

환아의 혈액과 변에서 분리된 *Shigella flexneri*의 생화학적 성상, 항균제 감수성 및 Pulsed-Field Gel Electrophoresis 분석

원광보건대학 임상병리과¹, 전라북도 보건환경연구원², 전북대학교 대학원 생물학과³,
연세대학교 의과대학 진단검사의학과 및 세균내성연구소⁴

김 신 무¹ · 임 채 원¹ · 소 향 아² · 심 은 숙³ · 김 은 숙³ · 이 규 식¹ · 정 윤 섭⁴

Biochemical Characteristics, Antimicrobial Susceptibility and Pulsed-Field Gel Electrophoresis Patterns of *Shigella flexneri* Isolated from Blood and Fecal Specimens of Pediatric Patients

Shin-Moo Kim¹, Chae-Won Lim¹, Hyang-Ah So², Eum-Sook Shim¹, Eun-Sook Kim³,
Kyu-Sik Lee¹, and Yunsop Chong⁴

Department of Clinical Laboratory Science, Wonkwang Health College Iksan 570-750, Korea¹
Department of Microbiology, Jellabukdo Institute of Health & Environmental, Jeonju 561-844, Korea²
Division of Biological Science, Chonbuk National University, Jeonju 561-756, Korea³
Department of Laboratory Medicine and Research Institute of Bacterial Resistance,
Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Korea⁴

Shigellosis is the most common bacterial gastroenteritis both in developing and developed countries, but bacteremia due to *Shigella* spp. is very rare. In developed countries recent shigellosis is mostly caused by *S. sonnei*, but *S. flexneri* infection is rare. We had rare cases of *S. flexneri* infections in a family in the Jeonbuk Province: an 8-year-old boy with bacteremic shigellosis and 10- and 12-year-old brothers with diarrhea. The isolates had identical biochemical characteristics, and were resistant to ampicillin, chloramphenicol, and co-trimoxazole. PFGE pattern of *Not* I-restricted genomic DNA suggested that the isolate from blood was closely related to the two strains isolated from stool which had an identical PFGE pattern.

Key Words : *Shigella flexneri*, Blood, Antimicrobial susceptibility, PFGE

I. 서 론

*Shigella*는 운동성이 없는 통성혐기성 그람음성 간균으로 장내세균과에 속하며, 제1군 전염병인 세균성 이질(bacillary dysentery, shigelosis)의 원인균이다. *Shigella* 균 속에는 *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* 및 *S. sonnei*의

교신저자 : 김신무, (우) 570-750 전북 익산시 신용동 344-2. 원광
보건대학 임상병리과
Tel : 063-840-1211, 011-656-0712
E-mail : smkim1211@hanmail.net

4가지 균종이 있고, 이들은 각각 A, B, C 및 D 혈청군에 속한다. 각 혈청군은 혈청형(serotype)으로 나누는데, A군에는 15개, B군에는 8개(아혈청형 6개포함), C군에는 19개, D군에는 1개의 총 43개의 혈청형과 6개의 아혈청형이 있다(Brenner 등, 2005).

개발도상국에서 5세미만 소아의 세균성 이질은 설사병과 사망의 주된 원인이다(Kosek 등, 2003; Hoe 등, 2005). 세균성 이질의 원인 균종은 개발도상국에는 *S. flexneri*가, 미국이나 일본 등의 선진국에는 *S. sonnei*가 흔하며, 우리나라에는 1991년부터 *S. sonnei* 감염이 가장 흔하게 발생하고 있으며, 1996년부터 2006년까지의 통계에 의하면 (Table 1) *S. sonnei*가 89.3%로 가장 많았고, *S. flexneri*가 다음으로 많은 10.1%를 차지하였다. 우리나라의 위생상태는 많이 개선되었고, 경제적 성장도 현저하였지만, 1998년 이후에도 제1군 전염병 중에서는 세균성 이질이 가장 많이 보고되었다(감염병발생정보, 2006).

