J. Fd Hyg. Safety 16(1), 27-32 (2001)

이질환자에서 분리한 *Shigella* spp.의 항생제 내성과 성장특성

이영희* · 박나영 · 이신호†
*대구가톨릭대학교 식품공학과, *보건과학대학원*

Studies on Antibiotic Resistance and Growth Characteristics of *Shigella Sonnei* Isolated from Patients of Shigellosis

Young Hee Lee*, Na-Young Park and Shin-Ho Lee†
Department of Food Science and Technology, Catholic University of Daegu, 713-702, Korea
**Graduate School of Health Science, Catholic University of Daegu, 713-702, Korea*

ABSTRACT – Antibiotic resistance of thirty strains of *Shigella sonnei* isolated from patient of Shigellosis outbreke at Young Cheon area in 1998 was tested. Twenty-seven strains were resistant to Tr(Trimethoprim-Sulfamethoxazol) and *Shigella sonnei* SG-48 was resistant to Tr(Trimethoprim-Sulfamethoxazol), Ap(Ampicillin), Cp(Cephalothin) and Pi (Piperacillin). *Shigella sonnei* SG-49, SG-66, and SG-73 were senstive to all tested antibiotics. Physiological characteristics of isolated *Shigella sonnei* SG-48, SG-49, SG-57, and SG-73 such as effect of pH, NaCl concentration and temperature on the growth, survival in adverse condition and heat resistance were investigated Growth of the strains were inhibited at pH 4 and pH 9. All strains were grown in Tryptic soy broth containing 6% of NaCl but inhibited in TSB containing 9% of NaCl except *Shigella sonnei* SG-73 after incubation for 18hrs at 37°C. Selected strains grew during storage at 10 but did not grow at 4. The strains were survived in 1% pepton solution for 15 days at 37°C. Viable cell of selected strains were decrease 45 log cycle after heat treatment for 30 mins at 60°C but did not detect by heat treatment for 5 mins at 70°C.

Key words □ Shigellosis, *Shigella sonnei*, Growth characteristics, Antibiotic resistance, Heat resistance

하절기에 빈번하게 집단적으로 발생하고 있는 세균성 이질은 1종 법정 전염병으로 규정되고 있다. 세균성 이질의 원인균인 *Shigella* spp는 통성 혐기성균으로 결장 상피세포에 침착하여 세포내 침입하고 세포내에서 급속히 세포분열을 함으로써 상피세포의 에너지 대사를 방해하고 주변세포로 수평 이동하여 염증을 유발하며, 이로 인해 복통과 열을 수반하는 혈변이나 점액성의 설사를 일으킨다[1,2]. *Shigella* spp는 경구적으로 감염되며 그 전파 경로는 음료수나 식품을 매개로 하거나, 대인접촉을 통해서 이루어지는데, 일차적으로 위생시설이 빈약할 때 대인접촉, 음식물, 식수로부터 감염되고, 이차적으로 감염된 가족사이에서의 이환율이 30~50%에 달하며[2-4], 적은량의 균수로도 감염이 이루어지기 때문에 질병관리가 어렵다[5]. Shigella 균속에 의한 질병은 선진국의 경우 발생률이 크게 감소하고 있지만, 저개발국이나 많은 사람들을 수용하고 있는 장소에서는 여전히 산발적으로 집단 발병하고 있다[6]. 이러한 질환을 퇴치하기 위한 백신개발에 대한 연구는 1950년 약독경구용 생백신 개발[7-10]이후 활발히 진행되고 있으나, 이들 질환의 원인균인 Shigella균에 대한 연구는 아직까지 매우 미미한 실정이다. 빈번한 세계여행[11], 수입식품의 증가, 가공식품, 인스턴트식품의 수요가 증가함에 따라 shigella 균의 감염기회가 증가하고 있는 현 시점에서 Shigella 균의 오염현황조사와 오염방지 및 예방대책이 시급한 실정이다. 본 실험은 Shigellosis의 예방에 필요한 기초자료를 얻기 위해 환자의 분변에서 분리한 이질의 원인균을 동정한 후 이들 균주의 성장특성을 검토하였다.

