

이질균의 항균제 내성과 균간전달

Antimicrobial Resistance of *Shigella* and its Transferability

서울대학교 의과대학 미생물학 교실 및

서울대학교 병원 임상검사부*

이광호 · 차창룡 · 석종성*

서 론

이질균은 1898~1901년 사이 일본의 Shiga, 필리핀에서의 Flexner, 독일에서의 Kruse등에 의하여(Wilson, 1975a) 설사의 원인균으로 판명된 이래 이균의 역학, 생화학적 성상 및 혈청형, 그리고 숙주와의 관계에서 감염 성립에 관계되는 요인들에 관하여 많은 연구가 있었다.

현재에도 전세계적으로 설사의 주요 원인균으로 지목되고 있으며(WHO, 1980) 변함없이 관심의 대상이 되고 있는 이유는 첫째, 아주 적은 세균수(200마리 정도)로도 감염을 일으킬 수 있는 이 세균의 서식처는 사람의 장관내로서(Davis, 1980; Joklick, 1980) 대변을 통하여 전파된다.

그런 까닭에 위생 환경이 좋지 못한 후진국 사회와 전쟁, 기근등, 밀집된 주거 환경에서 창궐할 수 있는 질환이기는 하지만(Wilson, 1975a) 우리나라에는 물론이고 선진 구미 사회에서도 없어지지 않는 질환임을 볼 때, 이 세균은 상당 기간 우리 인간과 같이 지구상에서 공존할 균임에 틀림이 없기 때문이다.

둘째, 정상 성인에서는 감염이 있더라도 대부분, 적극적인 치료 없이도, 일주일 이내에 저절로 낫는 설사와 불편을 줄 정도에 그치는 가벼운 질환이기는 하다.

그러나 노동력의 감소는 무시 할 수 없으며 숙주가 5세이하의 어린이이나 노약자 및 선행하는 질환을 가진 사람일 경우, 그리고 감염세균의 혈청형에 따라서는 적극적인 치료가 요구되는(Carpenter, 1979), 공중보건학상의 잠재적 위험이 되고 있는, 질환이기 때문이다.

세번째, 이 질환에 대한 여러 대책 중, 위생환경을 개선하여 얻은 예방의학적 성과를 제외하면, 그동안

실행해 본 예방접종법 등은 신통한 결과를 가져다 주지 못했고 여러 종류의 항균제에 의한 치료 및 예방법에서도 많은 문제점이 지적되어 왔다(Watanabe, 1963; Mitsuhashi, 1969; Weinstein, 1980; 朴·全, 1977; 吳·全, 1977; 朴·全, 1979; 全·薛, 1979; 鄭等, 1979; 1980; 박, 1981).

본 연구는 이 세번째의 이유에 관심을 두고 이질균의 항균제 다제내성이 갖고 있는 현실적 심각성의 일면을 알아 보고자 하였으며 이에 얻은 결과를 보고 한다.

실험 재료 및 방법

1. 대상 이질균

조사 대상인 이질균은 1981년에 서울대학병원과 연세의료원 임상검사과에서 설사환자의 대변에서 분리·동정한 총 114균주를 분양받아 사용하였고 그 혈청형은 표 1과 같다.

2. 항균제감수성 측정

감수성 측정에 사용한 항균제수는 총 12종으로서 그 중 ampicillin(Ap, Pfizer 2F031-33EA), tetracycline (Tc, Pfizer 2K030-71EA), streptomycin (Sm, Pfizer 3C080-41E), chloramphenicol (Cm, 종근당 CAF-

Table 1. Serological groups of *Shigella* strains submitted for this study

Center of isolation	Serological Groups				Total No. of strains
	A	B	C	D	
SNUH	1	56	1	2	60
YSMC	0	40	1	13	54
Total	1	96	2	15	114

* 이 논문은 1981년도 문교부 학술 연구조성비와 1982년도 서울대학교 병원 임상연구비의 보조로 이루어졌다.

SNUH: Seoul National University Hospital
YSMC: YonSei Medical Center

81231), cefoperazone (Cf, Pfizer), nalidixic acid (Na, 수도약품), kanamycin (Km, 동아제약), rifampicin (Rf, 유한양행), oxolinic acid (Ox, 제일약품)는 표준 분말을 적당한 용액에 녹여 2,560mcg/ml이 되도록 하였다.

