

Klebsiella pneumoniae 분리균의 생화학적 특성과 항생물질 내성유형 연구

부산수산대학 미생물학과¹⁾, 국립보건원 역학조사과²⁾, 건국대학교 생물학과³⁾

이훈구¹⁾ · 김기상 · 이복권 · 정태화²⁾ · 이형환³⁾

= Abstract =

Biochemical Characteristics and Antibiotic Resistant Patterns of *Klebsiella pneumoniae*

Hun-Ku Lee¹⁾, Ki-Sang Kim²⁾, Bok-Kwon Lee²⁾, Tae-Hwa Chung²⁾ and Hyung-Hwan Lee³⁾

Department of Microbiology, National Fisheries University of Pusan¹⁾,

National Institute of Health²⁾ and

Department of Biology, Kon Kuk University, Seoul 133³⁾

One hundred and thirty-six strains of *Klebsiella pneumoniae* were isolated from clinical specimen taken from pediatric patients at 6 different hospitals and identified, characterized and investigated on the patterns of antibiotic resistance.

The 136 strains showed the positive reactions in the 17 tests; Voges-Proskauer, ONPG, citrate utilization, KCN degradation, productions of lysine decarboxylase, acid and gas from glucose, utilizations of malonate, manitol, rhamnose, salicin, sucrose, raffinose, arabinose, lactose, sucrose, inositol and raffinose, but the strains showed the negative reactions in the 8 tests; production of H₂S, indole, arginine dehydrolase, ornithine decarboxylase, phenylalanine deaminase, motility, methyl red and gelatin liquefaction. 41 did not utilize dulcitol, and 32 did not utilize adonitol. The 36 out of them produced klebecin. The 136 strains were resistant to ampicillin, 2 to gentamicin, 14 to cephalothin, 16 to chloramphenicol, 8 to kanamycin, 13 to streptomycin, and 17 to tetracycline. Twenty strains were resistant to 2 kinds of antibiotics 5 strains to 3, 4 to 4 and 1 to 6 and 7.

Key Words: *Klebsiella pneumoniae*, Antibiotics, Resistant, MIC, Klebecin.

서 론

Klebsiella 속은 장내세균에 속한 균들로서 일반적인 특성이나 분류적인 체계가 Krieg와 Holt¹⁾, Edwards와 Ewing²⁾, Cowan과 Steel³⁾ 등에 의해서 비교적 잘 이루어져 있다.

생화학적인 특성이나 capsule에 대한 연구도 Nakashima^{4, 5)} 등에 의해 보고되었고, klebecin을 이용하여 typing하려는 시도도 Edmondson과 Cooke⁶⁾ 등에 의해서 이루어졌다.

*K. pneumoniae*는 대표적인 인체장내 상재균이면서도 병원성으로 작용하여 *Streptococcus*

pneumoniae 다음으로 높은 빈도로 폐렴을 일으키는 원인균이며, 특히 토양, 식물, 물 등의 환경 요인으로 부터 많이 감염된다. 기회감염과 병원성 감염을 일으켜 요도염이나 bacteremia를 유발시킬 수 있으며, 특히 병원종사자들의 손이나 의복을 통하여 건강한 사람들에게 감염되는 것이 Lenette⁷⁾나 Hoeprich⁸⁾ 등 여러 사람들에 의하여 보고되었다^{9, 10)}.

우리나라에서 보고되어진 장내세균들의 항생물질 내성추이를 보면, 김¹⁾, 설²⁾ 등이 *E. coli*는 이미 chloramphenicol, tetracycline, streptomycin, ampicillin 등에 높은 내성을 나타내고 있다고 보고하였고, 김³⁾, 박⁴⁾, 이⁵⁾ 등이 *Shigella* 속

의 균주들이 8종류 이상의 항생물질에 내성을 나타냈다고 보고하였다". 이 밖에도 먹이에 항생물질을 가하여 사육된 가축들의 분변에서 분리된 장내세균들도 다수의 항생물질 내성균주가 있음을 하¹⁾ 등에 의해 보고되었다.

*K. pneumoniae*에 대한 분류학적 특징이나 항생물질 내성에 대해서는 국내에서는 집중적으로는 연구되지 않았고, 장내세균의 일부로서 극히 부분적으로 조사되었다.