†Author to whom correspondence should be addressed.

재료 및 방법

분리균주의 동정 및 항생제 내성측정

1998년 영천지역 설사환자의 가검물로부터 분리한 30균을 Triptic soy agar(TSB, Difco)에 접종하여 37°C에서 24시간 배양 후 4°C에서 보관하면서 사용하였다. 분리된 *Shglla* spp의 동정 및 항균제 내성은 Vitek AMS 60(bio Merieux Co) system으로 측정하였다.

분리 *Shigella sonnei*의 성장검사

pH에 따른 선발균주의 성장은 1N-NaOH와 1N-HCl로 pH 4, 6, 8, 9로 조정한 TSB에, 염내성은 0%, 3%, 6%, 9% NaCl을 첨가한 TSB에 각각 접종하여 37°C에서 48시간동안 배양하면서 일정시간 간격으로 시료를 채취하여 spectrophotometer (UV-120-02, Schimadzu, Japan)를 이용 600nm에서 흡광도를 측정하였으며 배양중 pH변화는 pH meter (ion analyzer 150, Corning, USA)를 사용하여 측정하였다. 저온에서의 성장특성은 TSB에 선발균을 접종하여 각각 4°C와 10°C에서 20일간 배양하면서 5일간격으로 시료를 채취하여 위와 같은 방법으로 흡광도와 pH를 측정하였다.

영양결핍환경에서의 선발균주의 생존

선발균주를 TSB에 접종하여 37°C에서 24시간 배양한 배양액 1 ml를 99 ml의 0.1% pepton solution에 접종한 후 37°C에서 20일간 배양하면서 일정시간 간격으로 배양액 1 ml를 무균적으로 채취하여 적정 희석한 후 Tryptic soy agar (TSA)에 접종하여 37°C에서 48시간 배양 후 나타난 colony를 계측하였다.

선발균의 열저항성

선발균을 TSB에 접종하여 37°C에서 24시간 배양한 세포 배양액 2 ml을 gold band ampoule(Weaton Co., USA)에 각각 분주하여 60°C에서 10분, 20분, 30분간, 70°C에서 5분간 각각 처리한 후 얼음물에 즉시 냉각하여 대조구와 생균수를 비교 측정하였다.

결 과

분리 원인균의 동정 및 항생제 내성

1998년 9월에 발생한 영천지역의 장감염성 설사환자로부터 30균주를 분리하여 Vitek AMS 60(bio Merieux Co) system으로 동정한 결과 모두 Shigella sonnei로 동정되었다.

분리된 *Shigella sonnei*균주의 항생제 내성을 살펴본 결과 Table 1에서 보는 바와 같다. 분리된 30균주 중 27균주가 Tr (Trimethoprim-Sulfamethoxazol)에 내성을 보였고 이중 SG-48균주는 Ap(Ampicillin)와 Cp(Cephalothin), Pi(Piperacillin)에도 내성을 나타냈다. 나머지 3균주 즉, SG-49, SG-66, SG-73균주는 모든 항생제에 감수성을 나타내었다.

Shigella sonnei 에 의한 장 감염성 설사환자의 성별, 연령별 분포

*Shigella sonnei*에 의한 설사환자의 성별, 연령별 분포는 Table 2와 같다. 먼저 연령별 분포를 살펴보면 10세 이하가 13명으로 가장 높게 나타났고, 다음은 11세이상 20세미만으로 나타났다. 20세 이하의 연령에서 약 73%(22명)분포도를 나타내어

Table 2. Sex and age distribution on the dysentery outbreaked at Yeongchon area in 1998

Age \ Sex	Female	Male	Total
below 10	11	2	13
11-20	4	5	9
21-30	9	1	1
31-40	2	0	3
41-50	1	1	2
51-60	0	0	0
61-70	0	1	1
above 70	1	0	1
Total	20	10	30

