종합병원에서 분리된 117주의 이질균속에 대해 약제내성, 내성전달 및 R-plasmid 분포 등을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 분리한 이질균 117주 중 Tetracyclin에 내성주가 91.5%로 가장 많고, Chloramphenicol과 Streptomycin이 90.6%, Ampicillin 82.9%, Cephaloridine 58.1%의 순으로 내성빈도가 낮아졌으며 Kanamycin 4.3%, Nalidixic acid 8.5%, Rifampicin 1.7% Amikacin 등으로 낮았고 Gentamicin에 대한 내성주는 없었다.

2. 분리 117주중 111주(94.9%)가 공시항균제중 1제 또는 그 이상의 약제에 내성을 나타냈으며 내성균주중 108주(97.3%)가 다제내성, 3주(2.7%)가 단제내성이어서 단제내성균 보다는 다제내성균이 많음을 알 수 있었다.

3. 분리균의 내성양상을 보면 6제내성부터 공시한 전항균제에 감수성을 보인 것까지 다양하나 5제내성이 49.6%로 가장 많고, 4제 22.2%, 3제 10.3%, 6제 9.4% 순이었으며 2제와 1제는 각각 0.9%와 2.6%로 낮았다.

4. 공시균의 약제내성이 전달성인가를 알아보기 위해 *E. coli* K-12 strain인 ML 1410(Na<sup>r</sup>), RG 176(Na<sup>r</sup>) 및 RG 488(Rf<sup>r</sup>)을 피전달균으로 하여 실시한 내성전달실험 결과는 다음과 같다. 111주의 내성주중 81주가 내성의 일부 또는 전부를 피전달균으로 전달하여 73%의 전달빈도를 보였다.

5. 다제내성과 전달빈도와의 관계에서는 58주의 5제내성주중 57주에서 전달이 일어나 98.3%로 가장 높은 전달빈도를 보였고 다음이 6제 90.9%, 3제 41.7%, 4제 34.6%의 순이었고 2제와 1제에서는 전달이 일어나지 않아서 다제내성일수록 전달빈도가 높아지는 경향을 볼 수 있었다.

6. 각 항균제에 대한 내성빈도의 관계를 보면 Cp, Sm, Tc에 대한 내성빈도가 95.5%~96.4%로 높았으나 전달빈도는 Cp 51.9%, Tc 51.4%, Sm 26.4%로 낮았다. 반면에 내성빈도가 97.4%였던 Ap는 전달빈도가 73.2%로 가장 높았으며 내성빈도가 4.5%였던 Km도 60%의 높은 전달빈도를 보였다. 한편 Na와 Rf에 대한 내성은 전달되지 않았다. 대체로 Ap, Km, Cp, Tc의 전달빈도가 높고 Cr, Sm의 전달빈도는 낮았다.

(제명의대 전도기교수님과 경북의대 미생물학교실원의 도움에 감사드립니다.)