본 실험에서는 신생아들에서부터 대략 7세 이전의 설사나 원인불명의 소화불량으로 병원을 찾은 환자들을 대상으로 직장채변을 하여 *Klebsiella*속의 균주들을 분리 동정하였고, 항생물질 내성검사를 하여 항생물질 내성추이를 관찰하고 아울러 bacteriocine의 일종인 klebecin을 분비하는 균주를 분리하였다.

실험재료 및 방법

1. 실험재료

1) 가검물 채취 및 시기

서울시내 6개 병원(소화 아동병원, 이광용 소아과, 연세대학교 부속 세브란스병원, 이화여자대학교 부속병원, 서울 적십자병원 및 순천향병원)에서 소아설사 질환자들로 멸균된 면봉으로 직장채변을 하여 *K. pneumoniae*균을 분리하기 위한 가검물을 채취하였다. 가검물 채취 기간은 1984년 1월부터 10월까지 약 10개월에 걸쳐 매주 1회씩 채취하였고 병원당 1회 채취 면봉수는 4개였다. 수집한 면봉수는 총 960개였다.

2) 사용배지

중균용 배지로 selenite broth를 사용하였고, 균 분리용으로 MacConkey agar와 nutrient agar 배지, 생화학 및 당검사 배지는 장내세균 검사용으로 시판되고 있는 Difco사 제품을 사용하였다.

항생물질 저항성 검사에 사용된 배지는 Mueller-Hinton broth와 Mueller-Hinton agar 배지였다.

Klebecin 분비하는 균주의 분리는 blood agar 상에서 이루어졌고, 혈구는 국립보건원에서 혈액채취용으로 사육한 면양으로 부터 얻었다. 혈구 농도는 통상적인 blood agar 제조법¹⁵⁾을 따랐다.

3) 사용한 시약, 항생물질

사용한 disc형 항생물질 함량은 다음과 같다

다(BBL사 제품).

Ampicillin(Ap)(10 μ g), Carbenicillin(Cb)(200 unit), Cephalothin(Ce)(30 μ g), Streptomycin(Sm)(10 μ g), Chloramphenicol(Cp)(30), Kanamycin(Km)(30 μ g), Gentamicin(Gm)(10 μ g), Nalidixic acid(Nal)(5 μ g), Tetracycline(Tc)(30 μ g).

시약류로서 사용한 항생물질은 disc류에서 Cb를 뺀 8종류를 사용하였고, 항생물질은 국립보건원 항생물질과에서 사용하고 있는 표준품을 분양받았다.

당발효 시험에 사용된 당의 종류는 glucose, lactose, sucrose, mannitol, dulcitol, salicine, adonitol, inositol, sorbitol, arabinose, raffinose, rhamnose 등 12종류였고 salicin은 0.5%, 기타 당은 1%농도를 기초배지에 여과멸균하여 가하였다.

2. 실험방법

1) 균주분리와 동정

Edwards와 Ewing¹⁶⁾ 등의 장내세균 분리방법에 따랐다.

2) 항생물질 내성검사

Bauer-Kirby¹⁷⁾, 이¹⁸⁾ 등의 방법을 따랐다. 최소 억제농도, 용매 및 회석방법등은 이¹⁸⁾ 등, Lorian²⁰⁾을 따랐다.

3) Klebecin 분비균주의 분리

Edmondson과 Cook¹⁴⁾의 실험방법을 따라 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 균과 교차접종(cross-streaking method)을 하여 *K. pneumoniae*에서 klebecin이 생성되는지 여부를 판정하였다.

Brain Heart Infusion Broth(BHIB) 5ml에 균을 1백금이를 취하여 37°C에서 18시간 배양시킨 다음 여기서 다시 1백금이를 취하여 blood agar 평판배지의 한 가운데 “-”로 그어 접종하였다. 35°C에서 24시간 배양한 다음균체를 slide glass로 긁어내고 안전캐비네트에서 크로토포름을 충분히 가하여 멸균시켰다. 유리페트리접시(직경 8cm)를 열어 놓아 잔여 클로로포름을 완전히 휘발시킨 다음 Brain Heart Infusion Broth에서 배양된 *E. coli* K-2 ML 1410을 교차 접종하고 37°C에서 18시간 배양하여 *E. coli* 균주의 성장여부로 Klebecin 생성능을 조사하였다. 기타 배양에 사용된 배지제조 방법은 Difo Manual¹⁵⁾을 따랐다.

3. 대조균주

분리된 장내세균이 *Klebsiella pneumoniae* 인

것을 확인하기 위하여 대비한 균주는 *K. pneumoniae* ATCC 13882, *K. pneumoniae* ATCC 13883, *K. pneumoniae* 10031 3 균주였다.

