

## Vibrio parahemolyticus에 대한 한방처방(금궤요략) 및 그 구성약재의 항균활성에 관한 연구

마진열\* · 김진숙 · 정규용<sup>1</sup> · 박갑주<sup>2</sup>

한국한의학연구원, <sup>1</sup>원광대학교 의과대학 약리학교실, <sup>2</sup>건국대 이과대학 생물학과

### Abstract

#### Antimicrobial Activity of Korean Traditional Prescription (Kumkue-Yoryak) and Herb Simplexes Extracts to Vibrio Parahemolyticus

Ma Jinyeul\*, Kim Jinsook, Jung Kyuyong<sup>1</sup>, Park Kapjoo<sup>2</sup>

Korea Institute of Oriental Medicine, <sup>1</sup>Wonkwang University Medical school  
Pharmacology, <sup>2</sup>Konkuk University Department of Biology

Vibrio become prevailing if superficial temperature of ocean is raised and their activities of area are expanded and most of ocean creatures(fishes, oysters etc) are polluted with vibrio. The one who has taken these polluted fishes and oysters uncooked caused foodpoisoning and diarrhea from Vibrio. Frequently these diseases breakout is disposed in westsea shore of Korea. According to ancient and traditional Korean medical book - Kumkuc Yorak - and their single, we carried out experiment check the activities of natural medicinal effects on Vibrio parahemolyticus.

The prescriptions of trial materials are processed from extraction boiling water and 80% methanol and followed by freeze dried and adsorbed to every discs in dosage of 10mg. Gentamycin of 10mg were used for control. The result of compound prescription displayed special diseases in antimicrobial activities of boiling water and MeOH extraction compared with control. In single prescription, extraction of boiling water and MeOH of Schisandra sphenanthera(clear zone : 15mm) presented extraordinary antimicrobial activity. The MBC of Schisandra sphenanthera extracts was expressed 2.56mg/ml in boiling water and MeOH.

**Keyword :** Vibrio parahemolyticus, Diarrhea, Kumkue-Yoryak, Antimicrobial Activity, MBC(Minimum bactericidal concentration), MIC(Minimum inhibitory concentration)

### I. 서론

비브리오(Vibrio)균은 여름철 해수면의 온도가 상승 했을 때 심해에서 표면까지 그 활동 반경이 넓어지며

어패류 등에 오염되어 그것을 생식한 사람이 식중독 및 설사 증상에 의해 심한 탈수현상을 일으키는 질병으로 적절한 치료를 할 때 치사율이 1%이하이며 그 발생 지역이 한국에는 전국적으로 분포되어 있다<sup>1)(2)(3)</sup>.

비브리오에 의한 질환은 인도 지역에서 수세기 동안 산재했던 질환이며 1997년 여름 강화도 및 서해안 지역에서 비브리오 환자가 발생하였다고 보고되었으며, 가을에는 미국산 수입 쇠고기 및 아이스크림류에서 설사증을 유발하는 다양한 식중독균이 검출되었다<sup>4)5)</sup>.

장염비브리오(*Vibrio parahemolyticus*)는 소화 기관의 이상으로 단순한 설사를 일으키기도 하고 혈변이 보이기도 하며, 장독소를 생성하여 대장염을 유발한다. 또한 상피 세포를 뚫고 조직 내에 침투하여 염증을 유발하며 자궁 수축 및 혈압 강하 호르몬의 일종인 prostaglandin에 의하여 발열과 수분의 유출을 촉진한다. 1950년 일본에서 식중독 환자로부터 처음으로 병원균이 분리되었으며, 지금은 장염균의 감염이 세계적인 분포를 이루고 있다. 1996년 일본열도를 휩쓴 O-157균 역시 설사균의 일종이다. 특히 교통 수단의 발달로 여행 빈도가 높아지면서 여행지에서 감염되어 목적지에 이르렀을 때 식중독 증세를 나타내는 경우도 적지 않다<sup>6)8)</sup>.