*Shigella*가 일으키는 감염은 거의 모두가 장내감염인 이질이고, 장외감염은 극히 드물다(Barrette-Connor와 Connor, 1970; Kim 등, 1981; Yen 등, 2003). 장외감염으로는 폐렴, 수막염, 골수염, 눈의 감염, 관절염 및 질염 등이 알려져 있다. 특히 균혈증은 기저질환이 있는 환자가 흔히 발병됨이 보고되어 있지만(Dodd와 Swanson, 1938; Rubin 등, 1968; Hallet와 Scragg, 1978; Scragg와 Rubidge, 1978; Hawking 등, 2007), 기저질환이 없는 성인도 발병됨이 보고되었다(Prieto 등, 2000). 살모넬라 장염과는 달리 세균성 이질 환자가 *Shigella* 균혈증을 동반하는 예는 극히 드물기 때문에 세균성 이질 환자가 균혈증을 동반했는지 보기 위해서 혈액배양을 하는 경우는 없는 것이 보통이다. 따라서 *Shigella* 균혈증 환자가 있어도 모르고 지날 수도 있을 것이다.

근래 분리되는 *Shigella* 중에는 다항균제에 내성인 균주가 흔하여, 변에서 분리된 *Shigella*는 ampicillin에는 79%, trimethoprim-sulfamethoxazole에는 81%가 내성이며(Tsang과 Yung, 1991), 홍콩에서 분리된 *S. flexneri*는 nalidixic acid에 대해서 59.6%가 내성이었음이 보고되었다(Chu 등, 1998). 우리나라에서 분리된 *S. sonnei* 중에는 CTX-M형 ESBL을 생성하는 균주도 보고되었다(Pai 등, 2001).

저자들은 전북지역 거주 8세 소아환자의 혈액에서 *S.*

Table 1. *Shigella* spp. isolated by year in Korea*

Year	No. (%) of isolates			
	<i>S. dysenteriae</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>S. boydii</i>	<i>S. sonnei</i>
1996	0	6	0	4
1997	0	0	4	1
1998	0	44	0	571
1999	0	224	0	1632
2000	1	47	0	2263
2001	0	7	0	232
2002	0	11	1	194
2003	0	212	7	770
2004	14	39	0	78
2005	0	42	8	296
2006	3	64	3	105
Total	18 (0.3)	696 (10.1)	23 (0.3)	6146 (89.3)

*Adapted from CDMR(1996-2006).

*flexneri*가 분리된 드문 1예를 경험하였고, 환자의 형인 10세와 12세의 설사 변에서 *S. flexneri*를 분리한 흥미로운 예를 경험하였기에 이들 균주가 역학적으로 같은 것인데 상이한 감염을 일으켰는지 규명하고자 생화학적 성상과 항균제 감수성을 비교하였으며, 또한 유전학적 유연성을 염색체 DNA의 pulsed-field gel electrophoresis로 비교하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

장염 세균 분리를 위한 혈액과 변 검체는 전북 지역 K 병원 외래환자에서 2006년 8월에 채취하였다. 변검체에서의 *Shigella*와 *Salmonella*, *Vibrio* 및 *Campylobacter jejuni* 분리는 통상적인 방법에 따랐다(Bopp 등, 2003). 즉, 변 검체에서 *Salmonella*와 *Shigella*를 분리하기 위해서는 MacConkey agar와 *Salmonella* and *Shigella*(SS) agar에 접종하였고, 증균배지인 selenite broth에도 접종하여 하룻밤 배양 후에 SS agar에 계대배양하였다. 혈액배양은, 4 mL의 혈액을 채취하여 2 mL 씩을 fluid thioglycolate medium(FTM, Difco)과 0.05% sodium polyanethol sulfonate가 들어있는 tryptic soy broth(TSB, Difco)에 넣고 35°C에 배양하였다. *Salmonella*와 *Shigella*를 선별하기 위해서 분리배지에 생긴 무색집락을 triple sugar iron