항생물질의 약효확인 은 *E. coli* ATCC 25922 로 하였고, klebecin 분리균주 확인은 *E. coli* K-2 ML 1410 으로 하였다.

결과 및 고찰

1. *K. pneumoniae*의 분리와 생화학적 동정

환자의 가검물을 분리하여 136 콜로니를 *K. pneumoniae* 로 동정하였다.

K. pneumoniae 는 MacConkey 에서 18시간 배양하여 관찰하면 콜로니 중앙부분은 lactose 를 분해하여 선명한 붉은 색을 나타냈지만 주변은 lactose 분해가 늦어 투명한 동심원을 형성했다. 점성을 띄웠고 중앙부분이 약간 볼록하고 매끄러운 형태였다. KIA 에서 A/Agas였고, H₂S 는 생성치 않았다. IMViC 시험은 음성, 음성, 양성, 양성, 운동성은 없었다. 그외 KCN, Urease 생성능 decarboxylase test 등은 Ewing 과 Edward¹⁹⁾, 등에 기재된 여러 동정기준에 잘 일치되었다. 사용한 12가지 당시험중 dulcitol 과 adonitol 을 제외한 나머지 10당은 잘 분해되었다. 31균주가 dulcitol 을 분해시키지 못했고 21균주가 adonitol 을 분해시키지 못했으며, 10균주가 dulcitol 과 adonitol 을 모두 분해시키지 못했다.

대조균주인 *K. pneumoniae* ATCC 13882는 dulcitol 분해능이 없었고, *K. pneumoniae* ATCC 13883은 12당을 모두 분해시켰으며, *K. pneumoniae* ATCC 10031은 dulcitol 과 adonitol 을 모두 분해시키지 못하였다.

2. *K. pneumoniae* 분리균의 항생물질 내성

Table 1에 제시한 바와 같이 Ap에는 분리균주 전체가 내성을 나타내어 100% 내성율을 보였다. Nal에는 분리균주 전체가 감수성을 나타냈다. Ce에는 14분리균주(10.29%)가 내성을 나타냈고, Cp에는 16분리균주(11.76%)가 내성을 나타내었다. Gm에는 2분리균주(1.47%)가 내성을 나타냈다. Sm에는 13분리균주(9.56%)가 내성을 나타냈고, Tc에는 17분리균주(12.5%)가 내성을 나타냈다.

내성의 조사는 일단 disc 검사를 하여 발육억제대를 조사하여 내성 유무를 판정하고 2단계 계단회석법을 통하여 MIC 측정을 하였다.

2종류 이상의 항생물질에 내성을 보인 조합 유형은 Table 2와 같다. 20분리균주(14.7%)가 2종 항생물질에 내성을 나타냈고, 조합유형은 4가지 형태로 ApCp, ApCe, ApTc, ApSm 이었다.

3종류 항생물질에 동시내성을 나타낸 균주는 5균주였고 항생물질의 조합은 ApCpSm, ApSmTc, ApCpTc였다. 4종류 항생물질에 동시 내성을 나타낸 균주는 4균주로서 조합은 3조합 ApCpKmTc, ApCpSmTc, ApCpKmSm였다. 4종류 항생물질에 동시 내성을 나타낸 균주는 4균주였고 조합은 2조합, ApCeCpKmTc, ApCpKmSmTc였다. 6종류 항생물질에 내성을 나타내는 균주는 1균주였고, 조합은 ApCpGmKmSmTc였다. 7종류 항생물질에 저항성을 보인 균주는 1균주로 ApCeCpGmKmSmTc에 내성을 나타냈다.

K. pneumoniae ATCC 13882, *K. pneumoniae* ATCC 13883, *K. pneumoniae* ATCC 10031는 모두 Ap 1종류 항생물질에만 내성을 나타냈다.

3. Klebecin 분비균주의 분리

K. pneumoniae 를 배양했던 부위를 slide glass로 균체를 긁어내고 잔여균을 클로로포름으로 멸균시킨 다음 *E. coli* 를 그 위에 cross-streak시켜 배양한 결과는 4가지 유형으로 나타났다. 즉, klebecin 이 배지상에 강하게 분비되어 교차접종된 부위에 *E. coli* 가 전혀 성장되지 못한 경우, 교차접종된 부위에 약간의 콜로니가 생성되는 경우, 접종된 *E. coli* 는 교차접종된 부위에서 분명히 성장되었지만 독력이 미치지 못하는 부분과 비교할 때 성장에 차이가 나타날 경우, 성장의 유무가 의심스러운 경우를 포함하여 전혀 klebecin 의 영향력이 없는 경우 등으로 구별되었으며, 그 결과는 Table 3과 Fig. 1에 나타났다.