한의서에는 임상증상이 서로 다른 설사증을 다양한 한약 처방들로 치료하여 왔으며, 후대에 이르도록 널리 보급 발전되어 왔다<sup>9)10)11)12)</sup>. 한의학의 고유한 천연약물 처방법은 오랜 기간 안전성 및 효능에 대하여 수대에 걸쳐 입증되어 왔으나, 근대에 들어 산업 기술의 발달로 강력한 항생제가 출현하게 되었다<sup>13)14)</sup>. 새롭게 개발된 항생제는 우수한 살균효과 및 생산비 절감으로 인하여 대량생산 및 대중화가 가능하였으며 인류의 질병퇴치에 크게 공헌하였다<sup>15)16)</sup>. 그러나 근래에 들어 감기, 복통, 두통, 설사, 염증 및 수술 후 세균 감염증과 같은 질병 치료 및 일부 음식에 이르기까지 다양한 항생제의 무분별한 남용으로 인하여 항생제에 대한 세균의 내성이 점차 높아져 질병에 대한 치료 기간이 연장되었으며 질병 치료를 위해 많은 용량의 항생제 복용이 요구되었다. 그 결과 약효 이외의 많은 부작용으로 인하여 기형 유발(Thalidomide, Trimethadione 등), 소아백혈병(Disappear), 재생불량성 빈혈(Indomethacin), 오심과 구토(Tolmetin), 조기 유산(Trimethadione) 등에 의해 인류에 큰 불행을 남겼다. 최근 항살균제의 부작용을 극복하기 위하여 천연 약물 중에서 항살균 효과

가 뛰어난 새로운 신물질을 찾기 위하여 활발한 연구가 진행 중이다<sup>17)18)19)20)</sup>.

이에 본 연구는 천연약물을 이용한 항생제를 탐색 개발을 목적으로 고대 의서 금궤요약(金匱要略)에 설사증의 치료효과가 기재된 25개의 처방에 대하여 복합 처방과 단미방을 기본으로 장염비브리오(*Vibrio parahemolyticus*)균을 이용하여 그 치료 가능성을 검토 연구하였다<sup>21)22)</sup>.

## II. 재료 및 방법

### 1. 재료

본 실험에 사용한 항균성 물질의 추출용 복합 처방은 금궤요약(Table 1)에 나타난 설사에 관련된 처방(25개) 및 그 처방에 포함된 단미제(40종)(Table 2)를 중심으로 항균성 물질을 검색하였으며, 그 실험 재료는 서울시 소재 경동시장에서 한약재를 구입하여 장중경의 금궤요약[2]에 기재된 처방에 따라 전탕한 탕액 및 80% 메탄올 추출물을 시험에 사용하였다.

### 1. 탕액 추출

탕액 추출은 한약 처방 및 단미제 시료에 3차 종류 수 1,300ml을 넣고 2시간 30분 동안 약탕기(대웅약탕기: DWO-1800T)에서 끓인 후, 표준망채(No.100)를 이용하여 1차 여과하고 고속 원심분리기(Beckman, avanti30)를 이용하여 8,000rpm에서 15분간 원심 분리하여 2차 여과한 후, 추출액을 감압회전농축기(Buchi RE 121, Switzerland)로 60°C 수육상에서 감압 농축한 시료를 동결건조(Labconco, Preezone 12)하여 사용하였다.

### 2. 메탄올 추출

Methanol 추출은 한약 처방 및 단미제 시료에 80%

**Table 1. List of Korean Traditional Prescriptions introduced to Kumkue-Yorak with the object of treating for diarrhoea.**