## 참 고 문 헌

- 1) 강상원, : 한국에서 분리한 대장균의 약제내성 전달인자 및 colicin형별. 한국의 현대의학 2: 227, 1970.
- 2) 김인세 : 이질균의 전달성 약제내성에 관한 연구. 1979. 김재린, 정희영 : 이질의 역학 : 대한의학협회지 13: 5, 1970.
- 3) 박문재, 전도기 : 대구지방의 *Salmonella* 및 *Shigella* 균형의 연차적 추이. 경북의대잡지 18: 200, 1977.
- 4) 박문재, 전도기 : 1977년 대구에서 분리한 *Salmonella* 및 *Shigella*의 항균제 감수성. 대한미생물학회지 13: 31, 1978.
- 5) 박승함 : 1980. 1979년에 분리된 병원성 세균의 항균제에 대한 감수성. 대한의학협회지 23:605, 1980.
- 6) 박승함 : 최근 20개월간 분리된 이질균의 고찰과 과거 20년간의 항균제에 대한 감수성의 변천. 대한미생물학회지 16: 1, 1981.
- 7) 설성용, : *Salmonella* 및 *Shigella*의 균형 및 항균제 내성의 추이. 경북의대잡지 21: 245, 1980.
- 8) 이연태, 박경란 : 대장균 및 이질균의 전달성 R-plasmid에 관한 연구. 감염 15: 77, 1983.
- 9) 전도기, 설성용 : 이질균 및 살모넬라의 약제내성, 내성화방지 및 제거. 대한미생물학회지 14 : 27, 1979.
- 10) 정운섭, 송경순, 이귀녕, 이삼열 : 최근 5년간 분리된 enteropathogenic bacteria. 대한미생물학회지 14: 17, 1979.
- 11) 정운섭, 이삼열, 유영해 : *Shigella* 1978-80 분리주의 Ampicillin 및 Co-trimoxazole 감수성. 대한미생물학회지 15: 33, 1980.
- 12) 조남근, 전도기 : 대구지방에서 분리한 *Salmonella* 및 *Shigella*의 균형 및 항균제 내성(1979년). 중앙의학 39: 5, 1980.
- 13) 조동택 : 대구 지방에서 분리한 *Salmonella*의 균형 및 항균제 내성(1973-1980). 경북의대잡지 21: 522, 1980.
- 14) 조동택 : 대장균의 항균제 내성 및 전달성 내성 Plasmid. 경북대 대학원 학위논문. 1982.
- 15) 하대유, 박일규 : 장내세균의 약제내성. 대한의학협회지 14: 68, 1971.
- 16) 하대유, 정희식, 강병규 : 우리나라 가축에서 분리한 *Salmonella* 및 대장균의 내성인자의 분포. 대한미생물 6: 21, 1971.
- 17) 한동섭 : 세균성 이질의 항균요법. 대한의학협회지 13: 15, 1970.
- 18) 한유식, 김재희, 백우현 : 세균성 이질환자에 대한 Oxolinic acid의 치료 효과. 감염 12:46, 1980.
- 19) Akiba T, Koyama T, Isshiki S and Fukushima T. Studies on the mechanism of development of multiple drug resistant *Shigella* strains. *Nippon Iji Shimpo.*, 1886:45, 1960.
- 20) Anderson ES: The problem and implications of cholramphenicol resistance in the typhoid bacillus. *J. Hyg. Camb.*, 74:289, 1975.
- 21) Baron LS and Falkow S Genetic transfer of episomes from *Samonella typhosa* to *Vibrio cholerae*. p. 59 in