(TSI) agar에 접종하였다. 분리된 세균의 동정을 위해서는 전통적인 방법(Bop 등, 2003)과 API 20E(API Systems, France) 및 Vitek 2 automated system(bioMerieux, Marcy l'Etoile, France)를 사용하였다. *Shigella*의 혈청학적 동정은 질병관리본부의 항혈청을 써서 슬라이드 응집반응을 하였다. 항균제 감수성은 CLSI(2007) 디스크 확산법과 한천 회석법으로 시험하였고, 디스크는 Becton Dickinson(Sparks, MD, USA) 제품을 사용하였다. 시험결과와 정확성을 기하기 위하여 참고균주를 써서 정도관리를 하였다. 유전자역학 분석을 위한 PFGE용 plug의 제작은 Pulse-Net PFGE(Pulse-Net; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga., 2002) 방법을 따랐다 즉, 시험 균주들을 Mueller-Hinton 평판배지(Difco)에 희석 접종하여 37°C에서 하룻밤 배양하였다. 실험을 시작하기 전에 멸균증류수, plug wash TE buffer와 1.2% plug용 agarose(Seakem gold, Allendale, NJ, USA)를 준비하여 55°C 항온수조에 넣어 보온하였다. 시험용 *S. flexneri* 1균주마다를 12 × 75 mm 폴리에틸렌 시험관 1개, 1.5 mL과 2 mL 용량의 microcentrifuge 시험관 각 2개, plug mold 2 well 씩을 준비하였다. 멸균된 면봉으로 Mueller-Hinton agar 평판배지에 배양된 집락의 일부를 채취하여, 2 mL의 cell suspension TE를 넣은 폴리에틸렌 시험관에 넣고 20% 투명도가 되도록 현탁시켰다. 현탁 과정이 길어지면 세균이 용균될 수 있으므로 한번에 만드는 plug 수는 지연됨이 없이 처리할 수 있을 정도로 제한하였다.

세균 현탁액 200 µL를 1.5 mL microcentrifuge 시험관에 옮긴 다음 proteinase K(20 mg/mL) 10 µL를 넣었다. 이어서 1.2% plug용 agarose 혼합액 200 µL를 넣고 micropipette로 천천히 4회 정도 섞은 후, 바로 plug mold에 넣었다. Plug를 4°C에서 5분정도 굳혔다.

Plug가 굳은 뒤에 mold에서 꺼내어 proteinase K 40 µL를 넣은 1.5 mL의 ES buffer 1.5 mL가 든 2 mL microcentrifuge로 옮기고, plug를 55°C 진탕 항온수조에서 45~1시간 동안 진탕하였다. 실험 전에 미리 55°C로 보온한 멸균증류수를 PVC 시험관에 넣고 55°C에서 rotation 항온수조에서 15분 간 plug를 세척하였다. 증류수를 버리고 50°C로 가온한 세척용 완충용액인 plug wash TE buffer를 넣어 55°C rotation 항온수조에서 15분 동안 3회

를 처리하였다. 세척시간은 필요에 따라서 각 회당 1시간까지 연장하였다. 에탄올로 닦은 면도날로 세척이 끝난 plug를 1 mm 두께로 자르고, 자른 2개의 절편을 제한효소 Not I이 들어있는 1.5 mL microcentrifuge 시험관에 넣고 넣은 다음, 2시간 반응시켰다. 제한효소 반응액을 plug wash TE를 적당량 넣고, plug를 바로 PFGE에 사용하거나 4°C에 보관하였다.

제한효소 처리가 끝난 plug 절편을 꺼내서 agarose gel 성형용 comb의 끝 부위에 맞춰 올려놓은 다음 여과지로 주변의 물기를 제거하고, 상온에서 15분 정도 건조시켰다. 절편이 건조된 후 55°C로 보온된 PFGE 용 1% agarose 용액을 gel 성형틀 안에 부었다. 1% agarose 용액이 들어있는 gel 성형틀에 plug 절편이 붙어있는 comb을 제자리에 위치시킨 다음, gel을 실온에서 약 30분간 굳혔다. Gel이 굳은 뒤 comb을 뽑고 well의 공간에 55°C로 남겨 두었던 소량의 agarose 용액을 채웠다.

Gel을 PFGE System(CHEF DRIII; Bio-Rad Laboratories, Hercules, Ca, USA)의 전기영동 cell에 넣어, initial time 1.0 초, final time 35.0 sec, run time 18시간 동안 전기영동을 하였다. 전기영동 완료 gel을 500 mL의 ethidium bromide 용액(0.5 µg/mL)에 넣어 30분간 염색하고, 증류수로 30분씩 2회 탈색한 후, 자외선 조명하에 Gel Doc 2000 System(Bio-Rad Laboratories)으로 촬영하였다.

PFGE에 의한 DNA band 양상은 Fingerprinting II Informatix Software(Bio-Rad Laboratories)를 사용하여 분석하였으며, Tenver 등(1995) 방법에 의하여 해석하였다.