Table 1. Multiple antimicrobial resistance patterns of *Shgella sonnei* isolated from Shigellosis patients

strain No.	Antimicrobial substance										
	Am	Ap	Ce	Cf	Cp	Ci	Ge	Im	Pi	To	Tr
SG 46,47	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R
SG 48	S	R	S	S	R	S	S	S	R	S	R
SG 49	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
SG 5065	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R
SG 66	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
SG 6772	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R
SG 73	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
SG 74,75	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R
Identification	all *Shigella sonnei* (20 strains)										

R: Resistance S: Sensitive

Abbreviation: Am; Amikacin, Ap; Ampicillin, Ce; Ceforetan, Cf; Ceftriaxone, Cp; Cephalothin, CI; Ciprofloxacin, Ge; Gentamicin, Im; Imipenem, Pi; Piperacillin, To; Tobramycin, Tr; Trimethoprim -Sulfamethoxazol

20세 이상에서 보다 분포도가 월등히 높은 것으로 나타났다. 또한 남성보다 여성이 많이 분포하고 있다는 것을 알 수 있다.

선발균주 성장에 미치는 pH 및 염농도의 효과

Tr에만 내성을 나타낸 균주 중 성장률이 뛰어난 SG-57균주와 모든 항생제에 감수성을 나타낸 균주 중 연령대가 비슷한 남, 여에서 분리된 2균주 즉, SG-49, SG-73균주, Ap, Cp, Pi, Tr에 내성을 보인 SG-48균주를 선발하여 각각 다른 pH조건에서 배양했을 때의 결과는 Fig. 1에서 보는 바와 같다. *S. sonnei* SG-48균은 pH 8에서 배양 6시간이후부터 성장하였으며 pH 6에서는 배양초기부터 양호한 성장을 나타내었다. pH 4와 pH 9에서는 성장이 억제되었다. SG-49, SG-57, SG-73 균주 모두 이와 유사한 경향을 나타내었다. 선발균주의 염내성을 알아보기 위해 NaCl 3%, 6%, 9%가 첨가된 Tryptic soy brtoh에 선발된 *S. sonnei* SG-48, SG-49, SG-57, SG-73균을 각각 접종하여 37°C에서 48시간 배양하면서 성장검사를 한 결과는 Fig. 2에서 보는 바와 같다. NaCl 3% 첨가구의 경우 대조구에 비해 초기 성장은 지연되

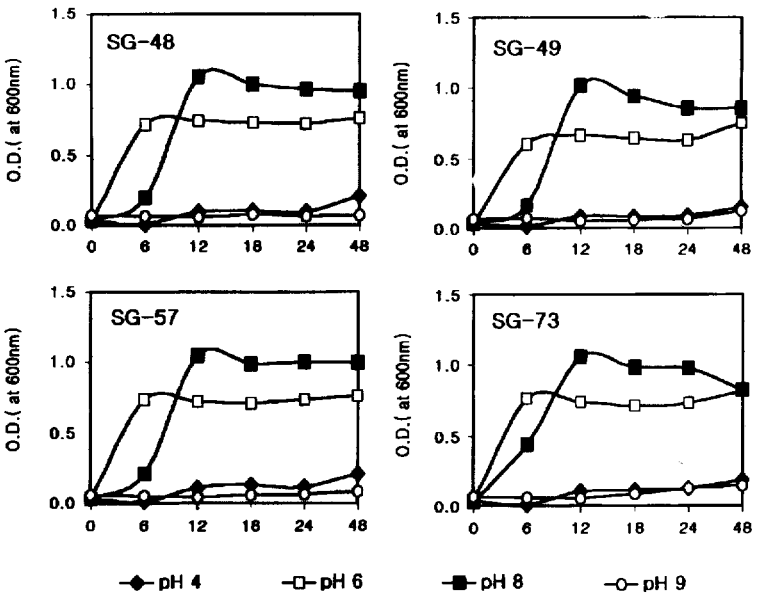

Fig. 1. Effect of pH on the growth of *Shigella sonnei* isolated from shigellosis patients in tryptic soy broth for 48hrs at 37°C.