조사한 126균주중 K-87과 K-101 2균주가 아주 강하게 klebecin 을 분비하였고 11균주가 중간정도로 23균주가 약하게 분비하여 총 36분리균주(28.57%)가 klebecin 을 분비하였다.

이상 결과들에 대하여 고찰해 보면 다음과 같다.

Klebsiella 속에 대한 항생물질 감수성 조사에 대한 보고가 국내에서는 매우 드물고 또한 보고된 것도 극히 일부 지방에 대한 것이기 때문에 국내에 분포하는 내성 유형은 현재까지 잘 파악

Table 1. Classification of *K. pneumoniae* isolates based on minimal inhibitory concentration

Antibiotics	MIC($\mu\text{g/ml}$)	No. of isolates	Frequency(%)
Ampicillin	64	2	1.47
	128	134	98.53
Cephalothin	2	9	6.62
	4	47	30.88
	8	56	41.18
	16	15	11.03
	32	2	1.47
	64	3	2.21
	128	9	6.62
Tetracycline	1	4	2.94
	2	43	31.62
	4	62	45.59
	8	10	7.53
	16	3	2.21
	32	1	0.74
	128	13	9.56
Chloramphenicol	2	13	9.56
	4	45	33.09
	8	57	41.91
	16	5	3.68
	32	3	2.21
	>128	13	9.56
Gentamicin	0.25	3	2.21
	0.5	113	83.09
	1	2	1.47
	2	16	11.76
	>32	2	1.47
Kanamycin	1	14	10.29
	2	103	75.74
	4	11	8.09
	>128	8	5.88
Streptomycin	2	89	65.44
	4	13	9.56
	8	21	15.44
	64	1	0.74
	>128	12	8.82
Nalidixic acid	2	3	2.21
	4	109	80.15
	8	19	13.97
	16	5	3.68

되어 있지 않다. 김¹⁾, 설²⁾, 전³⁾ 등의 보고에 의하면 장내세균중 특히 대장균에 대하여 폭넓게 조사되었기 때문에 이를 기초로 장내세균 전반

에 걸친 항생물질 내성 유형을 추측할 뿐이나 같은 장내세균이라 하더라도 김¹⁾, 박⁴⁾, 이⁵⁾ 등의 *shigella* 속에 대한 조사 및 하⁶⁾ 등을 통해 보고

Table 2. Antibiotic resistant patterns of *K. pneumoniae* isolates

No. of resistant antibiotics	No. of isolates	Ratio (%)
Ap, Ce, Cp, Gm, Km, Sm, Tc	1	0.74
Ap, Cp, Gm, Km, Fm, Tc	1	0.74
Ap, Ce, Cp Km, Tc	2	1.47
Ap, Cp, Km, Sm, Tc	2	1.47
Ap, Cp, Km, Tc	1	0.74
Ap, Cp, Km, Sm	2	1.47
Ap, Cp, Sm, Tc	1	0.74
Ap, Cp, Tc	2	1.47
Ap, Sm, Tc	2	1.44
Ap, Cp, Sm	1	0.77
Ap, Sm	2	1.47
Ap, Tc	5	3.68
Ap, Ce	10	7.35
Ap, Cp	3	2.21
Ap,	101	74.26
Total	136	100

Table 3. Patterns of klebecin secretion among *K. pneumoniae* isolated

Klebecin activity	No. of strains	Percent
Strong	2	1.6
Middle	11	8.7
Weak	23	18.3
Subtotal	36	28.6
None	90	71.4
Grand total	126	100

된 *salmonella* 속의 항생물질 내성추이는 다약제에 대하여 동시 저항성 균주가 늘어나고 있는 것만은 분명하나 균종류에 따라서도 다소 변이 폭이 크다.

이¹⁴ 등의 무의촌 균주와 병원균주 항균제 내성양상 보고가 비교적 여러 개체의 *Klebsiella* 분리주에 대하여 조사하였다. 이 보고에 의하면 124 분리주중 동시 내성을 나타내는 비율을 볼 때 2종 내성이 3%, 3종 내성이 3%, 4종 내성이 9%, 5종 내성이 7.5%로서 본 실험 결과와 비교해 볼 때, 모집단은 본 실험이 약간 컸지만(136주) 전체적인 내성추이는 다음과 같다.