III. 결 과

이질이 의심되는 3명의 형제 환자(증례 1, 2, 3)중에서 8세 남자 소아(증례3)로 부터 혈액배양에서 1주의 *S. flexneri*가 분리되었고, 다른 2명인 10세(증례1)와 12세(증례2) 남자 소아(모두 환아의 형)도 설사를 하여 변배양하였고, *S. flexneri*가 분리되었으나, 혈액에서는 분리되지 않았다. 증례3의 환자는 8세의 남자로 입원 4일전에 떡국을 먹고 2시간 후부터 복통 구토 및 혈액이 섞인 설사를 하여 본원에 입원하였다.

Table 2. Characteristics of the *S. flexneri* isolates isolated from blood and stool

Test	Results of <i>S. flexneri</i> isolates			
	Ewing (1971)*	0906-1 (stool)	0609-2 (stool)	0609-3 (blood)**
H ₂ S(TSI agar)	-	-	-	-***
Urea hydrolysis	-	-	-	-
Indole production	d	-	-	-
Methyl red	+	+	+	+
Citrate(Simmons')	-	-	-	-
Motility at 37°C	-	-	-	-
Lysine decarboxylase	-	-	-	-
Arginine dihydrolase	-	-	-	-
Ornithine decarboxylase	-	-	-	-
Phenylalanine deaminase	-	-	-	-
Gas from glucose	-†	-	-	-
Acid from arabinose	d	+	+	+
amygdalin	ND	-	-	-
inositol	ND	-	-	-
mannitol	+	+	+	+
melibiose	ND	-	-	-
rhamnose	d	-	-	-
sorbitol	d	-	-	-
sucrose	-	-	-	-
Esculin hydrolysis	-	-	-	-
β-galactosidase	-	-	-	-
Nitrate reduction	+	+	+	+
Oxidase	-	-	-	-
Serogroup	B	B	B	B

* Adapted from finding reported by Ewing(1971)

** Specimens isolated from patients

*** +, positive; -, negative

† Some of *S. flexneri* 6 are positive

과거력은 특별한 질환이 없었다. 입원 시의 혈액검사 소견은 Hb 12.8 g/dL, ESR 76 mm/h, WBC 1,1090/mm³ (neutrophil 52.1%, lymphocyte 13.6%, eosinophil 0.2%, monocyte 33.8%, basophil 0.3%)이었고, 분변검사에서 잠혈반응 양성, 변에서 다수의 백혈구가 관찰되었다.

변배양에서 *Salmonella*, *Shigella* 및 *Vibrio*는 배양되지 않았으나, 혈액배양에서 *S. flexneri*가 분리되었다. 이 환자는 ceftriaxone과 aminoglycoside제인 isepamicin을 11일간 투여 후 호전된 상태로 퇴원하였다.

증례 3의 혈액에서 분리된 균주 0609-3과 증례1과 증례2의 변에서 분리된 균주 0906-1 및 0609-2는 모두가 *S.*

Table 3. Antimicrobial susceptibility of *S. flexneri* isolates by the disk diffusion method

Antimicrobial agents	Susceptibility of <i>S. flexneri</i> isolates		
	0906-1	0609-2	0609-3
Ampicillin	R	R	R
Piperacillin	I	R	I
Cephalothin	S	S	S
Cefotaxime	S	S	S
Ceftzidime	S	S	S
Cefoxitin	S	S	S
Nalidixic acid	S	S	S
Ciprofloxacin	S	S	S
Chloramphenicol	R	R	R
Co-trimoxazole	R	R	R
Tetracycline	S	S	S
Amikacin	S	S	S
Gentamicin	S	S	S
Tobramycin	S	S	S

* S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

*flexneri*로 동정되었다. 생화학적 시험에서 3균주 모두는 methyl red, arabinose와 mannitol에서 산생성 및 질산염 환원 양성이었으며, H₂S를 비롯한 다른 실험은 모두 음성으로 전형적인 *S. flexneri*의 성상이었다(Table 2). *Shigella* 항혈청을 사용한 슬라이드 응집반응은 group B 항혈청과만 응집을 보였다.

