

가축의 설사변에서 분리한 대장균과 살모넬라균의 항균물질 감수성과 마우스에서의 치료효과

김종만 · 진남섭 · 김종완 · 진영화 · 이희수 · 권창희 · 우승룡 · 이해천*

박종명 · 김재학 · 이재진

농촌진흥청 수의과학연구소

한국동물약품협회*

(1997년 4월 27일 접수)

Antimicrobial drug susceptibility and treatment efficacy in mice against *Escherichia coli* and *Salmonella* spp isolated from feces of diarrheal animals

Jong-man Kim, Nam-seop Jean, Jong-wan Kim, Young-hwa Jean, Hee-soo Lee,
Chang-hee Kweon, Sung-ryong Woo, Hae-chon Lee*, Jong-myung Park,
Jae-hak Kim, Jae-chin Rhee

*National Veterinary Research Institute, Rural Development Administration
Korea Animal Health Product Association**

(Received Apr 27, 1997)

Abstract : Survey on MIC of antimicrobial drugs and its treatment efficacy in mice were conducted for the strains of *Escherichia coli* and *Salmonella* spp isolated from feces of young domestic animals with diarrhea in 1996. A total of 338 strains of *E coli* and 61 strains of *Salmonella* spp were examined for the susceptibility to 20 antibiotics and 7 synthetic antimicrobial drugs.

The results indicated that the majority of strains were susceptible to amikacin(93.5%), cefoperazone/sulbactam(93.5%), cefotaxim(93.3%), cefomandole(92.8%), cefoperazone(91.6%) and ciprofloxacin(85.1%), in order.

Although gentamicin, ciprofloxacin and norfloxacin showed the relatively low MIC distributions, erythromycin, doxycycline, sulfamethoxazole and oxytetracycline revealed the high MIC distributions to most of isolates.

The MIC₉₀ of antimicrobials for *E coli* were >62.5µg/ml in gentamicin, 2.0µg/ml in ciprofloxacin, 1.0µg/ml in norfloxacin, >500µg/ml in erythromycin, 125µg/ml in doxycycline, >1000µg/ml in sulfamethoxazole and >250µg/ml in oxytetracycline.

In general, the MIC of *E coli* isolates was higher than that of *Salmonella* spp isolates.

Although variation in synergism or additivity of antibiotic combinations were demonstrated, ampicillin-gentamicin was the most efficacious combination both against *E coli* and *Salmonella* spp with the fluctuation of 7.7~77.5%.

In the experiment of treatment efficacy in mice, the highest survival ratio(83.3%) after challenge with pathogenic *E coli* and *Salmonella typhimurium* was detected in the group treated with gentamicin.

Key word : Antimicrobial susceptibility, mouse treatment efficacy, synergism, MIC.

서 론

재료 및 방법

어린 가축에서의 설사병은 발생률과 피해가 많은 전염병중의 하나로 다양한 원인체에 의해서 유발되며 그중에서 세균성으로는 병원성 대장균과 살모넬라균이 주요 원인균으로 알려져 있다¹. 세균성 설사병 치료를 위하여 많은 항생, 항균제가 개발되어 사용되고 있으며 임상에서의 효과예측 및 약제선발 수단으로 약제감수성 시험, 최소발육억제농도 조사, 마우스 치료효과 시험 등이 많이 이용되고 있다^{2,3}. 그러나 *In vivo*와 *In vitro* 간의 여러 조건의 차이와 생체내에서 약동학, 약력학 등에 따라 실험실내의 약제감수성 성적과 임상효과간에 차이가 있는 것은 물론 검사방법간에도 여러 요인에 따라 성적이 일치하지 않는 경우가 많아 적절한 치료제를 선별하기가 용이하지 않으며 항생·항균제에 대한 원인균의 감수성은 사용빈도, 약제의 성상과 작용기전, 균의 약제에 대한 저항기전 등에 따라 다양하며, 축종별, 지역별, 양축장별로도 큰 차이가 있어 효율적인 약제 사용이 어렵다^{4,5}.

항생·항균제의 질병치료효율 향상을 위한 방법의 하나로 2종 이상의 약제들을 혼합하여 만든 복합제들이 사용되고 있으나^{6,7} 약제간의 상호작용이 상승, 상가, 무관, 길항작용 등으로 다양하게 나타날 수 있기 때문에 이들의 생산 및 사용은 적절한 평가에 의하여야 한다^{8,9}.

본 연구에서는 항생·항균제의 주요 설사원인균에 대한 실험실내 효과를 조사하기 위하여 가축의 설사변에서 분리한 대장균과 살모넬라균의 설사병 치료약제에 대한 약제감수성, 최소발육억제농도(MIC), 복합 항생제의 상호작용 그리고 병원세균에 대한 마우스 치료효과 시험을 실시하였다.

공시대장균 및 살모넬라균 유래 : 송아지와 자돈유래 대장균 및 살모넬라균은 1996년 3월부터 10월 사이에 경기, 강원, 충남 등 지역의 34개 목장과 26개 양돈장의 설사하는 자축의 분변으로부터 분리동정하여 공시하였으며, 닭유래 균은 '95~96년 사이에 수의과학연구소 계육과에 병성감정의뢰된 병계로부터 분리한 것을 분양받아 시험에 사용하였다.

Table 1. Geographical distribution of fecal samples

Districts	domestic animals	No. of herds sampled	No. of samples
Gyeonggi	calf	8	18
	piglet	7	38
Gangwon	calf	13	75
	piglet	4	39
Chungnam	calf	11	89
	piglet	6	44
Jeonnam	calf	-	-
	piglet	8	27
Gyeongnam	calf	2	4
	piglet	1	3
Total	calf	34	186
	piglet	26	151

항생·항균제에 대한 감수성 조사 : 분리균의 약제에 대한 감수성은 FDA 표준방법¹⁰에 따라 디스크(BBL) 확산법으로 시험하였다. 즉, 균농도를 MacFarland scale No 0.5(3×10^8 cfu/ml)로 조절하고 Muller Hinton agar를 직경 9cm 의 페트리디쉬에 25ml씩 분주하여 배지의 두께가 4mm로 일정하도록 하였다.

약제 디스크(BBL)는 균을 고체배지상에 도말하고 수분을 증발시키면서 15분 이내에 dispenser(BBL, microbiology system)를 이용하여 떨어뜨리고 37℃ 항온기에서 18시간

배양후 억제환을 측정하였다.

균 최소발육억제농도(MIC) 조사 : 시험용 평판배지는 멸균소독하여 50℃로 식힌 Muller Hinton agar에 항생-항균제를 생리식염수로 2진 희석하여 적정농도가 함유하도록 가하고 20ml씩 분주하였다. 균 접종은 디스크확산법에서 사용한 농도의 균을 한 방울(약 0.03ml)씩 마이크로피펫으로 일정 크기로 구획된 시험용 평판배지에 접종하고 37℃, 18-24시간 배양한 후에 가장 낮은 농도의 약제가 함유한 배지에서 균발육이 억제된 것의 농도를 시험균의 약제에 대한 최소발육억제농도로 하였다. MIC₅₀은 공시한 균주의 50%가, MIC₉₀은 공시한 균주의 90%가 발육억제된 농도로 하였다.