Sulfamerazine (Sa, 대원제약)은 5,120mcg/ml, co-trimoxazole (Co)은 trimethoprin(종근당)과 sulfamethoxazole(종근당 SMX-81047)을 1:20의 비율로 섞어 두 제제 합이 25,600mcg/ml이 되도록 하았다.

모든 항균제용액은 감수성 측정용 배지제작 때마다 만들어 사용하였다.

항균제 감수성 측정은 Müller-Hinton (Difco)배지에서 한침평판화식법으로 최저발육저지농도를 측정하였다.

배지에 들어간 항균제 농도는 최고 256mcg/ml부터 0.25mcg/ml까지 (sulfamerazine은 512mcg/ml부터 0.5 mcg/ml까지였으며, co-trimoxazole은 2,560mcg/ml부터 2.5mcg/ml까지) 두배씩 회색한 범위였고 일단 만든 배지는 섭씨 4°C에 보관하여 제조 2일이내에 모두 사용하였다.

항균제 감수성을 측정할 균주는 Brain-Heart Infusion Broth (Difco)에서 20시간색 세번 세대배양한 다음, 지름 5mm의 백금이로 한 방울씩 따서 0.3ml의 생리식염수가 들어있는 Steer씨 접종기의 구멍에 풀어서 한꺼번에 32균주씩 심는 방법을 사용하였다.

그 후 37°C에서 24시간 배양한 다음 균발육이 완전히 억제된 배지의 항균제농도중 최소농도를 최저발육저지농도(MIC)로 정하였고 0.25mcg/ml 농도에서 자라지 않을 경우(Sa는 0.5, Co는 2.5mcg/ml) 0.25mcg /ml을 최저발육저지농도로 간주하였다.

3. 내성의 균간 전달

이질균으로부터 내성을 옮겨 받은 균주로 사용한 *E. coli* ML1410 Na^rRf^r과 RG 176 Na^r은 경북의대 미생물학 교실에서 분양받았으며 내성전달실험은 대체적으로 Seol (1976)의 방법을 따라 다음과 같이 수행하였다.

총 114주의 이질균과 *E. coli* ML1410 Na^rRf^r을 각각 37°C에서 4시간 동안 BHI에 진탕배양한 다음 이질균 배양액 1ml와 *E. coli* ML1410 Na^rRf^r 배양액 4ml을 같이 섞어 37°C에서 20시간 배양한 다음 10배 회색한 배양액 0.1ml을 선택배지에 펴 심고, 동시에 10배 계단 회색한 배양액에 있는 대장균 접탁 수를 세고 선택배지에서 선 대장균 접탁수와 비교하여 내성전달빈도를 구하였다.

선택배지에서 자란 접탁중 한 평판당 5접탁석을 골라 MacConkey한천 평판에서 대장균임을 확인하고 이균주의 내성 양상을 조사하였다.

이질균에서 내성을 옮겨 받은 대장균을 이질균과 그렇지 않은 대장균으로부터 바로 골라내는 데에 사용한 선택배지는 세종류의 항균제를 포함하게 하였는데 128mcg/ml의 Na와 Rf, 그리고 Ap(128mcg/ml), Tc (16mcg/ml), Cm(32mcg/ml), Sm(32mcg/ml), Sa (128mcg/ml), Co(64mcg/ml)의 6종 제제의 항균제 중 어느 하나를 포함한 배지로서 이 배지에서는 *E. coli* ML1410 Na^rRf^r나 이질균은 자라지 못하고 이질균으로부터 상기의 여섯 항균제내성중 전부 혹은 일부를 옮겨 받은 *E. coli* ML1410 Na^rRf^r만 자랄 수 있게 한 배지였다.

이상의 6가지 선택배지에서 고른 접탁은 MacConkey 한천평판에서 *E. coli*임을 확인한 후 Ap(128mcg/ml), Tc(32mcg/ml), Cm(32mcg/ml), Sm(32mcg/ml), Sa (128mcg/ml), Co(640mcg/ml)을 포함하는 배지에 심어, 옮겨 받은 내성의 성분을 확인하고 각종 선택배지와 접탁에 따라 전달받은 내성 내용에 차이 또는 유사점이 있는지 비교, 검토하였다.

E. coli ML1410 Na^rRf^r에 내성을 못 옮겨 준 이질균 균주는 *E. coli* RG 176 Na^r을 써서 내성전달 실험을 하였다. 그 방법은 *E. coli* ML1410 Na^rRf^r의 경우와 같고 선택배지에 Rf만 넣지 않고 사용한 점만이 달랐다.