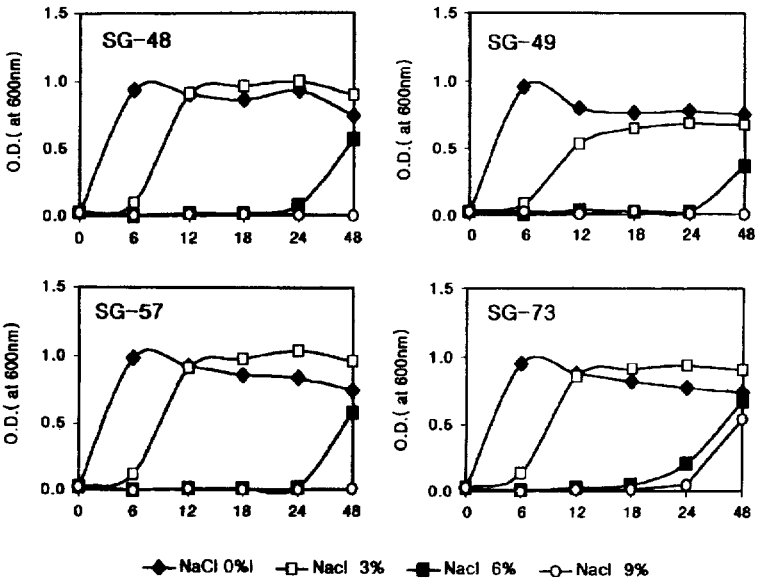

Fig. 2. Effect of NaCl on the growth of *Shigella sonnei* in tryptic soy broth for 48hrs at 37°C.

었으나, 배양 6시간이후 부터 성장하기 시작하였으며, SG-49균주를 제외한 나머지 균주는 배양 12시간 경과 후에는 무첨가구 보다 높은 성장률을 나타내었다. NaCl 6% 첨가구의 경우 SG-48, SG-49, SG-57 균주는 배양 24시간 이후부터 성장이 하기 시작하였으며 SG-73균주는 배양 18시간 이후부터 성장하였다. NaCl 9% 첨가구의 경우 SG-73균주를 제외한 나머지 균의 성장이 억제되었으나 SG-73균주는 배양 24시간 이후부터 성장하기 시작하였다.

선발 균주의 저온과 영양겁핍조건에서 성장특성

4°C와 10°C에서 선발 Shigella균의 성장은 Fig. 3에서 보는 바와 같다. 4°C에서 배양한 경우 배양 15일째까지 공시 4균주 모두 거의 성장이 이루어지지 않았으나 배양 15일 경과후 SG-57균주는 미미하게 성장현상을 나타내었다. 10°C에서 배양한 경우는 4균주 모두 초기성장은 지연되었으나 배양 5일 이후부터 급격한 성장현상을 나타내었다. 영양 결핍환경에서의 선발 *S. sonnei*의 생존특성은 Fig. 4에서 보는 바와 같다. 배양초기에 10^7/ml 정도의 균수를 나타내었으나 배양 2일 경과 후 10^8/ml로 약 1 log cycle정도가 증가하였다. 2일 이후 서서히 감소하기 시작하여 배양 15일까지 배양초기의 수준을 유지하여 높은 생존율을 나타내었다.