복합형태에서 항생제간의 상호작용 조사 : MIC 검사에서와 유사한 방법으로 약제별로 2진 희석한 후에, checkerboard titration test 법¹¹에 따라 약제별, 농도별로 교차하도록 동량씩 혼합하고 Muller Hinton agar에 첨가하여 복합형태의 평판배지를 준비하였다. 균점종과 판독은 MIC 검사법에서와 같이 하였다. 약제간의 상호작용 결과는 King *et al*⁹의 방법에 따라 아래와 같이 조사하였다. 단, MIC-a는 혼합전 단일 A약제의 MIC이며, A는 복합형태의 A약제의 MIC이고, MIC-b는 혼합전 단일 B약제의 MIC이며, B는 복합형태의 B약제의 MIC이다.

Additivity ; A/MIC-a + B/MIC-b = 1.0

Indifference ; A/MIC-a + B/MIC-b = A/MIC-a or B/MIC-b

Antagonism ; A/MIC-a + B/MIC-b > 1.0

Synergism ; A/MIC-a + B/MIC-b < 0.5

마우스에서의 항생제 치료효과 조사 : 공시한 마우스는 20-25g의 ICR 마우스를 사용하였으며, 공격접종용 균으로는 병원성대장균(사조주, 수의연 야외분리균)과 살모넬라균(*Salmonella typhimurium*, 수의연)을 2.5% mucin(Sigma, type II)에 부유시켜서 각 10-100MLD의 균액 0.5ml를 복강으로 접종하고 1, 2, 4시간 후에 주사용 항생제를 약의 사용량이 되도록 마우스 체중으로 환산하여 0.5ml를 복강으로 투여하고 1주일간의 생존율을 조사하였다.

결 과

분리균의 항균물질에 대한 감수성 : 송아지, 자돈, 닭의 설사분변에서 분리한 338주의 대장균과 61주의 살모넬라균에 대한 20종의 항생물질과 7종의 합성항균제에 대한 감수성 시험결과 항생물질에서는 amikacin(93.5%),

cefoperazone(91.6%), cefoperazone/sulbactam(93.5%), cefotaxim(93.3%), cefomandole(92.8%)이, 합성항균제에서는 ciprofloxacin(85.1%)이 비교적 높은 감수성을 나타내었고, clindamycin, doxycycline, erythromycin은 10% 이하의 낮은 감수성을 보였다.

균종별로 본 감수성에서 살모넬라균의 평균 감수성이 65.5%로, 대장균의 54.0%보다 높았으며 항균물질 중에서는 cefalothin에서(살모넬라균의 감수성을 81.6%, 대장균의 감수성을 21.3%) 가장 큰 차이를 나타내었고, 항균물질에 따라서는 colistin이나 polymyxin B와 같이 대장균의 감수성이 높은 경우도 있었다.

축종별로 본 감수성에서 닭으로부터 분리한 균의 평균 감수성이 66.5%로 가장 높았고, 자돈(57.5%), 송아지(55.4%) 순으로 낮았으나 amikacin 등 일부 약제에서는 다른 양상을 나타내기도 하였다(Table 2).

분리대장균의 지역별 감수성은 경남지역 분리균이 31.0%로 가장 낮았고, 강원지역에서 분리한 균이 53.5%로 가장 높게 나타나는 등 지역별로 큰 차이가 있었다(Table 3).

분리균에 대한 항균물질의 최소발육억제농도 분포 : 분리대장균 88주에 대한 18종 항균물질의 MIC 분포에서 1.0µg/ml 이하의 저농도에 공시균의 50% 이상이 분포한 것은 norfloxacin(100%), ciprofloxacin(77.3%), gentamicin(54.6%)이었고, 500µg/ml 이상의 고농도에 많이 분포한 것은 sulfamethazine(100%), oxytetracycline(92%), nalidixic acid (75%) 등이 있었다(Table 4).

분리 살모넬라균 38주의 MIC 분포는 대장균보다는 낮은 농도에 많이 분포하여 gentamicin, norfloxacin, ciprofloxacin, trimethoprim에 100%가 1.0µg/ml 이하에 분포하였고 500µg/ml 이상 고농도에는 sulfamethazine(100%), nalidixic acid(13.1%), flumequine(5.3%)만이 분포하였다(Table 5).

분리균의 MIC 50, 90 분포는 항균물질에 따라 대장균과 살모넬라균간에 큰 차이가 있었으며, MIC 90의 경우 대장균 : 살모넬라균에 대한 농도차이가 amoxicillin(> 500µg/ml : 4µg/ml), ampicillin(>1000µg/ml : 4µg/ml), gentamicin (62.5µg/ml : 0.48µg/ml), kanamycin(>250µg/ml : 8µg/ml), neomycin(125µg/ml : 8µg/ml), erythromycin(> 500µg/ml : 62.5µg/ml), ciprofloxacin(2.0µg/ml : 0.06µg/ml), trimethoprim(>250µg/ml : 1.0µg/ml) 그리고 flumequine(> 1000µg/ : 8µg/ml)에서 컸다. 그리고 표준주 보다는 분리주의 MIC가 전반적으로 높았다(Table 6, 7).

Table 2. Antimicrobial drug susceptibility of *Escherichia coli* and *Salmonella* spp isolated from feces of animal with diarrhea

Antimicrobial drugs tested	Susceptibility(%)*						Mean
	<i>E. coli</i> (338 strain)			<i>Salmonella</i> (61 strain)			
	Calf (212)	Piglet (90)	Chicken (30)	Calf (15)	Piglet (16)	Chicken (30)	
Ampicillin	38.7	36.9	61.1	47.6	65.3	100	58.3
Amikacin	99.4	96.4	77.8	100	93.8	93.3	93.5
Amoxicillin/Clavulanic acid	73.9	79.4	94.4	83.9	100	100	88.6
Cefoperazone	84.0	77.9	91.7	96.4	100	100	91.6
Cefoperazone/Sulbactam	90.8	100	-	83.3	100	-	93.5
Cefotaxim	95.2	95.4	94.4	91.7	100	83.3	93.3
Cefomandole	84.1	90.7	88.9	92.9	100	100	92.8
Cefazolin	74.2	54.3	86.1	74.1	91.6	100	80.1
Cefalothin	23.6	18.0	22.2	74.1	84	86.7	51.4
Cefuloxime	81.4	86.6	83.3	100	97.5	50.0	81.5
Chloramphenicol	49.2	25.7	66.7	48.2	43.8	90.0	53.9
Colistin	67.8	74.4	100	16.1	100	100	76.4
Clindamycin	0	0	0	0	0	0	0
Doxycycline	9.1	13.0	0	9.8	0	0	5.3
Erythromycin	0	0	0	0	0	0	0
Gentamicin	62.8	41.3	91.7	75.5	100	100	78.6
Kanamycin	37.4	28.1	30.6	58.0	18.8	86.7	43.3
Minocycline	10.8	30.7	30.6	6.3	0	96.7	29.2
Neomycin	29.3	32.9	36.1	51.8	37.4	96.7	47.4
Polymyxin B	88.4	73.9	100	19.6	100	100	80.3
Ciprofloxacin	75.1	59.6	86.1	100	100	90.0	85.1
Enrofloxacin	63.0	52.2	-	64.3	25.0	0	40.9
Danofloxacin	75.0	47.9	75.0	-	100	90.0	77.6
Nalidixic acid	51.5	21.7	19.4	50.9	45.8	50.0	39.9
Nitrofurantoin	67.8	48.3	47.2	6.3	75.0	86.7	55.2
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	44.9	35.9	47.2	48.2	50.0	100	54.4
Triple sulfa	0	14.6	16.7	-	50.0	50.0	26.3
Mean	54.7	49.5	57.9	56.0	65.5	75.0	59.8
		54.0			65.5		

* Disk susceptibility test.