List of Prescription herb complexes	
1. 계자용골모려탕(桂枝龍骨牡蠣湯)	14. 감초사심탕(甘草瀉心湯)
2. 황토탕(黃土湯)	15. 백통탕(白通湯)
3. 쪽소두당귀탕(赤小豆當歸湯)	16. 계지인삼탕(桂枝人蔴湯)
4. 도화탕(桃花湯)	17. 사역탕(四逆湯)
5. 백두옹탕(白頭翁湯)	18. 저령탕(猪苓湯)
6. 황금탕(黃芩湯)	19. 건강부자탕(乾薑附子湯)
7. 황금가반하생강탕(黃芩加半夏生薑湯)	20. 백통가저담즙탕(白通加猪膽汁湯)
8. 갈근탕(葛根湯)	21. 회역탕(回逆湯)
9. 갈근가반하탕(葛根加半夏湯)	22. 회역가인삼탕(回逆加人蔴湯)
10. 갈근황금황연탕(葛根黃芩黃連湯)	23. 저령회역탕(猪苓回逆湯)
11. 소청룡탕(小青龍湯)	24. 통맥회역탕(通脈回逆湯)
12. 현무탕(玄武湯)	25. 통맥회역가저담즙탕(通脈回逆加猪膽汁湯)
13. 생강사심탕(生薑瀉心湯)	

**Table 2. List of their single used for antimicrobial experiment.**

Botanical name	Korean name	Frequency	Abbreviation
Pueraria thunbergiana Benth	갈근(葛根)	2	Ptb
Glycyrrhiza uralensis Fisch	감초(甘草)	17	Guf
Cinnamomum cassia Blume	계지(桂枝)	4	Ccb
Cinnamomum cassia Blume	육계(肉桂)	1	Ccb
Rehmannia glutinosa Libosch	건지황(乾地黃)	1	Rgl
Angelica gigas Nakai	당귀(當歸)	1	Agn
Zizyphus jujuba Miller	대조(大棗)	7	Zjm
Ephedra sinica Stapf	마황(麻黃)	3	Ess
Crassostrea gigas Thunberg	모려(牡蠣)	1	Cgt
Pinellia ternata (Thunb.) Breit	반하(半夏)	5	Ptb
Pulsatilla koreana Nakai	백두옹(白頭翁)	1	Pkn
Poria cocos Wolf	백복령(白茯苓)	3	Pcw
Paeonia lactiflora Pall	백작약(白芍藥)	8	Plp
Atractylodes japonica Koidz	백출(白朮)	3	Ajk
Aconitum carmichaeli Debx	부자(附子)	9	Acd
Zingiber officinale Rosc	생강(生薑)	6	Zor
Zingiber officinale Rosc	건강(乾薑)	13	Zor
Bupleurum falcatum L.	시호(柴胡)	1	Bfl
Asarum sieboldii Miq.	세신(細辛)	1	Asm

Table 2. List of their single used for antimicrobial experiment. (continued)

Botanical name	Korean name	Frequency	Abbreviation
Papaver somniferum L.	앵속각(罂粟殼)	1	PSL
Cynanchum atratum Bunge	백미(白米)	1	CAB
Equus asinus L.	야고(阿膠)	2	ESL
Schisandra sphenanthera Rehd	오미자(五味子)	1	SRR
Homo sapiens L.	동뇨(童尿)	1	SSL
Elephas spp	용골(龍骨)	1	ES
Limonite	우여양(禹餘糧)	1	LIM
Panax ginseng C. A. Meyer	인삼(人蔘)	5	PGM
Salvia chinensis Benth.	자삼(紫蔘)	1	SCB
Polyporus umbellatus Fr.	저령(猪苓)	1	PUF
Sus scrofa} domesticus Brisson	저담즙(猪膽汁)	2	SDB
Halloysite	적석지(赤石脂)	2	HAL
Phaseolus angularis W. F. Wight	적소두(赤小豆)	1	PW
Poncirus trifoliata Raf.	지실(枳實)	1	PTR
Fraxinus rhynchophylla Hance	진피(陳皮)	1	FRH
Allium fistulosum L.	총백(葱白)	2	AFL
Alisma orientale Juz.	택사(澤瀉)	1	AQJ
Talc	활석(滑石)	1	TAL
Scutellaria baicalensis Georgi	황금(黃芩)	6	SBG
Phellodendron amurense Rupr.	황백(黃柏)	1	PAR
Coptis japonica Makino	황연(黃連)	4	CJM

methanol 500ml을 넣고 60°C 항온기에서 18시간 침적하고 추출액을 1차 여과(Whatman No.2)하여 8,000rpm에서 15분간 원심 분리 한 후 상층액을 감압회전농축기로 60°C 수육상에서 감압 농축한 시료를 동결 건조하여 사용하였다.