실험 성적

1. 이질균의 항균제감수성

12종 항균제에 대한 총 114균주의 이질균이 보인 최저발육저지 농도의 분포에 따른 생존균주율은 그림 1과 같다.

전체 균주중 내성균주로 볼 수 있는 비율은 Ap에 대해서는 83.3% ($\geq 32\text{mcg/ml}$)가, Tc에 대해서는 94.7% ($\geq 12\text{mcg/ml}$)가, Cm에 대해서는 96.5% ($\geq 25\text{mcg/ml}$)가, Sm에 대해서는 100% ($\geq 15\text{mcg/ml}$)가, Sa에 대해서는 94.7% ($\geq 350\text{mcg/ml}$)가, Co에 대해서는 88.4% ($\geq 200\text{mcg/ml}$)가 내성균주이며 따라서 본 실험에 사용된 이질균주는 이들 여섯 항균제에 대하여는 고도의 내성을 이미 획득하고 있음을 알게 되었다.

이에 비하여 Gm에 대하여는 9.6% ($\geq 6\text{mcg/ml}$)가, Rf에 대하여는 5.8% ($\geq 25\text{mcg/ml}$)가, Ox에 대하여는 7.0% ($\geq 16\text{mcg/ml}$)가, Cf에 대하여는 4.4% ($\geq 32\text{mcg/ml}$) 정도가 내성균주로서 이들 4종 항균제에 대하여

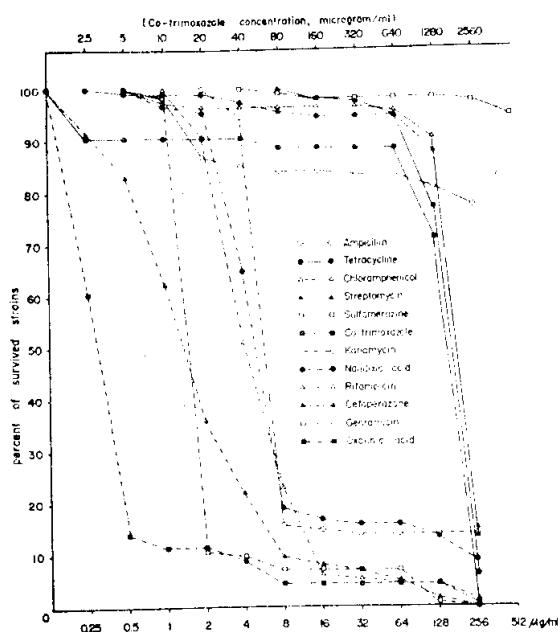


Fig. 1. Antimicrobial susceptibility of 114 *Shigella* strains by Minimal Inhibitory Concentration (MIC) method.

는 대부분이 감수성균주였다.

이 두 가지 유형의 최저발육저지농도분포 중간 위치에 있는 항균제로는 Km(14.9%; $\geq 25\text{mcg/ml}$)과 Na(16.7%; $\geq 32\text{mcg/ml}$)이 있었다.

이질균이 고도 내성을 띤 Ap, Tc, Cm, Sm, Sa와 Co의 여섯 항균제를 중심으로 이들에 대한 다제내성의 정도를 균주별로 정리하여 보면 (표 2), 총 114 균주를 아홉 가지 유형으로 나눌 수 있었다.

Ap, Tc, Cm, Sm, Sa, Co등 여섯 항균제 모두에 내성이 균주가 가장 많아 92균주(I형; 80.7%), Tc, Cm, Sm, Sa, Co의 다섯 항균제에 내성이 균주가 9주(II형; 7.9%), Ap, Tc, Cm, Sm, Sa의 다섯 항균제에 내성이 균주가 4주(III형; 3.5%), 이들 여섯 항균제중 네 항균제이하에만 내성이 균주가 총 8주(IV-VII형; 7.0%)였는데 그 다제내성의 양상은 4주가 Tc, Cm, Sm, Sa의 다제내성(V형)이었고, Ap, Tc, Sm, Sa(V형)다제내성이 1주(0.9%), Tc, Cm, Sa, Co(V형) 다제내성이 1주(0.9%), Tc, Sm, Sa, Co(VI형) 다제내성이 1주(0.9%), Sm, Sa(VII형)의 이제내성이 1주(0.9%)였다.