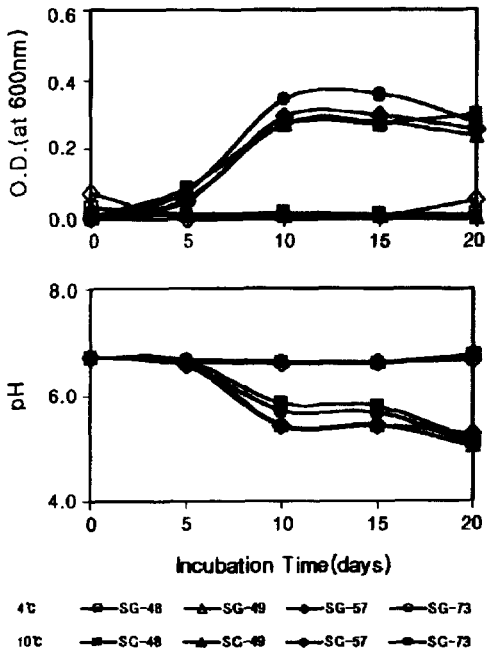

Fig. 3. Effect of temperature on the growth of *Shigella sonnei* isolated from shigellosis patients in tryptic soy broth for 48hrs at 37°C.

선발 *S. sonnei*의 열저항성

Table 3은 선발 *S. sonnei*를 60°C에서 10, 20, 30분간 70°C에서 5분간 열처리했을 경우 균의 생존율을 나타낸 결과이다. *S. sonnei* SG-48, SG-49, SG-57, SG-73균주를 60℃에서 10분 열처리하였을 때 각각 1.63, 3.46, 2.79, 3.64의 log reduction을 나타내었고, 30분 열처리에 의해 5.28, 4.85, 4.19, 4.7의 log reduction을 나타내어 60°C에서 열처리 한 경우 열처리 시간이 경과할수록 균수는 감소하였다. 60°C에서 30분간 가열처리에 의해서 4~5 log cycle 감소하였으나 3~4 log 수준이 생존하였으며, 70°C에서 5분간의 가열처리후 검출되지 않았다.

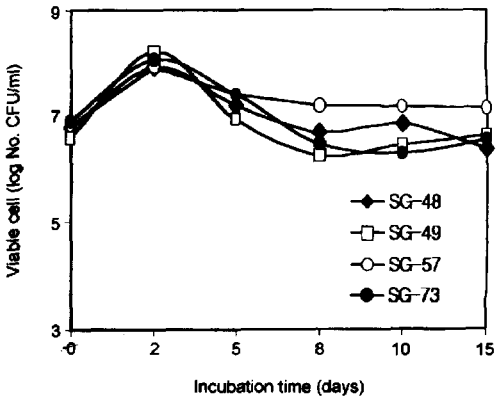

Fig. 4. Survival of *shigella sonnei* isolated from shigellosis patients in 0.1% peptone solution for 15 days at 37°C.

Table 3. Heat resistance of *Shigella sonnei* isolated from shigellosis patients at 60 and 70°C

Strain No \ Temperature/Times	Control	60°C			70°C
		10 min	20 min	30 min	5 min
SG-48	8.78 ± 0.087[a]	7.15 ± 0.000 (1.63)[b]	4.81 ± 0.052 (3.97)	3.50 ± 0.038 (5.28)	ND
SG-49	8.60 ± 0.010	5.14 ± 0.042 (3.46)	4.58 ± 0.398 (4.02)	3.75 ± 0.044 (4.85)	ND
SG-57	8.82 ± 0.089	5.03 ± 0.183 (3.79)	4.77 ± 0.010 (4.05)	4.63 ± 0.01 (4.19)	ND
SG-73	8.92 ± 0.09	5.28 ± 0.056 (3.64)	4.63 ± 0.06 (4.29)	4.22 ± 0.305 (4.7)	ND

[a]: mean log No. CFU.ml ± standard deviation
[b]: log reduction
ND: Not detected