### 3. 사용 균주 및 배지

균주는 그람 음성 간균으로 한쪽 끝에 편모를 가지고 있는 운동성인 *Vibrio parahemolyticus*(ATCC17802)를 국립보건원 세균과에서 분양 받아 실험하였으며 균생육 배지는 3% NaCl의 알칼리성(pH= 8.3) 조건의

Nutrient broth(Difco Co.)와 agar(Difco Co.)를 각각 사용하였고, 항균 활성 배지로는 3%의 NaCl 염농도와 pH 8.3의 알칼리성 조건의 Nutrient agar(Difco Co.)를 사용하였다

### III. 결과 및 고찰

#### 1. 균증식도 측정

피검균은 37°C에서 100rpm으로 배양한 배양액을 일

정한 간격으로 채취하여 ELISA reader(Molecular Devices, Spectra MAX340)를 이용하여 550nm에서 흡광도로 균증식도를 측정(Fig. 1)하였다.

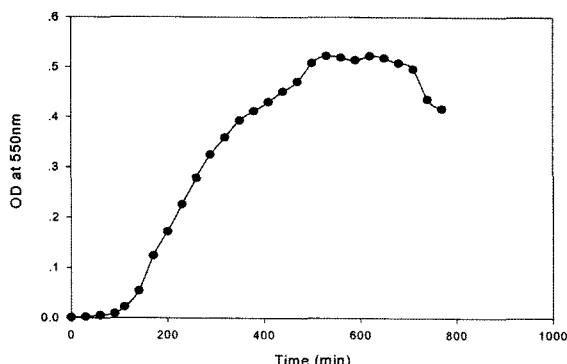


Fig. 1. Growth curve of *Vibrio parahemolyticus* ATCC17802

## 2. 추출물의 항균력 측정

항균력 검색에 사용한 균주는 3% NaCl 염농도의 pH 8.3 알칼리성 조건의 Nutrient broth에서 순수 배양된 균을 1ml씩 보관용 tube에 분주하여 deep freezer(-70°C)에 동결 보관하였으며, 실험시 균을 녹인 후 Nutrient

broth에 접종하고 shaking incubator(Jeio Tech Co.)내에서 표준실험균이 550nm에서 흡광도가 0.412이 될 때 까지 배양하여 실험에 사용하였다. 시료의 항균력 측정은 디스크 확산법으로 측정하였으며 탕액 및 메탄올로 추출하여 동결 건조한 각 시료 고형물 100mg를 측량하여, 0.8% MeOH용액 1ml에 완전히 녹인 후 0.45μl membrane filter로 여과 멸균하여 멸균된 paper disc(6mm, Toyo Roshi Kaisha, Ltd.)에 100μl씩 흡수 및 건조시킨다. 멸균된 면봉으로 균주배양액을 Nutrient agar에 도말한 후, 충분히 건조된 한약 시료 disc를 올려놓고 항균력을 측정한다. 양성대조군으로 gentamycin 10mg를 사용하였다.

배양기 내에서 18시간 배양한 후, 디스크 직경 6mm 을 포함한 균성장억제대를 측정하여(Fig. 2, Fig. 3) 항균력을 비교하였다.