그리고 여섯 항균제의 어느 것에도 감수성인(VIII형)균주는 1주(0.9%)뿐이었는데 이 1주는 표 1의 이질균혈청형 A형이었다.

2. 대장균으로 옮겨간 내성양상

그림 1에서 고도의 다제내성을 보인 Ap, Tc, Cm, Sm,

Sa, Co의 여섯 항균제에 대한 내성이 대장균으로 이동하여 가는지 여부와 그 양상을 살펴 보았다.

E. coli ML1410 Na^rR^f에 이질균이 내성을 전달한 것은 86균주(전체의 76.8%)였고 내성을 못 옮겨준 28균주중에서 감수성균주 1주와 Na내성인 균주 4주를 제외한 23균주를, *E. coli* RG176 Na^r를 써서, 내성의 전달을 조사한 바 23균주중 11균주가 내성을 옮겨 준 것을 확인하였다.

따라서 *E. coli* ML1410 Na^rR^f과 RG176 Na^r을 이용하여 전달성 다제내성 성격을 갖고 있는 것으로 판명된 이질균은 108균주중(감수성균주 1주와 Na내성균주 4주 제외) 97주로서 89.8%였다.

이 97주의 이질균이 대장균으로 넘겨준 내성과 이질균이 갖고 있던 내성을 비교하여 정리한 결과는 표 2와 같다.

여섯 항균제에 관한 내성내용이 아무런 변화없이 그대로 대장균으로 넘어온 경우(Complete)는 92주의 이질균으로부터 였다(총 이질균 114균주중 80.7%).

이 경우 Ap, Tc, Cm, Sm, Sa, Co의 여섯 항균제중 내성을 옮겨 줄 이질균이 갖고 있는 내성에 해당하는 항균제중의 어느 항균제를 선택항균제로 써서 내성성격을 옮겨 받은 대장균을 고르더라도 그리고 같은 선택항균제조건 하에서 고른 접락사이에 관계없이 전달된 내성 내용은 일정하였다.

그러나 5균주의 이질균이 대장균으로 넘겨준 다제내성은 원래 이질균이 갖고 있던 내성내용과는 차이가 있었다(Unstable, 총 이질균 114주중 4.4%; 전달성내성중 5.2%).

이 중 4균주의 이질균이 갖고 있는 내성은 Ap, Tc, Cm, Sm, Sa, Co(I형)의 6제내성이나 대장균에 옮아간 내성내용은 선택배지에서 대장균을 고를 때 사용한 항균제가 Ap, Tc, Cm, Sm, Sa, Co의 여섯 항균제중 어느 항균제를 썼는가에 따라, 그리고 같은 항균제를 써서 고른 대장균 접락이라도 고른 접락에 따라 내성의 내용에 차이가 있었다.

원래의 Ap, Tc, Cm, Sm, Sa, Co의 6제내성이거나 Tc, Cm, Sm, Sa, Co 혹은 Ap, Tc, Cm, Sm, Sa 혹은 Ap, Tc, Sm, Sa, Co의 5제내성이거나 Tc, Cm, Sm, Sa의 4제내성중의 하나로서 이는 내성이 옮아갈 때 원래 이질균의 내성성격중 하나 혹은 둘의 항균제 내성성격이 소실되는 불안정성 전달 형태라 하겠다.

나머지 1주의 이질균이 보여준 불안정성 전달형태는 이질균 내성이 Tc, Cm, Sm, Sa, Co(I형)의 5제내성이었으며 대장균을 고를 때 쓴 항균제가 Co인 때는 원래의 내성이 그대로 대장균에 나타났으나 Tc, Cm, Sm,

Table 2. Resistance transfer patterns of 114 strains of *Shigella* to *Escherichia coli* ML 1410 Na^rRf^r or RG 176 Na^r

Type of drug resistance patterns of donor <i>Shigella</i> strains	Total No. of <i>Shigella</i> strains (%)	Complete** (%)	Patterns of transfer to <i>E. coli</i>		
			Unstable (%)	Nontransferable (%)	Untestable**** (%)
I *	92(80.7)	78(84.8)	***4(4.3)	7(6.1)	3(3.3)
II	9(7.9)	6(66.7)	****1(11.1)	2(22.2)	0
III	4(3.5)	3(75.0)	0	0	1(25.0)
IV	4(3.5)	4(100)	0	0	0
V	1(0.9)	1(100)	0	0	0
VI	1(0.9)	0	0	1(100)	0
VII	1(0.9)	0	0	1(100)	0
VIII	1(0.9)	0	0	1(100)	0
IX	1(0.9)	0	0	0	1(100)
Total(%)	114(100)	92(80.7)	5(4.4)	12(10.5)	5(4.4)