ApCe에 대한 내성은 본 실험결과가 이등보다 높았고, Gm에 대한 내성은 이등의 실험결과가 2.5배가량 높았다. 그의 Km, Sm, Tc 등

Fig. 1. Photograph of klebecin activity by cross-streak between *K. pneumoniae* K-101 and *E. coli* K-12 ML1410. K indicates klebecin secreted from *K. pneumoniae* K-101. *E. coli* K-12 were cross-streaked on the track, but they did not grow on the track, onyl grew outside of the track.

3종류 항생물질에 대한 내성은 이¹⁴의 보고가 본 결과보다 약간 높게 나타났다. 이 결과는 이¹⁴가 분리한 균주들이 일반 환자나 성인들로부터 얻은 것이었지만 본 실험에서 분리한 분리원이 주로 소아였기 때문에 낮지 않았나 생각된다. 그러나 이¹⁴ 등의 보고에서는 동시 내성 항생물질이 5종으로 본 실험 결과보다 2종이 적었지만 내성균주의 분리율은 역시 이¹⁴ 등의 결과가 높았다.

본 실험에서는 klebecin을 분비하는 36균주를 분리하였다. 2균주가 강력한 klebecin을 분비하였고 11균주가 중간정도의 klebecin을 분비하였고 나머지 23균주가 약하게 분비하였다. 배지는 Brain Heart Infusion agar, blood agar, Nutrient agar 등이 모두 판독 가능하였지만 그 중에서 blood agar 배지가 가장 선명하게 역제대가 나타났다. Nomura²⁵, Reeves²⁶ 등은 장내 세균 *Shigella sonnei*가 분비하는 colicin을 비롯하여 여러 종류의 세균들이 bacteriocin을 분

비하며 이들의 원인은 플라스미드에 존재하는 Col 인자로 보고하였다. Edmondson과 Cooke^{14, 20}에 의해서 bacteriocin의 종류에 따라서 종을 좀더 세분하려는 경향이 있으며, 혈청형과 상호 연관관계를 지어 진단에 응용하려고 시도했다. 이들이 분리한 190분리균주중 68균주(35.8%)가 klebecin을 분비하였다고 보고했으며, 그와 *Klebsiella* 종들도 klebecin을 분비한다 보고했다.

항생물질 내성이 균체에서 균체로 전달되는 사실도 Mitsuhashi²¹등이 1960년대 이미 *Shigella*를 통해서 플라스미드 작용으로 이루어짐을 밝혔고, 그후 많은 사람의 노력으로 여러 가지 새로운 사실들이 밝혀졌다^{9, 10, 21, 22, 27}. Klebecin 인자가 항생물질 내성을 유발하는 인자와 상호관계가 있는듯 하지만 실제 이들이 서로 연관을 가지고 작용하는지 또는 독립된 변수인지는 본 실험에서는 밝히지 못하였다.

결 론

서울시내 6개 병원에서 소아설사 환자들로부터 136균주의 *klebsiella pneumoniae*를 분리 동정하였다.

이들에 대하여 항균제 내성검사를 한 결과 전균주가 ampicillin에 내성을 나타냈고, naidiixic acid에는 모두 감수성을 나타냈다.

20균주가 2종류 항생물질, 5균주가 3종류, 4균주가 4종류, 4균주가 5종류, 1균주가 6종류, 1균주가 7종류 항생물질에 각각 동시 내성을 나타냈다. 이는 *Klebsiella*역시 여타 장내세균과 같이 항생물질 내성전달이 상호 잘 되는 것을 의미하며, 정상 장내균총이나 잠재성 기회감염능력을 가진 이 균이 여러 항생물질 내성을 획득한 후 질병을 유발시킬 때 많은 문제점을 야기시킬 수 있다.

Klebecin 분비하는 균주를 36균주 분리하여 약 1/3가량이 klebecin 분비균주로 밝혀졌고 분리배자로는 변양혈구를 가한 평판배지가 가장 좋았다. Klebecin 인자와 항생물질 유발인자의 상호관계는 본 실험에서 밝히지 못하였다.

참 고 문 헌

1) 김익상, 신희섭, 이광호, 차창룡, 장우현: 일부 무의촌 지역과 병원에서 분리한 *E. coli*의 항생제 감수성에 대하여. 대한미생

물학회지, 12:1, 1977.