## 3. 최소저해농도(MIC) 및 최저살균농도(MBC) 측정

최소저해농도(MIC, minimum inhibitory concentration)는 희석법으로 균증식이 없는 농도로 결정하였다. Nutrient broth 액체 배지를 0.5ml씩 분주한 후, 동결 건

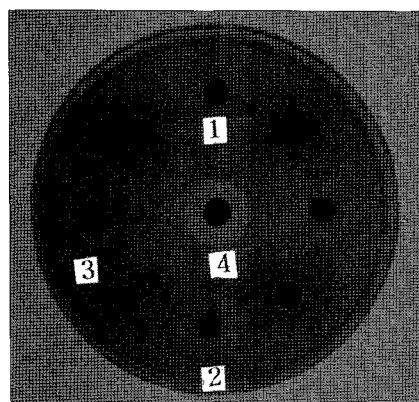


Fig. 2. Antimicrobial activity of Herb simplexes 80% Methanol extracts against *V. parahemolyticus*.

- 1: Negative control(Non-treatment)
- 2: Schisandra sphenanthera Rehd(parched) extract(10mg)
- 3: paeonia lactiflora pall extract(10mg)
- 4: Positive control(Gentamicin 10mg)

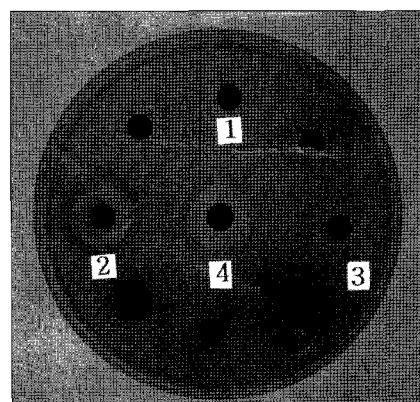


Fig. 2. Antimicrobial activity of Kumkue-Yorak prescriptions 80% Methanol extract against *V. parahemolyticus*.

- 1: Negative control(Non-treatment)
- 2: Keongkangbujatang extract(10mg)
- 3: Baektunggajedamjuptang extract(10mg)
- 4: Positive control(Gentamicin 10mg)

조한 고형물을 0.8% MeOH용액에 녹인 후 0.5ml을 취하여 각 액체배지에 2배 계단희석한다. 균주는 표준실 협균이 550nm에서 흡광도가 0.412으로 될 때까지 배양한 후, 100배 희석하여 0.5ml씩 시료가 희석된 시험관에 넣은 후 배양기에서 18시간 배양한다. 550nm에서 흡광

도를 측정하여 균의 증식이 완전히 억제된 농도를 MIC값으로 결정하였다. 최저살균농도(MBC, minimum bactericidal concentration)는 MIC후 Nutrient agar 배지에 백금이로 접종하여 37°C에서 18시간 배양한 후 colony count를 실시하였다.

Table 3. Antimicrobial activities of water and methanol extracts of the herb complexes (Kumkue-Yoryak).

Number	Herb complexes	V. parahemolyticus (Clear zone)	
		CW(mm)	CM(mm)
1	계지용골모려탕(桂枝龍骨牡蠣湯)	7.5	-
2	황토탕(黃土湯)	-	-
3	적소두당귀탕(赤小豆當歸湯)	-	-
4	도화탕(桃花湯)	-	-
5	백두옹탕(白頭翁湯)	-	7
6	황금탕(黃芩湯)	9	9
7	황금가반하생강탕(黃芩加半夏生薑湯)	±	8
8	갈근탕(葛根湯)	7	8
9	갈근가반하탕(葛根加半夏湯)	±	8
10	갈근황금황연탕(葛根黃芩黃連湯)	7	-
11	소청룡탕(小青龍湯)	10	10
12	현무탕(玄武湯)	7	10
13	생강사심탕(生薑瀉心湯)	7	7
14	감초사심탕(甘草瀉心湯)	±	7
15	백통탕(白通湯)	-	-
16	계지인삼탕(桂枝人蔘湯)	7	7
17	사역산(四逆湯)	-	-
18	저령탕(猪苓湯)	-	-
19	건강부자탕(乾薑附子湯)	-	12
20	백통가져담즙탕(白通加豬膽汁湯)	-	12
21	회역탕(回逆湯)	-	10
22	회역가인삼탕(回逆加人蔘湯)	-	10
23	저령회역탕(猪苓回逆湯)	-	12
24	통맥회역탕(通脈回逆湯)	-	10
25	통맥회역가져담즙탕(通脈回逆加豬膽汁湯)	-	10
Control	Gentamicin:10mg		

CM: Complexes methanol extract ; CW: Complexes boiling water extract ; ±: Trace.