* I type resistance: Ap, Tc, Cm, Sm, Sa, Co

V type resistance: Ap, Tc, Sm, Sa

II type resistance: Tc, Cm, Sm, Sa, Co

VI type resistance: Tc, Sm, Sa, Co

III type resistance; Ap, Tc, Cm, Sm, Sa

VII type resistance: Sm, Sa

IV type resistance: Tc, Cm, Sm, Sa

VIII type resistance: Sensitive to the 6 drugs

V type resistance: Tc, Cm, Sa, Co

** Complete transfer means transfer of all drug resistance markers of donor strains to the recipient *E. coli*.*** Marker of donor strains was Group I resistance, while the transferred pattern of marker in *E. coli* was either one of Ap, Tc, Cm, Sm, Sa, Co or Tc, Cm, Sm, Sa, Co or Ap, Tc, Cm, Sm, Sa or Ap, Tc, Sm, Sa, Co or Tc, Cm, Sa depending upon the condition of selection.**** Marker of the donor strains was Group II resistance, while the transferred patterns of marker in *E. coli* was either one of Tc, Cm, Sm, Sa, Co or Tc, Cm, Sa, Co.

***** Untestable due to resistance of donor strains to nalidixic acid or nalidixic acid/rifampicin or due to sensitivity to all the 6 drugs.

Table 3. Frequency of resistance transfer from *Shigella* strains to *E. coli* ML 1410 Na^rRf^r or RG 176Na^r

Frequency	No. of strains (%)
1×10 ⁻² –1×10 ⁻³	72(74.2)
1×10 ⁻³ –1×10 ⁻⁴	10(10.3)
1×10 ⁻⁴ –5×10 ⁻⁵	10(10.3)
5×10 ⁻⁴ –1×10 ⁻⁵	3(3.1)
1×10 ⁻⁵ –1×10 ⁻⁶	2(2.1)
Total	97(100)

Sa종 하나의 항균제로서 고른 대장균은 Tc, Cm, Sm, Sa의 4제내성으로 나타나 Co에 대한 내성이 도중에 소실되어 버린 경우였다.

내성을 전달 못하는 이질균은 12주 (10.5%)가 있었다.

이를 균주가 치난 내성양상을 보면 Ap, Tc, Cm, Sa, Co (I형)의 6제 내성균주가 7주, Tc, Cm, Sm, Sa, Co (II형)의 5제내성균주가 2주 있고 4제이하의 다제내성형 (IV~VII형)을 띠었던 균주중에는 3주가 있었다.

3. 내성전달 빈도

이질균과 대장균을 같이 섞고 20시간 배양 한 후 배양액 중의 전체 대장균집락수와 이질균으로부터 내성을 옮겨 받아 선택배지에서 자라난 대장균집락수를 세어 비교하여 이질균주가 대장균을 내성화시키는 효율을 추정하여 본 결과는 표 3과 같다.

대부분 이질균주가 10⁻³ 이상의 빈도로 대장균을 내성균으로 변화시키는 높은 효율을 보였고 10⁻⁶정도의 낮은 효율의 내성전달도 2예에서 볼 수 있었다.

고 안

특정 생명체가 특정 상황하에서 죽어가는 과정을

통계학적으로는 반 로그 눈금지(semilogarithmic paper) 상에서 sigmoid곡선을 나타낸다(Wilson, 1975b).

한 항균제분자와 세균세포간의 상호작용에 근거하여 그 결과로 표시되는 세균의 항균제에 대한 감수성 및 특이활성을 항균제의 최저발육저지농도로서 정량화할 수 있다.

한 세균종의 균주들이, 강력한 항균제를 처음 만날 때, 항균제의 최저발육저지농도는 일정한 항균제 농도의 값을 갖는 게 아니라, 그림 1에서 볼 수 있는 oxolinic acid, cefoperazone과 gentamicin의 분포와 같이 sigmoid 곡선의 분포를 갖는 것으로 보인다.

이런 분포에서 알 수 있는 것은 탁월한 항균제가 도입될 당시 내성을 가진 균주가 소수이기는 하지만 이미 존재하고 있다는 사실이다.