복합형태에서 항생제간의 상호작용 : 복합형태에서 항생제간의 상호작용을 MIC로 조사한 결과, 균종별 상승작용은 살모넬라균보다 대장균에서 높았고, 상가작용은 살모넬라균에서 높았다. 상승과 상가작용을 합한 효과를 복합형태의 항생제별로 봤을 때, ampicillin-gentamicin에서 공시균의 90.0%가 이러한 효과를 나타내어 가장 높았고 neomycin-oxytetracycline 88.3%, neomycin-

colistin이 85.9%, colistin-flumequine이 77.2%의 순으로 나타났다(Table 8).

두 약제를 복합함으로써 얻어지는 약제사용량 감소 효과를 MIC로 조사하여 단일제로 검사시의 MIC와 비교한 바, Log2 base로 2.0 이상의 감소효과를 나타낸 것은 neomycin-colistin 복합제의 neomycin이 79.0%로 가장 많은 비율의 감소효과를 보였고, ampicillin-colistin의 am-

Table 3. Area-dependent antimicrobial drug susceptibility of *Escherichia coli*

Antimicrobial drugs tested	Susceptibility(%)*				
	Gangwon	Gyeonggi	Chungnam	Jeonnam	Gyeongnam
Ampicillin	45.5	31.8	25.8	30.8	0
Amikacin	95.0	94.1	100	84.6	100
Amoxicillin/Clavulanic acid	83.9	63.6	45.5	69.3	100
Cefoperazone	77.8	81	90.5	69.3	0
Cefoperazone/Sulbactam	-	90	97.9	-	-
Cefotaxim	95.8	79	98.2	92.3	100
Cefomandole	87.5	80	90.5	76.9	0
Cefazolin	66.4	79	90.2	92.3	0
Cefalothin	18.9	19.7	18.9	0	0
Cefixime	89.1	77.3	72.9	92.3	75
Chloramphenicol	50.7	40.8	20.4	30.8	0
Colistin	77.1	80	96.1	100	75
Clindamycin	0	0	0	0	0
Doxycycline	21.8	2.8	0	0	0
Erythromycin	0	0	0	0	0
Gentamicin	58.2	56.3	31.7	53.9	25
Kanamycin	36.3	22.5	9.2	7.7	0
Minocycline	27.5	1.9	0.4	39.5	0
Neomycin	31.9	18.4	21.8	0	0
Polymyxin B	42.1	65.4	55.3	100	0
Ciprofloxacin	70.4	70	28.3	69.2	100
Enrofloxacin	55.0	56.2	11.2	-	-
Danofloxacin	48	52.0	-	61.6	75
Nalidixic acid	51.7	40	6.6	46.2	25
Nitrofurantoin	66.7	55.8	38.9	46.2	100
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	62.4	59.3	12.7	38.5	0
Triple sulfa	30	0	-	7.7	0
Mean	53.5	48.8	42.5	48.3	31.0

* Disk susceptibility test.

picillin 77.8%, amoxicillin-gentamicin의 gentamicin 74.5%, ampicillin-gentamicin의 gentamicin 73.7% 등의 순으로 나타났다(Table 9).

공격접종후 항생물질 투여에 따른 마우스의 생존율 : 병원성 대장균과 살모넬라균을 각 10, 100MLD를 공격접종하고 1시간 후에 복강으로 항생물질을 투여한 마우스의 생존율에서 10MLD 공격접종균의 평균 생존율이

71.7%였고 100MLD 공격접종균에서는 33.3%로 낮아졌다. 항생제별 평균 생존율은 gentamicin 투여군이 83.3%로 가장 높았고 colistin이 74.9%, amoxicillin과 amikacin이 각 66.6%의 순으로 나타났다. 10MLD를 공격접종한 후의 항생제 투여시간에 따른 마우스 생존율은 1시간 후가 71.7%, 2시간 후가 50.0%, 4시간 후가 35.6%로 나타났으며 항생제별로는 amikacin이 88.9%로 가장 높았고 col-

Table 4. Distribution of MIC of antimicrobial drugs against 88 strains of *Escherichia coli* by agar dilution method

Antimicrobial drugs	Antibiotic concentration($\mu\text{g/ml}$)																	
	1000	500	250	100~125	50~62.5	25~31.2	12.5~15.6	6.25~8.0	3.12~4.0	1.56~2.0	0.78~1.0	0.39~0.48	0.19~0.24	0.09~0.12	0.05~0.06	0.02~0.03	0.012~0.015	0.006~0.0075
Amoxicillin	-	54.5	1.1	2.3	3.4	3.4	19.3	7.9	5.7	-	-	-	-	-	2.3	-	-	-
Ampicillin	50.0	4.5	1.1	-	2.3	1.1	7.9	12.5	17.0	-	1.1	-	-	2.3	-	-	-	-
Amikacin	-	-	-	-	3.4	27.3	43.2	18.2	5.7	-	-	-	-	2.3	-	-	-	-
Gentamicin	-	-	-	-	27.3	3.4	1.1	4.5	1.1	7.9	20.5	31.8	-	2.3	-	-	-	-
Kanamycin	-	-	57.9	-	1.1	4.5	7.9	10.2	17.0	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Neomycin	-	-	-	47.7	7.9	3.	6.8	10.2	17.0	6.8	-	-	-	-	-	-	-	-
Colistin	-	-	-	-	-	-	-	3.4	14.8	61.4	18.2	-	-	-	-	2.3	-	-
Cephazolin	-	-	1.1	1.1	5.7	12.5	25.0	11.4	37.5	3.4	-	-	2.3	-	-	-	-	-
Erythromycin	-	15.9	4.5	22.7	38.6	13.6	4.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxytetracycline	-	-	90.9	1.1	-	1.1	3.4	2.3	-	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Doxycycline	-	-	6.8	10.2	50.0	22.7	4.5	2.3	2.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sulfamethazine	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norfloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	51.1	-	1.1	12.5	5.7	7.9	11.4	10.2
Ciprofloxacin	-	-	-	-	-	-	-	7.9	3.4	11.4	5.7	4.5	6.8	5.7	18.2	11.2	1.1	23.9
Nalidixic acid	-	71.6	1.1	2.3	2.3	12.5	10.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxolinic acid	-	-	-	-	-	57.9	11.4	5.7	4.5	19.3	1.1	-	-	-	-	-	-	-
Trimethoprim	-	-	32.9	20.5	-	-	-	-	-	-	11.3	17.0	5.7	12.5	-	-	-	-
Flumequine	34.1	1.1	1.1	2.3	11.4	13.6	6.8	2.3	1.1	2.3	23.9	-	-	-	-	-	-	-

Table 5. Distribution of MIC of antimicrobial drugs against 38 strains of *Salmonella* spp