**Table 4. Antimicrobial activities of water and methanol extract of the herb simplexes.**

Herb complexes	V. parahemolyticus (Clear zone)	
	CW(mm)	CM(mm)
Pueraria thunbergiana Benth	-	-
Glycyrrhiza uralensis Fisch	-	-
Cinnamomum cassia Blume	8	8
Cinnamomum cassia Blume	7	-
Rehmannia glutinosa Libosch	-	-
Angelica gigas Nakai	-	-
Zizyphus jujuba Miller	-	-
Ephedra sinica Stapf	±	-
Crassostrea gigas Thunberg	-	-
Pinellia ternata (Thunb.) Breit	-	-
Pulsatilla koreana Nakai	-	-
Poria cocos Wolf	-	-
Paeonia lactiflora Pall	9	13
Atractylodes japonica Koidz	-	-
Aconitum carmichaeli Debx	10	±
Zingiber officinale Rosc	-	-
Zingiber officinale Rosc	-	-
Bupleurum falcatum L.	-	-
Asarum sieboldii Miq.	-	7
Papaver somniferum L.	-	-
Cynanchum atratum Bunge	-	-
Equus asinus L.	-	-
Schisandra sphenanthera Rehd	15	15
Homo sapiens L.	-	-
Elephas spp	±	-
Limonite	-	-
Panax ginseng C. A. Meyer	-	-
Salvia chinensis Benth.	-	-
Polyporus umbellatus Fr.	±	7
Sus scrofa) domesticus Brisson	-	-
Halloysite	-	-
Phaseolus angularis W. F. Wight	-	-
Poncirus trifoliata Raf.	-	-
Fraxinus rhynchophylla Hance	-	-
Allium fistulosum L.	-	-
Alisma orientale Juz.	-	-
Talc	-	-
Scutellaria baicalensis Georgi	-	8
Phellodendron amurense Rupr.	±	7.5
Coptis japonica Makino	7	7.5
Gentamicin 10mg	15	15

SM: Simplexes methanol extract ; SW: Simplexes boiling water extract ; ±: Trace.

Table 5. MIC(Minimum inhibitory concentration) of the water and methanol extracts against Vibrio parahemolyticus.

Prescription/Dose(mg/ml)	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32
Schisandra sphenanthera Rehd(W)	-	-	-	+	+	+
Schisandra sphenanthera Rehd(M)	-	-	-	+	+	+
Paeonia lactiflora Pall(W)	-	+	+	+	+	+
Paeonia lactiflora Pall(M)	-	-	+	+	+	+
Socheongyongtang(W)	-	+	+	+	+	+
Socheongyongtang(M)	-	+	+	+	+	+
Keongkangbujatang(W)	+	+	+	+	+	+
Keongkangbujatang(M)	-	+	+	+	+	+

+ : Turbid ; - : Clear ; M: Methanol extract ; W: Boiling water extract

Table 6. MBC(Minimum bactericidal concentration) of the water and methanol extracts against Vibrio parahemolyticus.

Prescription/Dose(mg/ml)	10.24	5.12	2.56	1.28	0.64	0.32
Schisandra sphenanthera Rehd(W)	-	-	-	+	+	+
Schisandra sphenanthera Rehd(M)	-	-	-	+	+	+
Paeonia lactiflora Pall(W)	*1	+	+	+	+	+
Paeonia lactiflora Pall(M)	-	-	+	+	+	+
Socheongyongtang(W)	-	+	+	+	+	+
Socheongyongtang(M)	-	*1	+	+	+	+
Keongkangbujatang(W)	+	+	+	+	+	+
Keongkangbujatang(M)	-	+	+	+	+	+

+ : Positive(many colony) ; - : negative(colony number below 10) ; M: Methanol extract ; W: Boiling water extract. ; \*: colony number.