항균제 감수성시험에서 혈액 분리주 0609-3은 amikacin, gentamicin, tobramycin, cephalothin, cefotaxime, ceftzidime, cefoxitin, 및 tetracycline에 감수성을, piperacillin에 중간을, ampicillin, chloramphenicol 및 co-trimoxazole에 내성을 보였다. 변검체에서 분리된 2 균주도 piperacillin 감수성을 제외하고는 혈액 분리주와 같은 감수성을 보였다(Table 3). 한천희석법으로 시험된 MIC는 ampicillin에 대한 결과만이 약간 달랐으나 3주 모두는 ampicillin에 내성이었다.

혈액과 변검체에서 분리된 *S. flexneri* 3균주의 염색체 DNA를 Not I 제한효소로 절단하여 PFGE를 분석한 바 28.8 kb-1135 kb 크기인 7-8개의 절편을 보였고, 2종류(I-II) 유전자형으로 분류되었으며, 혈액에서 분리된 0609-3균주는 유사성이 "closed related"로 PFGE II형에 속하였으나, 변검체인 0609-2와 3균주는 동일한 clone으로 PFGE I형에 속하였다(Fig 1).

Table 4. Antimicrobial susceptibility of *S. flexneri* isolates by agar dilution test

Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$) for and susceptibility of <i>S. flexneri</i> isolates		
	0906-1	0609-2	0609-3
Ampicillin	128(R)	≥ 128 (R)	≥ 128 (R)
Cephalothin	2(S)	2(S)	2(S)
Cefoxitin	4(S)	4(S)	4 (S)
Nalidixic acid	2(S)	2(S)	2(S)
Ciprofloxacin	≤ 0.5 (S)	≤ 0.5 (S)	≤ 0.5 (S)
Tetracycline	128(R)	128(R)	128(R)
Amikacin	4(S)	4(S)	4(S)



Fig. 1. PFGE types of *Not I*-digested chromosome DNA of 3 *S. flexneri* isolates.

IV. 고찰

*Shigella*는 젓당 비발효균으로 일반적으로 운동성이 음성이나 최근에는 이질균도 0.5%의 우무농도가 아닌 0.2% 우무농도에서 운동성을 나타내고, 환자에서 바로 분리된 균은 운동성이 있는 것으로 밝혀졌으며(Bopp 등, 2003), 또한 포식소포(phagocytic vacuole)를 용해시킬 수 있어서 숙주세포의 세포질에서 증식하여 혈중에 나타나면 즉시 포식작용하기 때문에 균혈증이 드문 반면, 살모넬라균은 포식소포에 증식하여 균혈증을 일으킬 수 있다. 이질은 사람에서 사람으로, 또는 오염된 음식물이나 음료수로 전파되며, 감염균량(infective dose, ID)이 매우 적어서 200 개 미만의 균수로도 발병시킬 수 있는 높은 감염력을 나타내고(DuPont 등, 1999), 70% 이상이 15세 이하의 소아에서 발생한다. 개발도상국에서 해마다 1억 6천 3백 20만 명의 세균성 이질이 발생되어 이중 사망률은 0.67%를 보였고 사망자 중 61%가 5세 이하였다(Kotloff 등, 1999). *Shigella*는 우리나라에서 가장 흔하게 일으키는 장염균이다. 정 등(Chong 등, 1979; 정 등, 1986)에 의하면 변검체

에서 *Shigella*는 1969-1973년에 571주가, 1974-1978년에 468주가 1979-1983년에 1007주가 분리 되었다고 하였으며, 장염환자 중에서 이질균이 가장 흔하게 분리되는 것으로 확인되었다. 그러나 드물게 폐렴, 수막염, 눈감염, 관절염, 골수염, 신장염 및 질염 등의 장외감염을 일으킨다. 특히 균혈증은 매우 드물어서 1970년에는 101예만이 보고되었다(Barrette-Connor와 Connor, 1970). Scragg와 Rubidge(1978)는 아프리카에서 15년 동안 시겔라증 948명의 환자에서 11예만 균혈증이 있었다고 하였고, 이러한 균혈증 환자의 대부분은 소모증(marasmus)과 단백질량부족증(kwashiorkor)과 같은 심한 영양부족상태인 환자였다. 혈액배양은 이질환자에서 통상적으로 하지 않지만, 이질이 의심되는 3명의 형제 환자 중에서 8세 남자 소아로부터 혈액배양에서 1주의 *S. flexneri*가 분리되었고, 다른 2명인 10세와 12세 남자 소아로부터는 변에서 각각 *S. flexneri* 균주가 분리되었다. 혈액과 변에서 분리된 *S. flexneri* 균주의 생화학적 성장과 혈청학적 성상은 전형적이었다(Table 2).