Antimicrobial drugs	Antibiotic concentration($\mu\text{g/ml}$)																	
	1000	500	250	100~125	50~62.5	25~31.2	12.5~15.6	6.25~8.0	3.12~4.0	1.56~2.0	0.78~1.0	0.39~0.48	0.19~0.24	0.09~0.12	0.05~0.06	0.02~0.03	0.012~0.015	0.006~0.0075
Amoxicillin	-	-	-	-	-	-	-	5.3	30.0	44.7	26.3	-	-	-	-	-	-	-
Ampicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	7.9	60.5	10.5	5.3	13.1	2.6	-	-	-	-
Amikacin	-	-	-	-	-	10.5	13.2	10.5	26.3	34.2	5.3	-	-	-	-	-	-	-
Gentamicin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.3	31.6	44.7	18.4	-	-	-	-
Kanamycin	-	-	-	-	-	-	7.9	39.5	42.1	23.7	26.3	-	-	-	-	-	-	-
Neomycin	-	-	-	-	2.6	-	-	15.8	21.1	34.2	7.9	13.2	5.2	-	-	-	-	-
Colistin	-	-	-	-	-	28.9	-	23.7	23.3	13.2	10.5	-	-	-	-	-	-	-
Cephazolin	-	-	-	-	-	-	1.1	1.1	94.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erythromycin	-	-	-	5.3	28.9	2.6	63.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxytetracycline	-	-	15.8	2.6	2.6	5.3	73.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Doxycycline	-	-	5.3	10.5	2.6	-	21.1	-	42.1	18.4	-	-	-	-	-	-	-	-
Sulfamethazine	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Norfloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13.2	-	-	-	26.3	13.2	44.7	2.7
Ciprofloxacin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.3	5.3	5.3	2.6	28.9	52.6
Nalidixic acid	-	13.1	2.6	5.3	34.2	36.8	7.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxolinic acid	-	-	-	-	-	10.5	5.3	34.2	18.4	31.6	-	-	-	-	-	-	-	-
Trimethoprim	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23.7	36.8	13.1	-	26.3	-	-	-
Flumequine	5.3	-	-	2.6	2.6	3.6	2.6	23.8	13.1	2.6	44.8	-	-	-	-	-	-	-

Table 6. MIC range of *E coli* and *Salmonella* isolates to antibiotics

Antibiotics tested	Species	MIC range($\mu\text{g/ml}$)		MIC ₅₀		MIC ₉₀	
		Standard strain	Isolates	Standard strain	Isolates	Standard strain	Isolates
Amoxicillin	<i>E coli</i>	0.5-128	0.05-500	4-32	≥ 250	8-128	≥ 500
	<i>Sal</i>	0.25- ≥ 32	0.78-8.0	1-2	2	1-4	4
Ampicillin	<i>E coli</i>	0.5-512	0.09- ≥ 1000	8-512	≥ 500	8- ≥ 512	≥ 1000
	<i>Sal</i>	0.5- ≥ 32	2.6-4.0	0.5-2	2	1-4	2
Amikacin	<i>E coli</i>	0.06-4	0.09-62.5	0.5-2	15.6	1-4	31.2
	<i>Sal</i>	0.8-4	0.78-31.2	0.5-2	4	1-2	31.2
Gentamicin	<i>E coli</i>	0.12-128	0.09-62.5	0.25-0.50	1	12.5	62.5
	<i>Sal</i>	0.25-4	0.09-1.0	0.25-0.50	0.24	0.5-4	0.48
Kanamycin	<i>E coli</i>	0.12-128	1.56- ≥ 250	1	62.5	16	≥ 250
	<i>Sal</i>	0.5-128	0.78-15.6	1	2	1-128	8
Neomycin	<i>E coli</i>	0.8-3.1	1.56-125	NT	31.2	NT	125
	<i>Sal</i>	0.8-3.1	0.19-62.5	NT	2	NT	8
Colistin	<i>E coli</i>	0.8-25	0.02-8	NT	2	12.5	4
	<i>Sal</i>	0.01-0.8	0.78-3.12	NT	4	12.5	4
Cephazolin	<i>E coli</i>	0.5-512	0.19- ≥ 250	1-8	8	2-128	31.2
	<i>Sal</i>	0.5-8	3.12-15.6	2	4	2	4
Erythromycin	<i>E coli</i>	NT	12.5- ≥ 500	NT	62.5	NT	≥ 500
	<i>Sal</i>	NT	12.5-125	NT	15.6	NT	62.5
Oxytetracycline	<i>E coli</i>	4	1.56- ≥ 250	NT	≥ 250	NT	≥ 250
	<i>Sal</i>	2	1.56- ≥ 250	NT	15.6	NT	≥ 250
Doxycycline	<i>E coli</i>	1.74	3.12- ≥ 250	NT	62.5	NT	125
	<i>Sal</i>	1.56	3.12- ≥ 250	NT	8	NT	125

NT : not tested.

Table 7. MIC range of *E coli* and *Salmonella* isolates to synthetic antimicrobial drugs

Antimicrobial drugs tested	Species	MIC range($\mu\text{g/ml}$)		MIC ₅₀		MIC ₉₀	
		Standard strain	Isolates	Standard strain	Isolates	Standard strain	Isolates
Sulfamethazine	<i>E coli</i>	0.5-512	≥ 1000	16	≥ 1000	512	≥ 1000
	<i>Sal</i>	0.5-512	≥ 1000	1-4	≥ 1000	2-8	≥ 1000
Norfloxacin	<i>E coli</i>	0.01-0.8	0.0075-1.0	0.06	0.24	0.25	1.0
	<i>Sal</i>	0.01-0.2	0.0075-1.0	0.03	0.015	0.03-0.12	1.0
Ciprofloxacin	<i>E coli</i>	0.008-0.5	0.008-8.0	0.008	0.06	0.02-0.25	2.0
	<i>Sal</i>	0.002-0.125	0.008-0.24	0.008	0.008	0.03	0.06
Nalidixic acid	<i>E coli</i>	0.5-128	12.5- ≥ 500	2-4	≥ 500	4-128	≥ 500
	<i>Sal</i>	2-8	12.5- ≥ 500	2-4	62.5	2-8	≥ 250
Oxolinic acid	<i>E coli</i>	0.5-4	0.78-31.2	NT	15.6	0.78	31.2
	<i>Sal</i>	NT	1.56-31.2	NT	4	0.78	15.6
Trimethoprim	<i>E coli</i>	0.06-128	0.09- ≥ 250	0.5	1.0	64- ≥ 128	≥ 250
	<i>Sal</i>	0.03-0.5	0.09-1.0	0.13-0.25	0.48	0.13-0.5	1.0
Flumequine	<i>E coli</i>	NT	0.78- ≥ 1000	NT	31.2	NT	≥ 1000
	<i>Sal</i>	NT	0.78- ≥ 1000	NT	2	NT	8

NT : not tested.

Table 8. Interactions of antimicrobial drug combination *in vitro*

Antimicrobial drug combination	Species(No. of strain)	Category of interaction(%)*			
		Synergism	Additivity	Subtotal	Indifference
NM+OTC	<i>E coli</i> (37)	18(48.6)	14(37.8)	32(86.5)	5(13.5)
	<i>Sal</i> (20)	8(40.0)	10(50.0)	18(90.0)	2(10.0)
CL+OTC	<i>E coli</i> (40)	8(20.0)	12(30.0)	20(50.0)	20(50.0)
	<i>Sal</i> (23)	4(17.4)	14(60.9)	18(78.3)	5(21.7)
KM+CL	<i>E coli</i> (39)	10(25.6)	10(25.6)	20(51.2)	19(48.8)
	<i>Sal</i> (22)	3(13.6)	14(63.6)	17(77.2)	5(22.8)
AM+CL	<i>E coli</i> (41)	28(68.3)	3(7.3)	31(75.6)	10(24.4)
	<i>Sal</i> (22)	5(22.7)	9(40.9)	14(63.6)	8(36.4)
NM+CL	<i>E coli</i> (40)	31(77.5)	5(12.5)	36(90.0)	4(10.0)
	<i>Sal</i> (22)	7(31.8)	11(50.0)	18(85.6)	4(18.2)
AM+GM	<i>E coli</i> (36)	17(47.2)	17(47.2)	34(94.4)	2(5.6)
	<i>Sal</i> (21)	9(42.8)	9(42.8)	18(85.6)	3(14.4)
Amoxi.+CL	<i>E coli</i> (31)	0	12(38.7)	12(38.7)	19(61.3)
	<i>Sal</i> (26)	0	17(65.4)	17(65.4)	9(34.6)
Amoxi.+GM	<i>E coli</i> (33)	0	5(15.2)	5(15.2)	28(84.8)
	<i>Sal</i> (14)	0	1(7.1)	1(7.1)	13(92.9)
CL+Flumequine	<i>E coli</i> (35)	4(11.4)	20(57.1)	24(68.6)	11(31.4)
	<i>Sal</i> (21)	7(33.3)	11(52.4)	18(85.7)	3(14.3)
CL+Amikacin	<i>E coli</i> (39)	3(7.7)	22(56.4)	25(64.1)	14(35.9)
	<i>Sal</i> (24)	3(12.5)	15(62.5)	18(75.0)	6(25.0)