### III. 결 론

상한론 금궤요약의 복합 처방 25개 및 그 처방에 포함된 단미제 40종에 대하여 Vibrio parahemolyticus균을 사용하여 항균활성을 검색하기 위해 디스크 확산법으로 실험하였다. 복합처방 25개를 탕액추출한 후 항균활성 측정 결과로 11개 처방에서 항균성이 검증되었으며 14개의 처방에서 항균력이 나타나지 않았다. 항균력이 측정된 11개 처방중에서 양성대조구인 Gentamicin 10mg 억제대 15mm보다 큰 항균효과는 나타나지 않았다. 단미제에 있어서 탕액추출의 항균활성 측정 결과,

40종 중에서 10개에서 항균성이 측정되었다. 항균력이 측정된 10개 중에서 억제대 크기가 15mm 이상의 결과는 1개의 한약재(오미자)에서 나타났으며 나머지는 15mm이하로 나타났다.

80% Methanol로 추출된 한약처방 25개의 항균 활성을 검색한 결과 25개 처방 중에서 17개 처방에서 항균성이 측정되었으며, 대조구보다 뛰어난 항균효과는 관찰되지 않았다. 단미제 측정결과, 40개 한약재 중에서 9개 한약재에서 항균력이 측정되었다. 장염비브리오균에 항균력이 측정된 9개 단미제 중에서 억제대 크기가 15mm 이상은 오미자에서 나타났으며 나머지 한약재는

15mm이하로 나타났다.

*Vibrio parahemolyticus*의 최저살균농도는 탕액 및 메탄을 추출에서 항균력이 높게 측정된 소청용탕 및 건강부자탕을 colony count로 측정하였으며, 그 결과는 소청용탕은 탕액 10.24mg/ml, 메탄을 5.12mg/ml로 나타났으며, 건강부자탕은 탕액 추출은 10.24mg/ml, 메탄을 추출에서 10.24mg/ml에 살균 효과가 나타나지 않았다. 단미제에서는 탕액 및 메탄을에서 항균력이 높게 측정된 오미자 및 백작약을 colony count로 측정하였으며, 오미자는 탕액 및 메탄을 추출에서 각각 2.56mg/ml로 나타났다. 백작약 탕액추출은 10.24mg/ml이며, 메탄을 추출에서는 5.12mg/ml로 최저 살균 농도는 탕액 추출 보다 메탄을 추출에서 더 낮은 농도에서 최저살균농도가 측정되었다.

금궤요약 복합처방의 경우 탕액 및 메탄을 추출물을 대조구 억제대에 비해 항균력이 현저히 떨어졌으며, 단미제는 탕액 및 80%메탄을 추출에서 오미자가 대조구와 같이 현저한 항균력을 나타내었다. 복합처방에서 추출방법에 따라 항균효과가 서로 다르게 나타났는데, 탕액 추출 보다 80%메탄을 추출이 2배정도 항균력이 크게 나타났다.

*Vibrio parahemolyticus*에 대한 오미자의 탕액 및 메탄을 추출시 항균 활성을 나타내는 성분 분석에 대한 연구가 더욱 진행되어야 할 과제이다.