고 찰

Shigella spp는 lipopolysaccharide(LPS)층에 있는 O-다당질 고리의 면역원성에 따라 *Shigella flexneri, Shigella sonnei, Shigella boydii, Shigella dysenteriae*의 4종으로 나뉘며[12,13] 이들 세균은 모두 이질균증의 원인균이 된다[14]. 이들 Shigella 종의 유행균종은 선진국의 경우 1920~1930년대에 주로 *S. dysenteriae*에 의한 질병이 유행하던 것이 *Shigella flexneri*로 바뀌었고 현재는 *S. sonnei*가 주원인 균이 되고 있다[15-18]. 우리나라의 경우도 1990년대 이후 *S. sonnei*가 세균성 이질의 주 원인균으로 바뀌어진 것으로 보고되고 있다[19]. 세균성 이질은 오염된 물이나 음식을 통해 옮기는 수인성 전염병으로 Shigella 균속은 단 10마리만 있어도 병을 옮길 수 있을 정도로 강한 전염력을 가진 균으로 국내에서도 집단적으로 발생하는 설사질환의 주원인균으로 분리, 동정되고 있다. 우리나라에서 이질균은 10세 이하와 60세이상에서, 남자보다 여자가 많이 감염된다고 알려져 있어[11] 본 실험에서 나타난 분포와 비슷한 양상을 나타내었다. 최근에 발병된 세균성 이질 환자수는 1996년에 96명, 1997년 11명 수준이었으나 1998년에는 905명, 1999년 1,781명으로 크게 급등하기 시작해 2000년대에는 2,497명으로 지난해에 비해 1.4배, 1997년에 비해 227배 증가하여 사회적인 문제로 대두되기 시작하였다. 1998년부터 학교급식이 초·중·고교로 확대 실시되면서 세균성 이질이 전국적으로 확산, 이질환자가 급증하기 시작하였으며, 최근 세균성 이질의 발생 추이를 보면 초기에 보였던 학교급식 과정에서의 감염경로를 벗어나 지역사회로 급속히 확산되는 추세를 보이고 있어 문제의 심각성을 더해 주고 있다. 최근의 이상고온으로 이질균이 증식하기에 최적조건이 만들어 졌고, 보균자들의 비위생적인 생활습관이 최근 이질확산의 원인이 되고 있으며, 또한 항생제가 과용 혹은 남용되는 의료제도상의 문제점으로 인해 항생제에 내성을 가지는 새로운 변종들이 출현하고 있고[20], 또 내성균이 다약제에 내성화 되고 있어[21-24] 치료에 많은 문제점을 일으키고 있으며[25,26], 이러한 세균들에 사용할 새로운 항생제의 개발이 어려운 실정에 있어[5] 범세계적으로 보건학적인 과제로 남아 있다. 본 실험에서도 항생제 내성을 조사한 결과 Tr(Trimethoprim- sulfamethoxazol), Ap(Ampicillin), Cp(Cephalothin), Pi(Piperacillin)에 대해서 내성을 보이는 균이 나타났으며, 이는 국립보건원이 1998년에 발생한 세균성 이질환자 290명을 대상으로 항균제 내성을 검사한 결과 16개의 항생제 가운데 Ampicillin등 7개의 항생제에 대해 내성을 나타내었다고 보고한 결과와 유사하였다. 이러한 질환을 퇴치하기 위한 백신의 개발 방법에는 불활화 균체를 이용하는 방법, 독성단백질로부터 항원성에 관여하는 부위만을 분리 후 사용하는 방법, 영양요구주를 이용하여 면역원성을 유도하는 방법[7-10] 등이 있으며 이러한 백신개발을 위한 연구는 1950년 약독경구용 생백신 개발[11]이후 활발히 진행되고 있으나, 이들 질환의 원인균인 Shigella균에 대한 연구는 아직까지 매우 미미한 실정이다.

본 실험 결과 선발균주 모두 pH4와 pH9인 조건에서는 성장이 억제되었고, pH6과 pH8 조건인 약산과 약알칼리에서 성장이 양호하였는데, 보편적인 식품의 pH가 6~8의 범위라는 것을 고려할 때 만약 식품에 Shigella 균이 오염되었을 경우 급속히 성장할 가능성이 있어 식품의 보존에 세심한 주의가 필요할 것으로 판단되었다. 또한 분리한 *S. sonnei*는 10°C에서 성장이 가능하였으나 4°C에서는 뚜렷하게 성장이 억제되었으므로 4°C이하에서 보관하는 것이 안전하며, 선발된 5균주는 NaCl 6%의 농도에서도 균의 성장이 이루어져 염농도가 높은 식품에서도 생존, 성장 할 가능성이 있을 것으로 판단되었다. 그러므로 젓갈식품 등 비교적 염농도가 높은 식품도 하절기에 상온에 보관할 경우 Shigella의 성장이 가능하여 Shigellosis의 원인식품이 될 수 있으므로 반드시 저온에 저장하여야 예방할 수 있을 것으로 판단되었다. *S. sonnei*는 70°C에서 5분간 열처리에 의해 사멸되므로, 식품의 내부온도가 70°C이상을 유지하도록 충분히 가열처리 후 식품을 섭취하는 것이 Shigella 균의 오염으로부터 발생하는 이질균증을 예방할 수 있으리라 판단되었다.