Shigella 감염증에 대해서는 항균제의 투여가 필요치 않다고 주장되기도 하였다. 항균제의 투여는 이환 기간과 균배설 기간을 단축시킨다고 보고되어 있다(Haltalin 등, 1965; Tong 등, 1970). Chu 등(1998)은 홍콩에서 1994-1995년 사이에 분리된 *S. flexneri* 균주 중에 nalidixic acid에 대하여 59.6%가 내성임을 보고하였으며, 우리나라에서 분리된 *Shigella*는 여러 항균제에 내성임을 이미 1981년에 보고하였다(Kim 등, 1981). *S. flexneri* serovar 1은 1978년 분리주 중에 ampicillin 내성주가 나타나기 시작하였고 1981년 이후에 분리된 균주 중에는 감수성인 균주가 극히 드물게 되었으나, cotrimoxazole에 감수성인 균주의 비율은 약간 높다고 하였고, 1986년도에 분리된 *S. flexneri* serovar 2균주의 대부분은 ampicillin, chloramphenicol, tetracycline 혹은 cotrimoxazole에 내성인 것이 특징이라고 보고하였다(정 등, 1986). Taneja(2007)는 2000~2006년까지 인도에서 분리된 *S. flexneri* 균주 중에 nalidixic acid에는 74.13%가, ciprofloxacin에는 45.6%가 내성이라고 하였으나, 본 연구에서는 ampicillin, chloramphenicol 및 co-trimoxazole에는 내성이었고, amikacin, cefotaxime, cefoxitin, ceftzidime, cephalothin, nalidixic acid, ciprofloxacin, gentamicin, tobramycin 및 tetracycline

에 감수성을 보여, quinolone계열 내성은 없었다. 본 연구에서 분리된 *S. flexneri* 3주는 모두 형제 환자 3명으로부터 분리되었으며 역학조사하기위하여 염색체 DNA를 Not I 제한효소로 처리한 PFGE에서 2개의 군집으로 분류되었고 대단히 유사한 혈액균주는 PFGE II 형에, 변균주는 I에 속하였으며, 변균주는 유전학적으로 같은 클론으로 확인할 수 있었으며, 혈액균주 역시 “closed related”로 동일한 균주 가능성이 높았다.

이상의 결과로 2006년 8월에 전북 지역에서 8세 소아에서 *S. flexneri* 균혈증 환자가 발생하였고, 혈액이나 변검체에서 분리된 3균주는 ampicillin, chloramphenicol 및 co-trimoxazole에는 내성이었고, amikacin, cefotaxime, cefoxitin, ceftizidime, cephalothin, ciprofloxacin, gentamicin, nalidixic acid, tetracycline 및 tobramycin에 감수성을 보였으며, 이들 균주에 대해서 DNA를 Not I 제한효소로 처리한 PFGE에서 변균주는 동일한 클론이었으며, 혈액균주 역시 유사성이 높은 클론으로 판단되었다.