* Synergism : $A/MIC_A + B/MIC_B \leq 0.5$
 Additivity : $A/MIC_A + B/MIC_B = 1.0$
 Indifference : $A/MIC_A + B/MIC_B = A/MIC_A$ or B/MIC_B .

Table 9. Reduction effects of antimicrobial dose by combination *in vitro*

Antimicrobial drug combination	Antibiotics tested	MIC reduction(%)			
		$\geq \text{Log}_2^{5.0}$	$\text{Log}_2^{2.0-4.0}$	Subtotal	$\leq \text{Log}_2^{1.0}$
NM+OTC	NM	15(26.3)	18(31.6)	33(57.9)	24(42.1)
	OTC	8(14.0)	10(17.5)	18(31.5)	39(68.5)
CL+OTC	CL	6(1.6)	19(30.2)	25(31.8)	38(68.2)
	OTC	2(1.6)	23(36.5)	25(38.1)	38(61.9)
KM+CL	KM	8(13.1)	26(42.6)	34(55.7)	27(44.3)
	CL	0	12(19.7)	12(19.7)	49(80.3)
AM+CL	AM	27(42.9)	22(34.9)	49(77.8)	13(21.0)
	CL	0	13(20.6)	12(19.3)	50(80.7)
NM+CL	NM	22(35.5)	27(43.5)	49(79.0)	13(21.0)
	CL	1(1.6)	11(17.7)	12(19.3)	50(80.7)
AM+GM	AM	0	32(56.1)	32(56.1)	25(43.9)
	GM	3(5.3)	39(68.4)	42(73.7)	15(26.3)
AC+CL	AC	0	3(5.3)	3(5.3)	54(94.7)
	CL	0	21(36.8)	21(36.8)	36(63.2)
AC+GM	AC	0	0	0	47(100)
	GM	7(14.9)	28(59.6)	35(74.5)	12(25.5)
CL+FL	CL	0	15(27.3)	15(27.3)	40(72.7)
	FL	10(18.2)	23(41.8)	33(60.0)	12(40.0)
CL+AK	CL	2(3.2)	25(39.7)	27(42.9)	36(57.1)
	AK	0	21(33.3)	21(33.3)	42(66.7)

NM : Neomycin CL : Colistin AM : Ampicillin AC : Amoxicillin FL : Flumequine
 OTC : Oxytetracycline KM : Kanamycin GM : Gentamicin AK : Amikacin.

Table 10. Treatment efficacy of antibiotics in mouse against pathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*

Antibiotics tested	Challenge*		Treatment(1hr after challenge)		Efficacy**		
	Strains	MLD	Dose/Route	No. of mouse	Survival	%	Mean(%)
Amoxicillin	<i>E coli</i>	10	0.5 ml/I.P	3	2	66.6	66.6
		100		3	0	0	
	<i>Sal</i>	10	"	3	3	100	
		100		3	3	100	
Amikacin	<i>E coli</i>	10	"	3	3	100	66.6
		100		3	1	33.3	
	<i>Sal</i>	10	"	3	3	100	
		100		3	1	33.3	
Ampicillin	<i>E coli</i>	10	"	3	3	100	50.0
		100		3	0	0	
	<i>Sal</i>	10	"	3	3	100	
		100		3	0	0	
Colistin	<i>E coli</i>	10	"	3	3	100	74.9
		100		3	2	66.6	
	<i>Sal</i>	10	"	3	3	100	
		100		3	1	33.3	
Cephazolin	<i>E coli</i>	10	"	3	1	33.3	8.3
		100		3	0	0	
	<i>Sal</i>	10	"	3	0	0	
		100		3	0	0	
Erythromycin	<i>E coli</i>	10	"	3	2	66.6	24.9
		100		3	0	0	
	<i>Sal</i>	10	"	3	1	33.3	
		100		3	0	0	
Gentamicin	<i>E coli</i>	10	"	3	2	66.6	83.3
		100		3	2	66.6	
	<i>Sal</i>	10	"	3	3	100	
		100		3	3	100	
Kanamycin	<i>E coli</i>	10	"	3	3	100	58.3
		100		3	1	33.3	
	<i>Sal</i>	10	"	3	1	33.3	
		100		3	2	66.6	
Oxytetracycline	<i>E coli</i>	10	"	3	3	100	33.3
		100		3	0	0	
	<i>Sal</i>	10	"	3	1	33.3	
		100		3	0	0	
Neomycin	<i>E coli</i>	10	"	3	3	100	58.3
		100		3	3	100	
	<i>Sal</i>	10	"	3	0	0	
		100		3	1	33.3	
Total		10	"	60	43	71.7	-
		100		60	20	33.3	-

* Mice were challenged with 10 or 100MLD(0.5ml) of pathogenic bacteria intraperitoneal route.

** Survival rate of mouse for 7days after challenge with pathogenic bacteria.

Table 11. Treatment time of antibiotics and survival rate of mouse after challenge with *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*

Antibiotics	Challenge*		Administration**			Survival mean(%)**
	Bacteria	MLD	Time(after challenge)	No. of mouse	No. of survival	
Amoxicillin	<i>E coli</i>	10	1 hour	3	2	37.5
			2	3	1	
			4	2	0	
	<i>Sal</i>	10	1	3	3	44.4
			2	3	1	
			4	3	0	
Amikacin	<i>E coli</i>	10	1	3	3	88.9
			2	3	3	
			4	3	2	
	<i>Sal</i>	10	1	3	3	88.9
			2	3	2	
			4	3	0	
Ampicillin	<i>E coli</i>	10	1	3	3	55.6
			2	3	2	
			4	3	0	
	<i>Sal</i>	10	1	3	3	77.8
			2	3	3	
			4	3	1	
Colistin	<i>E coli</i>	10	1	3	3	100.0
			2	3	3	
			4	3	3	
	<i>Sal</i>	10	1	3	3	66.7
			2	3	1	
			4	3	2	
Cephazolin	<i>E coli</i>	10	1	3	1	33.3
			2	3	1	
			4	3	1	
	<i>Sal</i>	10	1	3	0	0
			2	3	0	
			4	3	0	
Erythromycin	<i>E coli</i>	10	1	3	2	44.4
			2	3	1	
			4	3	1	
	<i>Sal</i>	10	1	3	1	11.1
			2	3	0	
			4	3	0	
Gentamicin	<i>E coli</i>	10	1	3	2	88.9
			2	3	3	
			4	3	2	
	<i>Sal</i>	10	1	3	3	66.7
			2	3	2	
			4	3	1	
Kanamycin	<i>E coli</i>	10	1	3	3	77.8
			2	3	3	
			4	3	1	
	<i>Sal</i>	10	1	3	1	11.1
			2	3	0	
			4	3	0	
Oxytetracycline	<i>E coli</i>	10	1	3	3	44.4
			2	3	1	
			4	3	0	
	<i>Sal</i>	10	1	3	1	11.1
			2	3	0	
			4	3	0	

Neomycin	<i>E coli</i>	10	1	3	3	88.9
			2	3	3	
	<i>Sal</i>	10	1	3	0	0
			2	3	0	
Total		10	4	60	43	71.7
				59	21	35.6

* Mice were challenged with 10MLD per 0.5ml of pathogenic bacteria intraperitoneal route.