국문요약

장감염성 설사환자의 가검물로부터 분리된 30균는 모두 *Shigella sonnei*로 동정되었다. 이들 균주의 항생제 내성을 조사한 결과 30균주 중 27균주가 Tr(Trimethoprim- sulfamethoxazol)에 내성을 보였고, 이들 중 SG-48균주는 Ap(Ampicillin), Cp(Cephalothin), Pi(Piperacillin)에 대해서도 내성을 보인 반면, 나머지 3균주는 모든 항생제에 감수성을 나타내었다. 분리된 30균주 중 4균주를 선발하여 성장 검사를 실시한 결과 선발된 *S. sonnei*는 pH 4와 pH 9의 조건에서는 모두 성장이 저해되었으며, NaCl 9%첨가구의 경우 4균주의 성장이 저해되었으나 SG-73균주는 배양 24시간 이후부터 성장하였다. 선발된 S. sonnei를 4℃에서 배양한 경우 모든 균의 성장이 저해되었으나, 10°C에서 배

양한 경우 배양 5일 이후부터 성장하였으며 영양결핍환경에서는 배양 15일까지 높은 균수를 유지하였다. 선발된 *S. sonnei*를 60°C에서 30분간 가열처리 한 경우 4~5 log cycle 감소하였으며, 70°C에서 5분 가열처리에 의해서는 검출되지 않았다.