- 2) 김지연, 이연태: *Shigella* 균속의 항균제 내성 및 전달성 R-plasmid에 관한 연구. 대한미생물학회지, 19:11, 1984.
- 3) 박승합: 최근 20개월간 분리된 이질균의 고찰과 과거 20년간의 항균제에 대한 감수성의 변천. 대한미생물학회지, 16:1, 1981.
- 4) 설성용: 한국의 환자 및 건강인에서 분리한 *E. coli*의 약제내성 및 R-plasmid. 대한미생물학회지, 12:11, 1977.
- 5) 이광호, 김익상, 신희섭, 차창룡, 이승훈, 장우현, 임정규: 무의촌 균주 및 병원균주의 항균제 내성양상에 관한 연구. 대한미생물학회지, 15:19, 1980.
- 6) 정태화, 이명원, 이복권, 김기상, 이훈구, 이연태, 홍성노: 이질균속의 항균제 내성. 대한미생물학회지, 19:25, 1984.
- 7) 조동택, 전도기: 대장균의 항균제 내성 및 전달성 플라스미드. 대한미생물학회지, 17:21, 1982.
- 8) 하대유, 정선식, 강병규: 우리나라 가축에서 분리한 *Salmonella* 및 대장균의 내성인자 R의 분포. 대한미생물학회지, 6:21, 1971.
- 9) Akiba T, Koyama T, Ishiki T, Kimura S and Fugushima: Studies on the mechanism of development of multiple drug resistant *Shigella* strains. *Nippon Iji Shimpo*. 1886:45, 1960.
- 10) Bannatyne RM, Toma S, Cheung R and Hu G: Resistance to trimetoprim and other antibiotics in *Shigella* isolated in the province of Ontario. *Can. J. Microbiol.* 26:1256, 1980.
- 11) Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC and Turck M: Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. *Amer. J. Clinic. Pathol.* 45:493, 1966.
- 12) Cowan ST and Steel KJ: Manual for the identification of medical bacteria. *Cambridge University Press*, p. 103-116 2nd ed., 1974.
- 13) Difco manual: Difco Co., 9th ed., 1974.
- 14) Edmondson AS and Cooke EM: The development and assessment of a bacteriocin typing method for *Klebsiella*. *J. Hyg.* 82:207, 1979.

- 15) Edwards PR and Ewing WH: Identification of Enterobacteriaceae. p. 291-300, 3rd ed., *Burges Publishing Co., Minnesota*, 1972.
- 16) Edwin HL: Manual of clinical microbiology 3rd ed., *American Society for microbiology, Washington D.C.*, 1980.
- 17) Hoeprich PD: Infectious disease. *Harper and Row Publishers, Philadelphia*. **1**: 509-522, 1983.
- 18) Krieg NR and Holt JG: Bergey's manual of systematic bacteriology. *Williams and Wilkins Co., Baltimore*. **1**:461-465, 1984.
- 19) Lennet EH, Balows A, Hausler WJ and Truant JP: Manual of clinical microbiology. 3rd ed. *American Society for Microbiology, Washington, D.C.*, p. 195-219, 1980.
- 20) Lorian V: Antibiotics in laboratory medicine. p. 78-80. *Williams and Wilkins Co., Baltimore.*, 1980.
- 21) Mitsuhashi S: The R factors. *J. Infect. Dis.* **119**:89, 1969.
- 22) Mitsuhashi S, Harada K and Hashimoto H: Multiple resistance of enteric bacteria and transmission of drug resistance to other bacteria by mixed cultivation. *Jap. J. Exp. Med.*, **30**:179, 1960.
- 23) Mitsuhashi S, Hashimoto H and Suzuki K: Drug resistance of enteric bacteria. XIII. Distribution of R factors in *E. coli* strains isolated from livestock. *J. Bacteriol.* **91**:1166, 1967.
- 24) Nakashima I, Ohta S, Kobayashi T, Kato N: Adjuvant action of capsular polysaccharide of *Klebsiella pneumoniae* on antibody response. II. Factors affecting its action. *Jap. J. Microbiol.* **17**:35, 1973.
- 25) Nomura M: Colicins and other related bacteriocins. *Annual Rev. Microbiol.* **21**: 257, 1967.
- 26) Reeves P: The bacteriocins. *Bacteriol. Rev.*, **29**:24, 1965.
- 27) Smith HW and Linggood MA: Transmissible nature of the genetic factor in *E. coli* that controls enterotoxin production. *J. Gen. Microbiol.*, **52**:319, 1968.