** Administration was made with the dose of 0.5ml of antibiotics intraperitoneal route.

*** Survival rate of mouse for 7days after challenge with pathogenic bacteria.

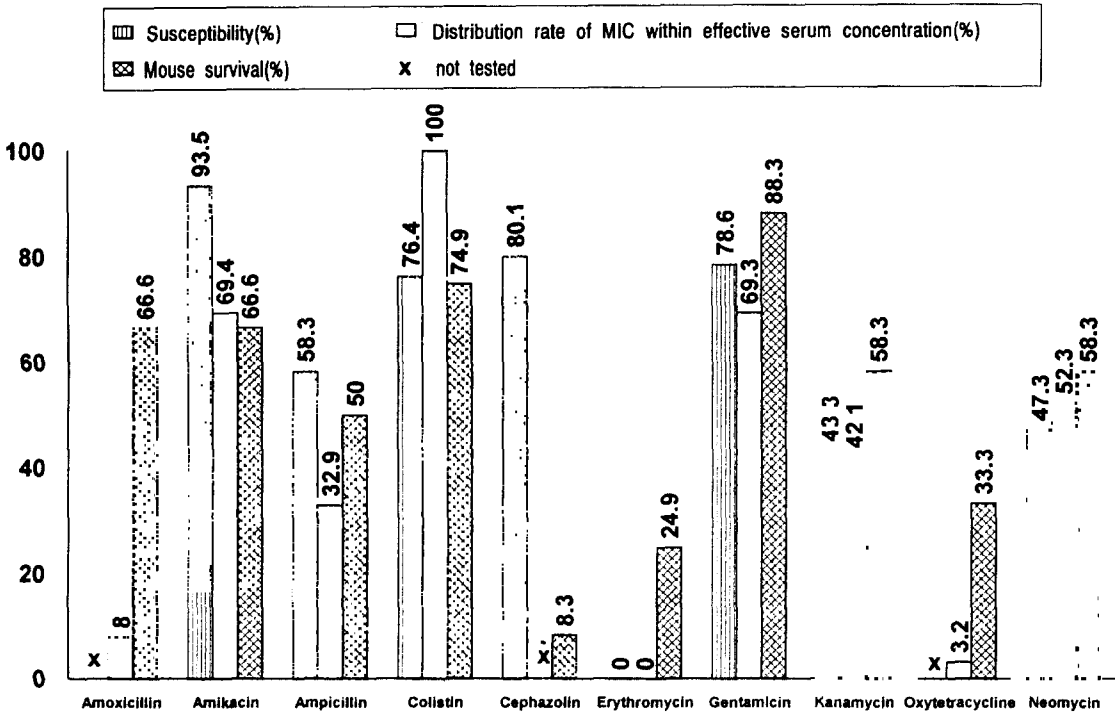


Fig 1. Comparison of antibiotics by susceptibility rate, MIC distribution within effective serum concentration and mouse survival.

고 찰

istin이 83.4%, gentamicin이 77.8%로 나타났다(Table 10, 11).

항생물질에 대한 감수성율, 임상사용시 도달할 수 있는 약제의 유효혈중농도내에 MIC 분포를 그리고 항생물질 투여에 따른 마우스 생존율을 항생물질별로 비교한 결과는 Fig 1과 같다. 전반적으로 colistin, gentamicin 그리고 amikacin이 우수한 양상을 보였다.

실험실내 약제감수성 시험은 균활성 억제효과를 결정하고 치료제를 선별하기 위해서 널리 쓰여지고 있다². 이러한 약제감수성 시험결과는 균분리 연도, 대상지역과 대상가축, 약제사용 빈도 그리고 검사방법 등 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다.

송아지, 자돈, 닭의 설사변에서 분리한 338주의 대장

균과 67주의 살모넬라균에 대한 20종의 항생제감수성 시험에서 amikacin을 제외하고는 cephalosporin계 2, 3세대 항생제인 cefoperazone, cefotaxime, cefomandol 등이 높은 감수성을 보였다. 이는 cephalosporin계 항생제는 1세대 항생제가 개발된 이후 그람음성균에 감수성이 높도록 지속적으로 개량이 되어왔고, 새롭게 개발된 약제의 사용이 비교적 많지 않지 때문에 내성균 발생이 적었기 때문으로 사려되며 이는 1세대 세파계인 cefalothin의 감수성이 54.1%인 것에서도 찾아 볼 수 있겠다. 본 연구에서 amikacin의 감수성이 93.3%로 가장 높았는 바 이러한 결과는 국내 여러 연구자들^{13,14}의 높은 감수성을 보고와도 유사한 결과로서 이는 Price¹²가 amikacin은 균이 분비하는 aminoglycosides계 불활화효소에 가장 안정한 이 계열의 항생제로서 쉽게 내성이 발생하지 않는다고 한 것에서 그 원인을 찾아볼 수 있을 것이다.

본 연구에서 gentamicin의 평균 감수성이 78.6%로서 몇년전 까지만 해도 축종에 관계없이 대장균과 살모넬라균에 90% 이상의 높은 감수성을 보였는 것과는^{16,17} 큰 차이를 보였으며 이는 소화기질환 치료를 위하여 장기간 광범위하게 사용하셔서 장내세균간의 교차내성 획득 등¹⁸ 다양한 원인에 의하여 감수성이 낮아진 것으로 여겨진다.

합성항균제 중에서는 ciprofloxacin이 85.1%로 가장 높았고 같은 퀴논계인 enrofloxacin은 40.9%로 매우 낮았다. 이같은 결과는 Yoon 등¹의 돼지에서 분리한 대장균의 감수성을 40.5%와 유사한 것이 있으나 Park 등¹⁹의 닭에서 분리한 살모넬라균의 100% 감수성을과는 많은 차이를 보였다. 이러한 차이는 박 등¹⁹이 공시한 살모넬라균이 '84~'94년의 10년간 닭에서 분리, 수집한 균주를 공시하였기 때문에 감수성 양상에 차이를 나타낸 것으로 여겨진다. 이외에도 실험실간의 감수성 결과의 차이는 시험방법간의 차이 즉, 억제환 크기에 결정적인 영향을 주는 접종농도, 사용배지 종류, 배지의 두께, 적정 배양온도까지 이르는 데 소요되는 시간, 디스크 적용시간, 디스크 역가 등에 따라 달라질 수 있다.

지역별로는 강원지역에서 분리한 균의 평균 감수성이 53.5%로 가장 높고, 경남지역 분리균이 31.0%로 가장 낮아 지역별로 큰 차이를 보였으며, 균종별 평균 감수성에서는 살모넬라균이 65.5%로서 대장균의 54.0%보다 전반적으로 높았다. 그러나 colistin, polymyxin B, enrofloxacin의 경우에는 대장균의 감수성이 높았다. 또한

축종별 분리균의 평균 감수성율도 닭에서 분리균이 66.5%로 가장 높은 감수성을 나타내었고 자돈 분리균이 57.5%였고, 송아지 분리균이 55.4%로 가장 낮았다. 이러한 축종별 분리균의 감수성 차이는 Bushby²⁰와 Washington *et al*²¹이 소에서 분리한 균이 돼지 분리균보다 cephalothin에 대한 감수성이 낮았다는 보고와 유사한 결과이며 축종, 지역, 원인균별 감수성의 차이는 약제의 사용빈도 등 약제사용 양태에 따라 크게 달라질 수 있을 것으로 사료된다.