- Genet. Soc. Amer. Rec.*, 30, 1961.
- 22) Chun D, Seol SY, Cho DT and Tak R: Drug resistance and R plasmids in *Salmonella typhi* isolated in Korea. *Antimicrob. Agents & Chemother.* **11:209**, 1977.
  - 23) Chun D, and Seol SY: Drug resistance and R plasmids of *Salmonella* and *Shigella* in Korea. *Trop. Med.*, **20:218**, 1978.
  - 24) Datta N: Drug resistance and R-factors in the bowel bacteria of London patients before and after admission to hospital. *Brit. Med. J.*, **2:407**, 1969.
  - 25) Datta N, and Olarte J. R factors in strains of *Salmonella typhi* and *Shigella dysenteriae*: I isolated during epidemics in Mexico. *Antimicrob. Agents / Chemother.* **5:310**, 1974.
  - 26) Davies JR, Farrant WN, Uttley HC: Antibiotic resistance of *Shigella sonnei*. *The Lancet.* **1157**, 1970.
  - 27) Davis J and Smith DI: Plasmid-determined resistance to antimicrobial agents. *Ann. Rev. Microbiol.*, **32:469**, 1978.
  - 28) Edwards, PR and Ewing WH: Identification of *Enterobacteriaceae*. Burgess Publ. Co., Minneapolis, Minn. U.S.A. 1972.
  - 29) Farrar WE Jr and Eidson M: Antibiotic resistance of *Shigella* mediated by R factors. *J. Infect Dis.*, **123:477**, 1971.
  - 30) Harada K, Suzuki H, Kameda M and Mitsuhashi S: Drug resistance of enteric bacteria II. Transmission of drug-resistance among *Enterobacteriaceae*. *Japan J. Exptl. Med.* **20:289**, 1960.
  - 31) Hughes C, Bauer E and Roberts AP: Spread of R-plasmids among *E.coli* causing urinary tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **20:496**, 1981.
  - 32) Kaliyugaperumal V, Gupta U and Mohapatra LN: Antimicrobial drug resistance and R factors in *Shigella*. *Indian. J. Med. Res.* **68:220**, 1978.
  - 33) Kitamoto O, Kasai K, Fukaya K and Kawashima A: Drug sensitivity of the *Shigella* strains isolated in 1956. *J. Jap. Assn. Infect. Dis.*, **30:403**, 1956.
  - 34) Lewis MJ: Multiple transmissible drug resistance in an outbreak of *Shigella flexneri* infection. *Lancet.* **11:953**, 1967.
  - 35) MacLowry JD, Jaqua MJ and Selepak ST: Detailed methodology and implimentation of a semiautomated serial dilution microtechnique for antimicrobial susceptibility testing. *Appl. Microbiol.*, **20:46**, 1970.
  - 36) Mare IJ: Incidence of R factors among Gram negative bacteria in drug-free human and animal communities. *Nature.* **220:1046**, 1968.
  - 37) Mitsuhashi S, Harada K and Hashimoto H: Multiple resistance of enteric bacteria and trasmission of drug resistance to other bacteria by mixed cultivation. *Japan. J. Exptl. Med.*, **30:179**, 1960.
  - 38) Mitsuhashi S, Harada K, Hashimoto H and Egawa R: Drug-resistance of *Escherichia coli* isolated from human beings. *Japan. J. Exptl. Med.* **31:53-60**, 1961.
  - 39) Mitsuhashi S: The R factors. *J. Infect. Dis.*, **119:89**, 1969.
  - 40) Monaghan C, Tierney U and Colleran E: Antibiotic resistance and R-factors in the fecal coliform flora of urban and rural dog. *Antimicrob. Agents & Chemother.* **19:266**, 1981.
  - 41) Naida F, Kawamura T, Makino K, Tamura H and Watanabe T: Prevalence of transferable drug-resistance bacteria isolated from urinary tract infections in Japan. *Japan. J. Microbiol.* **2:87**, 1967.
  - 42) Neu HC, Cherubin CE, Longo ED and Winter J: Antimicrobial resistance of *Shigella* isolated in New York City in 1973. *Antimicrob. Agents & Chemother.* **7:833**, 1975.
  - 43) Neu HC, Cherubin CE, Longo ED, Flouton B and Winter J: Antimicrobial resistance and R-factor transfer among isolates of *Salmonella* in the northeastern United States: A Comparison of Human and Animal isolates. *J. Inf. Dis.* **132:617**, 1975.
  - 44) Ochiai K, Yamanaka K, Kimura K and Sawada O: Studies on the inheritance of drug resistance between *Shigella* strains and *Escherichia coli*. *Nippon Iji Shimpo.*, **1861:34**, 1959.
  - 45) Ormondo NWH, Gray JA, Murdoch J McC, Wallace E, Brumfitt W, Pursell R and Regan JW: Chronic bacteriuria due to *Escherichia coli*. I Assesment of the value of combined short-and long-term treatment with cycloserine, nitrofurantion, and sulphadimine. *J. Inf. Dis.*, **120:82**, 1969.
  - 46) Pitt J and Helmstetter CE: Naturally occuring R-lactose factor. *Bact. Proc. Gp.*, **76**, 1970.
  - 47) Ross S, Controni G and Khan W: Resistance of *Shigella* to Ampicillin and other antibiotics. Its clinical and epidemiological implications. *JAMA*, **221:45**, 1972.
  - 48) Saida K, Iki Y and Mitsuhashi S: Drug resistance and

- R-plasmids of *E. coli* strains isolated from pigs, slaughterers and breeders of pigs in Japan. *Antimicrob. Agents & Chemother.* **19:1032**, 1981.
- 49) Sieckmann DG, Reed ND and George CE: Transferable drug resistance among *Enterobacteriaceae* isolated from human urinary tract infection. *Appl. Microbiol.* **17:701**, 1973.
- 50) Smith DH and Armour S: Transferable R factors in enteric bacteria causing infection of the genitourinary tract. *The Lancet.* **15**, 1966.
- 51) Smith DH: R factors for aminoglycoside antibiotics. *J. Inf. Dis.*, **119:378**, 1969.
- 52) Smith HW and Halls S: The transmissible nature of the genetic factors in *Escherichia coli* that controls haemolysin production. *J. Gen. Microbiol.*, **47:153**, 1967.
- 53) Smith HW and Linggood HA: Transmissible nature of the genetic factors in *Escherichia coli* that controls enterotoxin production. *J. Gen. Microbiol.*, **53:319**, 1968.
- 54) Suzuki S, Nakazawa S and Ushioda T: Yearly change of drug resistance of *Shigella* strains isolated in Kyoto for five years from 1951. *Chemother.*, **4:336**, 1956.
- 55) Tanaka T, Tsunoda M and Mitsuhashi S: Distribution of R factors among *Shigella* strains isolated in Japan (II). *Jap. J. Microbiol.*, **17:291**, 1973.
- 56) Tanaka T, Nagai Y, Hashimoto H and Mitsuhashi S: Distribution of R factors among *Shigella* strains isolated in Japan. *Jap. J. Microbiol.*, **13:187**, 1969.
- 57) Watanabe T: Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. *Bact. Rev.*, **27:87-115**, 1963.