참고문헌

1. Salyers, A.A. and Whitt, D.D.: Bacterial pathogenesis; A molecular approach. *ASM Press, Washigton D.C* (1994).
2. Sansonetti, P.J., Kopecko D.J. and Formal, S.B.: *Shigella sonnei* plasmid; Evidence that a large plasmid is mecessary for virulence. *Infect Immun*, **34**, 75-83 (1981).
3. Alfred, S.E. and Harray, A.F.: Bacterial infection of human. *Plenum Medical*, 487- 505 (1982).
4. Wolfgang, K.J., Hilda, P.W., Bernard, A. and Catherin, M.W.: Zinsseer Microbiology, 9th edition. *Appleton Century Crofts*, 473-475 (1988).
5. Lee, K.U., Ju, Y.R., Park, Y.M.A., Lee, K.J., Lee, Y.J., Kim, C.K., Hong, S.G., Park, Y.C., Hwang, S.Y., Lim, Y.J. and Kim, Y.C.: Construction of ailelic exchanged mutants for a gene replacement of *Shigella sonnei*. *J. Korea. Soc. Nicrobiol.*, **31**, 35-43 (1996).
6. Blaser, M.J., Pollard, R.A. and Feldman, R.A.: Shgella infection in the united states 1974-1980. *J. Infect. Dis*, **147**, 771-775 (1983).
7. Lindberg, A.A. and Tibor P.: Strategies for development of potential candidate Shgella vactines. *Vaccine*,1. **11**, 168-178 (1993).
8. Chatield, S.N., fairweather N, Charles, I., Pickard, D., Levine, M., Hone, D., Posada, M., Strugnell, R.A. and Dougan, G. : Construction of a genetically defined *Salmonella typhi* Ty2 aroA, aroC mutant for the engineering a candidate oral typhoid tetanus vaccine. *Vaccine*, **10**, 53-60 (1992).
9. Park, Y.C., Hwang, S.Y., Shin, H.J., Lee, K.J., Ju, Y.R., Bae, Y.S. and Kim, Y.C.: Construction of genetically defined *aroA* deletion mutants of *Shigella sonnei* KNIH104S. *J. Korean Soc. Microbiol*, **33**, 373-380 (1998).
10. Karnell, A., Stocker, B.A.D., Katakura, S. Sweiha, H., Reinholt, F.P., Cam. P.D., Trach, D. and Lindberg A. A.: An anxotrophic live oral *Shigella flexneri* vaccine; Development and testing. *Rev Infec Dis*, **13**, 357-361 (1991).
11. 정태화, 이연태, 이명원, 이복원, 김기상: 한국에서 분리된 장내세균의 병원적 역할에 관한 연구. 대한미생물학회지, **14**, 17-25 (1979).
12. 유태종, 홍재훈, 김염배, 이호, 김영애, 황한준, 소명환, 이효구: 최신식품미생물학. 문운당, 243-245 (1996).
13. 이용욱, 박석기: 식품위생미생물시험법. 신광출판사, 260-266 (1997).
14. Oh, H.K., Lee, N.G., Bae, Y.S., Lee, K.J., Ju, Y.R., Kim, Y.C. and Lim, J.Y.: Cloning of the form I-antigen genes from *Shigella sonnei* KNIH104. *J. Korean. Soc. Microbiol*, **32**, 161-166 (1997).
15. Litwin C.M., Storm, A.L., Chipowsky. S and Ryan K. J.: Molecular epidemiology of Shigella infections; plasmid prafiles, serotype correlation, and restriction edonuclease analysis. *J. Clin. Microbiol*, **29**, 104-106 (1991).
16. Dacis, H., Taylor, J.P., Perdue, J.N., Stelma, G.N.Jr., Humphreys, J.M., Rowntre, R. 3nd. and Greene, K.D.: A shigellosis autbreak traced to commercially distributed shredded lettuce. *Am J Epidemiol*, **128**, 1312-1321 (1988).
17. Litwin, C.M., Ryan K.J., Chipowsky, S., Storm, A. and Cormbie, S.M.: Molecular epidemiology of *Shigella sonnei* in pima county, Arizona. *J Infect Dis*, **131**, 797-800 (1990).
18. Tacket, C.O and Cohen, M.L.: Shigellosis in day care centers; Use of plasmid analysis to assess control measures. *Pediatr Infect Dis*, **2**, 127-130 (1983).
19. 김호훈, 이명원, 신영학, 유천권, 김동술, 조수열, 김동진: 위장관감염 세균성 병원체에 대한 역학적 연구; 이질병원체에 관한 연구. 국립보건원보, **30**, 3-8 (1993).
20. 박승함: 1979년에 분리된 병원성 세균의 항균제에 대한 감수성. 대한의학협회지, **23**, 605-610 (1980).
21. 설성용: Salmonella 및 Shigella의 항균제 내성의 추이. 경북의대잡지, **12**, 245-249 (1980).
22 조동택: 대구지방에서 분리한 Salmonella의 균형 및 항균제 내성(1973~1980). 경북의대잡지, **21**, 522-525 (1980).
23. 이연태, 박경란: 대장균 및 이질균의 전달성, R-plasmid에 관한 연구. 감염학회지, **15**, 77-88 (1983).
24. 홍성노, 이연태: Shiglla 균속의 항균제 내성에 관한 연구. 대한임상병리사회지, **18**, 102-107 (1986).
25. Yum, J.H. and Ryeom, K.: Antimicrobial resistance pattern and ribotyping of *Shigella sonnei* isolated in korea. *J. Korean soc. Microbiol*, **33**, 331-342 (1998).
26. Hardy, K.: Bacterial plasmid, Thomas Nelson and Sons LTD, Hong Kong, 50-74 (1981).
26. Hardy, K. : Bacterial plasmid, Thomas Nelson and Sons LTD, Hong Kong, 50-74 (1981).