MIC는 약제선택 뿐아니라 약제투여 후의 혈중농도와 비교하여 임상사용시 투여량, 투여간격 등 결정에 많이 이용된다. 분리대장균 88주와 살모넬라균 38주의 18종 항균물질에 대한 MIC 분포에서 100µg/ml 이상의 고농도에 공시균의 50% 이상이 분포한 것은 sulfamethazine(100%), oxytetracycline(92.0%), nalidixic acid(75.0%), amoxicillin과 kanamycin(57.9%), trimethoprim(53.4%) 순이었으며, 살모넬라균에서는 sulfamethazine(100%) 하나만이 해당되었다. MIC₅₀이 250µg/ml 이상 되는 것은 대장균에서는 amoxicillin(>500µg/ml), ampicillin(>1000µg/ml), kanamycin(>250µg/ml), erythromycin(>500µg/ml), oxytetracycline(>250µg/ml), sulfamethazine(>1000µg/ml), nalidixic acid(>500µg/ml), trimethoprim(>250µg/ml), flumequine(>1000µg/ml)이었으며, 살모넬라균에서는 oxytetracycline(>250µg/ml), sulfamethazine(>1000µg/ml), nalidixic acid(>250µg/ml)이었다. MIC₅₀, MIC₉₀의 분포를 표준균주와 비교한 바 국내 분리주의 고농도분포율이 현저히 높았다. 이는 우리나라에서 설사병 치료제로 사용하는 일부 약제의 유효성을 높이기 위해서는 고농도의 처방이 필요함을 의미한다. 고농도의 MIC 분포를 보인 항생·항균제의 대부분이 디스크 확산법에서의 낮은 감수성 결과와 비슷한 양상을 보였으며 Washington²²의 디스크 감수성시험과 MIC 결과와는 일치하지 않았다는 보고와는 차이가 있었다.

임상에서 2종 이상의 항생제를 복합사용하는 것은 약제간의 상호작용으로 내성균 출현감소, 상승/상가작용에 의한 치료효과 향상, 약제사용량 감소에 의한 유독성 감소 등의 목적으로 쓰이며^{23,24} 약제에 따라 상승, 상가, 무관, 길항작용을 나타내게 된다. MIC를 기초로 checkerboard titration 법에 따라 두 항생제간의 상호작용을 조사한 바, 상가작용을 포함한 상승작용율에서 암피실린-겐타마이신이 90.0%로 가장 높았고 neomycin-colistin이 85.9%, neomycin-oxytetracycline이 88.3% 순으로 나타났

으며 이러한 상호작용은 대장균과 살모넬라균간에 차이가 있었으며 Fu와 Neu²⁶의 cefamandole과 amikacin 복합제의 상승효과가 균종별로 차이가 있었다는 보고와 유사한 결과이다. 이러한 동일 약제의 균종간 작용차이는 균의 감수성과 약제농도에 많은 영향을 받기 때문이며²⁵ 이에 대한 기전은 좀더 연구되어야 할 것이다.

항생제 복합에 따른 단일항생제 사용량 감소효과를 MIC로 조사한 바, Log 2 base로 2.0~5.0 이상의 MIC 감소를 나타낸 비율은 neomycin-colistin의 neomycin이 79.0%로 가장 높았고, ampicillin-colistin의 ampicillin 77.8%, amoxicillin-gentamicin의 gentamicin 74.5%, ampicillin-gentamicin의 gentamicin 73.7% 순이었으며, 복합약제중 대부분이 한 약제에 대한 MIC 감소효과가 높게 나타내었다. 이같은 실험실내에서의 복합약제의 효과는 Hiff *et al*²⁷의 gentamicin-ampicillin의 생체시험에서 이같은 효과를 증명할 수 없었다는 일부 보고도 있지만 Backes *et al*²⁸의 실험실 성적과 임상시험 결과가 유사하였다는 보고에서 유추하여 볼 때 MIC 측정에 의한 복합약제의 효능조사는 임상에서의 유효성을 예측하는데 유용할 것으로 여겨진다.

항생제 감수성시험 결과와 임상투여 후의 효과와는 생체의 특이·비특이 면역관여, 항균물질의 체내 단백질과의 결합율, 약제에 따라 달라질 수 있는 체내에서의 흡수, 분포, 대사, 배설 등 여러요인에 의하여 달라질 수 있다. 실험실내에서 생체투여시 나타날 수 있는 효과를 평가하기 위하여 병원균에 대한 약제의 마우스 방어시험을 많이 수행하고 있다. 10종의 항생제를 대상으로 병원성 대장균과 살모넬라균에 대한 마우스 치료효과시험을 생존율로 조사한 바, 10 MLD 공격접종 1시간후 평균 생존율이 71.7%였고, 100 MLD에서는 33.3%였으며, 항생제별 평균생존율은 겐타마이신이 83.3%로 가장 높았고 콜리스틴 74.9%, 아목시실린과 아미카신이 각 66.6%의 순으로 나타났다. 또한 10 MLD로 공격접종한 후에 약제투여시간을 달리한 생존율에서는 1시간후 치료율이 71.7%, 2시간후가 50.0%, 4시간후가 35.6%로 나타났다. 이러한 결과는 Isenberg *et al*²⁹이 마우스 치료시험에서 1시간후 약제투여가 가장 좋은 효과를 나타내었다는 결과와는 같은 성적이지만 2시간후의 치료효과는 평가할 수 없었다는 것과는 차이가 있으며 이는 본 연구에서와 같이 공격균량을 조절함으로써 2시간후의 치료효과도 평가할 수 있으리라고 사료된다. 이러한 균양과 치료효

과의 상이한 결과에서 우리는 균이 많은 수로 증식하기 이전에 치료를 하여야 하는 조기치료의 중요성을 다시 한번 인식할 수 있을 것이다. 앞에서의 마우스 치료시험이 디스크법에 의한 감수성시험과 다소 차이를 보였고 특히 amikacin의 감수성을 93.5%와 마우스 방어율 66.6%, cefazolin의 감수성을 80.1%와 마우스 방어율 8.3%에서와 같이 큰 차이를 나타내는 경우도 있어 이러한 약제들에 대하여는 목적동물에 대한 평가가 필요할 것으로 여겨진다.

결 론

1996년에 축종별, 지역별로 설사분변에서 분리한 대장균과 살모넬라균의 항생·항균제에 대한 감수성, 최소발육억제농도(MIC), 마우스 치료효과시험을 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 분리한 338주의 대장균과 61주 살모넬라균의 27종 항생·항균제에 대한 감수성은 항생물질에서는 amikacin(93.3%), cefoperazone/sulbactam(93.5%), cefotaxim(93.3%), cefomandole(92.8%) 등이, 합성항균제에서는 ciprofloxacin(85.1%)이 비교적 높은 감수성을 보였고 지역별, 축종별, 균종별로 감수성에 차이를 보였다.