감사의 글

이 논문은 2007년 원광보건대학 연구비 지원에 의해서 연구됨

참 고 문 헌

- Barrette-Connor E, Connor JD. Extraintestinal meningitization of shigellosis. *Am J Gastroent* 53:234-245, 1970.
- Bopp CA, Brenner FW, Fields PI, Wells JG, Strockbine NA. *Escherichia, Shigella and Salmonella*. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, and Tenover FC, Tenover FC(ed.), *Manual of clinical microbiology*, 8th ed. P 654-671. ASM press, Washington, DC, 2003.
- Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT. *Shigella*. In Strockbine NA and Maurelli AT(ed.). *Bergey's manual of systematic bacteriology*, 2nd ed, P811-823. Springer press. New York, 2005.
- Centers for Disease Control and Prevention. Standardized molecular subtyping of foodborne bacterial pathogens by pulsed-field gel electrophoresis. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, Ga. 2002.
- Chong Y, Song KS, Yi KN, Lee SY. An analysis of the enteropathogenic bacteria isolation during the last five years. *J Kor Soc Microbiol* 14:17, 1979.
- Chu YW, Houang ET, Lyon DJ, Ling JM, Ng TK, Cheng AF. Antimicrobial resistance in *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* in Hong Kong, 1986 to 1995. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:440-443, 1998.
- Chun CH. Historic review on enteric infections and haemorrhagic fever in Korea. *J Kor Inf Dis* 2:27, 1970.
- CLSI. Performance standards for antimicrobialsusceptibility testing; Seventeenth informational supplement. M100-S17. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, Wayne, Pa, 2007.
- Dodd K, Swanson H. Dysenteric bacteremia with a report of three cases. *Am J Dis Child* 56:1082, 1938.
- DuPont HL, Levine MM, Hornick KB, Formal SB. Inoculum size in shigellosis and implication for expected mode of transmission. *J Infect Dis* 159:1126-1128, 1999.
- Elizabeth BC, James DC. Skin lesions and shigellosis. *Am J Trop* 18(4):555-558, 1969.
- Ewing WH. Summary of four species. In Ewing (Ed.), *Biochemical reactions of Shigella*, U.S. Department of health, education and welfare, public health service, DHEW publication No.(CDC)72-8081, pV3-V12, Atlanta, 1971.
- Fernhoff PM, Plotkin SA. Extraintestinal shigellosis: bacteremia and paroxysmal atrial tachycardia. *Shigella sonnei* in a three-year-old boy. *Clin Pediatr(Phila)* 12(5):302-303, 1973.
- Hallet AF, Scragg JN. *Shigella* bacteremia in Africans. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 72:673, 1978.
- Haltalin KC, Nelson JD. Coliform septicemia complicating shigellosis in children. *JAMA* 192:441, 1965.
- Hawkins C, Taiwo B, Bolon M, Julka K, Adewole A, Stosor V. *Shigella sonnei* bacteremia: two adult cases

- and review of the literature. *Scand J Infect Dis.* 39(2):170-173, 2007
17. Kim KS, Chong YS, Lee SY, Kim KY. *Shigella flexneri* bacteremia: A case report. *Yonsei Med J* 22:21-25, 1981.
 18. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull world health organ* 81:197-204, 2003
 19. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, Clemens JD, Swerdlow DL, Sansonetti PJ, Adak GK, Levine MM. Global burden of shigella infections: Implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull. World Health Organ.* 77:651-666, 1999.
 20. Pai H, Choi E, Lee H, Hong J, Jacoby GA. Identification of CTX-M-14 extended spectrum β -lactamase in clinical isolates of *Shigella sonnei*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae* in Korea. *J Clin Microbiol* 39:3747-3749, 2001.
 21. Prieto E, Trevino M, Rajo MC, Lopez-Sanchez MJ, Rodriguez-Otero L, Cid A, Garcia-Zabarte A, Regueiro BJ. *Shigella flexneri* bacteremia in a middle-aged immunocompetent woman. *Scand J Infect Dis* 32:578, 2000
 22. Rubin HM, Eardly W, Nichols BL. *Shigella sonnei* osteomyelitis and sickle-cell anemia. *Am J Dis Child* 116:83, 1968.
 23. Scragg JN, Rubidge CJ. *Shigella* infection in African and Indian children with special reference to shigella septicemia. *J Pediatr* 92:796, 1978.
 24. Taneja N. Changing epidemiology of shigellosis and emergence of ciprofloxacin-resistant shigellae in India. *J Clin Microbiol* 45:678-679, 2007.
 25. Tenver FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 33:2233-2239, 1995.
 26. Tong MJ, Martin DG, Cunningham JJ, Gunning JJ. Clinical and bacteriological evaluation of antibiotic treatment in shigellosis. *J Am Med Assoc* 214:1841-1844, 1970.
 27. Tsang RSW, Yung RWH. Relative frequency and antimicrobial susceptibility of gastrointestinal bacterial pathogens. *Lab. Med.* 22:793-797, 1991.
 28. Yen JB, Chang KW, Wu TL, Kuo AJ, Su LH. *Shigella flexneri* sepsis in an infant *Chang Gung Med J* 26(8):611-614, 2003.
 29. 감염병발생정보(Communicable disease monthly report, CDMR). 전염병통계. 질병관리본부. 2006.
 30. 정윤섭, 윤갑준, 이삼열. 1979-1983년에 분리된 장염 세균의 균종과 항균제 감수성. *대한화학요법학회지* 4:13-26, 1986.