[색인어] 비브리오균, 설사, 금궤요약, 항균활성, 처방

### 참고문헌

- Fuchs TM. 「Molecular mechanism of bacterial pathogenicity」. *Naturwissenschaften* 1998; Vol. 85: 99-108.
- Kaneko M., Iwashita M. 「Antimicrobial susceptibility of *Vibrio parahemolyticus* and *Vibrio alginolyticus* isolated from human feces and foods」. *Journal of the Japanese Association for Infectious Disease* 1987; Vol. 61: 9-16.
- Korea National Institute of Health. 「Dignosis of infectious Disease」 1996; Vol. 59-63, 141-154.
- Aihara M., Sakai M., Iwasaki M., Shimakawa K., Kozaki S., Kubo M., "et al". 「Isolation of enteropathogenic microorganism from patients with infection of the digestive tract during 1976 to 1988 in Tenri Hospital」. *Journal of the Japanese Association for Infectious Disease* 1991; Vol. 65: 864-874.
- Urassa W., Lyamuya E., Mihalu F. 「Recent trends on bacterial resistance to antibiotics」. *East African Medical Journal* 1997; Vol. 74: 129-133.
- Sathiyamurthy K., Purushothaman A., Ramaiyan V. 「Antibiotic-resistant *Vibrio cholerae* in Parangipettai coastal environs, south east India」. *Microbial Drug Resistance* 1997; Vol. 3: 267-270.
- Seoul national university, Natural Products Research Institute. 「Study of new product from traditional herbs」. Seoul: Koryoyihak Co. 1993: 9-15.
- Y. Y. Park, D. S. Jang, H. R. Jo. 「Study of antimicrobial activity from traditional herbs」. *Hankuk yongyang-shikyanghak Hoeji* 1992: 91.
- D. Y. Hwang. 「Bangyak-happyoun」. Seoul: gang publication Co, 1993: 514.
- Seoul university Medical center, department of pharmacology. 「Pharmacology」. Seoul: Koryoyihak Co. 1994: 608.
- Joseon medical center. 「Dongyi-chobanghak」. Seoul: yoggang publication Co, 1992: 182
- S. C. Hwang. 「Clinical microbiology」. Seoul: Shin-gwang publication Co, 1983: 178-182.
- Sack RB., Rahman M., Yunus M., Khan EH. 「Antimicrobial resistance in organisms causing diarrheal disease」. *Clinical Infectious Disease* 1997; Vol. 24: 102-105.
- Silva O., Duarte A., Pimentel M., Viegas S., Barroso H., Machado J., "et al". 「Antimicrobial activity of Terminalia macroptera root」. *Journal of Ethnopharmacology* 1997:

- Vol. 57: 203-207.
15. Carlson JR., Thornton SA., DuPont HL., West AH., Mathewson JJ. 「Comparative in vitro activities of ten antimicrobial agents against bacterial enteropathogens」. *『Antimicrobial Agents & Chemotherapy』* 1983: Vol. 24: 509-513.
  16. Clark RB. 「Antibiotic susceptibilities of the Vibrionaceae to meropenem and other antimicrobial agents」. *『Diagnostic Microbiology & Infectious Disease』* 1992: Vol. 16: 352.
  17. Dastidar SG., Jairaj J., Mookerjee M., Chakrabarty AN. 「Studies on antimicrobial effects of the antihistaminic phenothiazine trimerazine tartrate」. *『Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica』* 1997: Vol. 44: 241-247.
  18. Horiuchi S., Inagaki Y., Yamamoto N., Ogawa M., Nakaya R. 「In vitro antimicrobial activity of DR-3355, a new quinolone antibacterial agent, against clinical isolates of enteritis-causing bacteria」. *『Journal of the Japanese Association for Infectious Disease』* 1992: Vol. 66: 51-58
  19. O'Hare MD., Felmingham D., Ridgway GL., Gruneberg RN. 「The comparative in vitro activity of twelve 4-quinolone antimicrobials against enteric pathogens」. *『Drugs Under Experimental & Clinical Research』* 1985: Vol. 11: 253-257.
  20. Y. M. Kim. 「Study on Vibrio causing intestinitis」. *『Shikpumkwahak-youngui』*. 1991: 141-154.
  21. Akinsinde KA., Olukoya DK. 「Vibriocidal activities of some local herbs」. *『Journal of Diseases Research』* 1995, Vol. 13: 127-129.
  22. Yamamoto T., Nair GB., Albert MJ., Parodi CC., Takeda Y. 「Survey of in vitro susceptibilities of Vibrio cholerae O1 and O139 to antimicrobial agents」. *『Antimicrobial Agents & Chemotherapy』* 1995: Vol. 39 No.: 241-244.