2. 88주 대장균과 38주 살모넬라균에 대한 18종 항생·항균제의 최소발육억제농도(MIC)에서는 살모넬라균보다는 대장균에 고농도 분포가 많았으며 항생·항균제 별로는 gentamicin, ciprofloxacin, enrofloxacin은 비교적 낮은 MIC 분포를, erythromycin, doxycycline, sulfamethazine, oxytetracycline은 매우 높은 MIC 분포를 나타내었다.

3. MIC₉₀이 250µg/ml 이상인 것은 대장균에서 ampicillin(>1000µg/ml), sulfamethazine(>1000 µg/ml), flumequine(>1000µg/ml), amoxicillin(>500µg/ml), erythromycin(>500µg/ml), nalidixic acid(>500µg/ml), kanamycin(>250µg/ml), oxytetracycline(>250µg/ml), trimethoprim(>250µg/ml)이었고, 살모넬라균에서는 sulfamethazine(>1000µg/ml), nalidixic acid(250µg/ml)이었다.

4. 복합형태의 항생제간 상호작용 중에서 상승과 상가작용을 나타낸 것은 ampicillin-gentamicin이 90%로 가장 높았고 neomycin-oxytetracycline 88.3%, neomycin-colistin 85.9% 그리고 colistin-flumequine 77.2% 순이었다. 항생제 복합에 따른 단일항생제 사용량 감소효과를 MIC로 조사한 결과 Log 2 base로 2.0 이상의 MIC 감소효과는 neomycin-colistin의 neomycin(79.0%), ampicillin-colistin의 am-

picillin(77.8%), amoxicillin-gentamicin의 gentamicin(74.5%), ampicillin-gentamicin의 gentamicin(73.7%)에서 높게 나타났다.

5. 마우스에 병원성 대장균과 살모넬라균 10~100 MLD로 각각 공격접종한 1시간 후에 항생제를 투여하고 1주일간의 생존율을 조사한 결과 10 MLD 공격접종군의 평균 생존율이 71.7%였고, 100 MLD 공격접종군은 33.3% 였으며, 항생제 별로는 gentamicin이 83.3%로 가장 높았고, colistin 74.9%, amoxicillin과 amikacin이 각 66.6%의 생존율을 나타내었다. 10 MLD로 공격접종한 후에 치료 시간을 달리한 생존율에서는 1시간후 치료시 생존율이 71.7% 였고, 2시간후가 50.0%, 4시간후가 35.6% 였다.

참 고 문 헌

1. 윤순식, 황의경, 진영화 등. 仔猪泄瀉症의 病因學的研究. 農業科學論文集, 35:590-594, 1993.
2. Stratton CW. Susceptibility testing revisited. In *Progress in Clinical Pathology*, VolI, New York, 65-100, 1983.
3. Peterson LR, Moody JA, Fasching CE, et al. Influence of protein binding on the therapeutic efficacy of cefoperazone. *Antimicrob Agents Chemother*, 33:566-568, 1989.
4. Zak O, Sande MA. Correlation of *in vitro* antimicrobial activity of antibiotics with results of treatment in experimental animal models and human infection. In *Action of Antibiotic in patients*, Hans Huber Publishers, Bern Switzerland, 55-67, 1981.
5. Barza M, Weinstein L. Some determinants of the distribution of penicillins and cephalosporins in the body. Practical and theoretical considerations. *Ann NY Acad Sci*, 235:613-620, 1974.
6. Richard HG, Pavuk RA. Early synergistic interactions between amikacin and six beta-lactam antibiotics against multiply resistant members of the family Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 26:378-381, 1984.
7. Krutz TO, Winston DJ, Bruckner DA, et al. Comparative *in vitro* synergistic activity of new beta-lactam antimicrobial agents and amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother*, 20:239-243, 1981.

8. Jawetz E, Gunnison JB, Speck RS, et al. Studies on antibiotic synergism and antagonism: The interference of chloramphenicol with the action of penicillin. *Arch Intern Med*, 87:349-359, 1951.
9. King TC, Schlessinger D, Krogstad DJ. The assessment of drug combinations. *Rev Infect Dis*, 3:627-633, 1981.
10. National Committee on Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests. 3, Villanova, Pa.
11. Garrod LP, Waterworth PM. Methods of testing combined antibiotic bactericidal action and the significance of the results. *J Clin Pathol*, 15:328-338, 1962.
12. Price KE, Defuria MD, Pursiano TA. Amikacin, an aminoglycoside with marked activity against antibiotic-resistant clinical isolates. *J Infect Dis*, 134:s249-s261, 1976.
13. 윤은선, 박석기, 오영희 등. 動物園의 野生動物 分변에서 分離한 살모넬라균의 生物型, 血清型 및 藥劑耐性. 大韓獸醫學會誌, 1994; 34:267-273.
14. Chung ME, Yeo SG. Distribution of antimicrobial resistance and properties of R-plasmids in *E. coli* isolated from pigs. *Korean J Vet Res*, 34:759-768, 1994.
15. 정명은, 여상건. 돼지유래 대장균의 항균제내성 분포와 R-plasmid의 성장. 大韓獸醫學會誌, 30:287-295, 1990.
16. 이주홍, 조희택, 김용환 등. 泄瀉仔豚으로부터 病原性大腸菌, 캄피로박터속균 및 살모넬라속균의 分離同情. 大韓獸醫學會誌, 28:67-73, 1988.
17. 윤용덕, 김종만, 김동성 등. 各種動物에서 分離된 살모넬라속균의 藥劑感受性. 韓國獸醫公衆保健學會誌, 5:19-24k, 1981.
18. Watanabe T. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. *Bacteriol Rev*, 27:87-115, 1963.
19. 박경운, 예재길, 박석기. 家禽類에서 分離한 *Salmonella* 속균의 特性. 韓國獸醫公衆保健學會誌, 18:107-116, 1994.
20. Bushby SRM. Sensitivity tests for the polymyxins. *J Clin Pathol*, 8:120-122, 1955.
21. Washington JA, Ritts RE, Martin WJ. *In vitro* sus-

- ceptibility of gram-negative bacilli to gentamicin. *Mayo Clin Proc*, 45:146-149, 1970.
22. Washington JA. Current problems in antimicrobial susceptibility testing. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 9:135-138, 1988.
 23. Mandell GL, Sande MA. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis and leprosy. In the pharmacological Basis of Therapeutics, ed 6, New York. 1200-1221, 1980.
 24. Louie TJ, Onderdonk, Gorbach SL. Therapy for experimental intraabdominal sepsis: Comparison of four cephalosporins with clindamycin plus gentamicin. *J Infect Dis*, 135: s18-s22, 1977.
 25. Mouton RP, Koelman A. Bacteriostatic and bactericidal action of combined antibacterial agents *in vitro*. *Antimicrobials Agents and Chemotherapy*, 261-266, 1965.
 26. Fu KP, Neu HC. A comparative study of the activity of cefamandol and other cephalosporins and analysis of the beta-lactamase stability and synergy of cefamandole with aminoglycosides. *J Infect Dis*, 137:38-48, 1978.
 27. Hiff M, Yu VL, Sharp J, *et al*. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Outcome correlation in a prospective study of 200 patients. *Am J Med*, 87:540-546, 1989.
 28. Backes RJ, Rouse MS, Henry NK, *et al*. Activity of penicillin combined with an aminoglycoside against group B streptococci *in vitro* and in experimental endocarditis. *J Antimicrob Chemother*, 18:491-498, 1986.
 29. Isenberg HD, Sampson-Scherer J, Cleeland, *et al*. Correlation of the results of antibiotic synergy and susceptibility testing *in vitro* with results in experimental mouse infections. *Crit Rev Microbiol*, 10:1-76, 1982.
-