이런 소수의 내성균주가, 다양한 항균제 투여, 이동성 유전자 현상에 편승, 그리고 교통수단의 발달에 의한 인간의 활동 범위가 확대되어 가는 혼성동에 의하여 특정세균집단내에서 감수성 균주를 제치고 주종 세균으로 등장하여(장과이, 1980; Chang et al., 1980) 가면서 그 최저 발육저지농도의 분포는 그림 1의 kanamycin과 nalidixic acid의 중간 형태를 거쳐 co-trimoxazole, tetracycline, streptomycin, chloramphenicol, ampicillin, sulfamerazine (sulfadiazine)의 분포곡선으로 변해 가면서 특정 세균종은 우리가 애써서 개발한 항균제를 무용지물로 만들어 가는 것으로 보인다.

실험에 사용한 이상의 여섯 항균제에 대한 고도 다제내성이 대부분(80.7%) 통제로 대장균으로 넘어가는 전달성 plasmid에 기인하였다.

그리고 4.4%에 해당했던 불안정성 내성전달은 plasmid의 분자적 해리와 침전과정으로 설명되는 현상이며(장과이, 1980) 이 또한 우리에게 주는 의미에 있어서는 통제로 넘어가는 내성 전달과 다를 바 없는 것이다.

대장균으로 전달을 못한 11% 이질균이 갖고 있던 내성도 plasmid에 기인한 내성이 아니고, 돌연변이에 기인한 내성이란 말할 수는 없다.

왜냐하면 이들 내성이 하나 둘의 항균제에 대한 내성이 아닌 다제내성이라는 점에서 plasmid매개내성일 가능성이 더욱 크며 그럴 경우 내성결정기(resistance determinant)만 지니고 있고 전달인자(transfer factor)를 못 가진 plasmid일 가능성이 높다.

그렇지 않더라도 내성을 넘겨주는 균과 받을 균 사이에는 내성전달과정 중 및 그 이전에 길항(antagonistic) 관계에 관여하는 여러 기전이 있을 수 있기 때문이다.

이런 이유로, 본 실험에서 내성전달이 증명 안 된

11%의 이질균주중 많은 예에서는 plasmid매개내성일 가능성이 높으며, 전달인자를 보유하지 못한 경우라도, 자연환경에서 전달인자를 공급받으면 이미 갖고 있는 내성결정기를 균간에 퍼뜨리고 다른 균으로 변신할 가능성이 있다.

본 실험에 사용된 균주가 우리나라에 현존하면서 문제를 일으키고 있는 이질균의 표본으로 볼 수는 없지만 어림 잡아 89%의 전달성 고도 다제내성이 확인된 사실과 비전달성 다제내성이 plasmid에 기인할 높은 가능성까지 고려해 보면 우리나라 이질균의 항균제 내성문제는 대부분 plasmid매개내성에 기인한다고 결론지을 수가 있겠다.

본 실험에서 고도 다제내성때문에 이제 이질균에 사용하기가 어려워진 여섯 항균제가 모두 한때는 이질균에 대한 특효약으로 쓰여졌던 점을 염두에 두고 이들이 유용하게 쓰일 수 있었던 수명을 계산해 봄으로서 앞으로 개발되어 사용할 항균제에 대하여 우리가 가져야 할 자세를 더듬어 볼 수도 있겠다.

1935년 소개된 sulfonamide제통의 항균제가 초기에는 이질균에도 탁월한 항균효과를 보였으나 1942년에는 내성균이 처음 발견되었고 1949년에는 그 치료효과를 의심할 정도로 내성균이 증가하였다 한다(Wilson, 1975a), 따라서 sulfonamide를 치료제로 사용할 수 있었던 기간은 15년 정도에 지나지 못했다고 하겠다.

1947년에는 streptomycin(1944년 발견)의 경구적 사용이 치료법으로 도입되었고, 1950년에는 chloramphenicol(1947년 발견), 1953년에는 tetracycline(1948년 발견), 1968년에는 ampicillin(1960년 발견)등이 치료제로 등장하였고 co-trimoxazole(1961년 발견)도 60년 대말에 등장하였다(Wilson, 1975a, Bowman, et al., 1980; Gilman, et al., 1980).

우리나라에는 이들 항균제가 본격적으로 소개된 것은 조금씩 늦다.

Streptomycin과 tetracycline은 1956년부터(25년전), ampicillin과 co-trimoxazole은 1968년(13년전)부터 수입되어(Pfizer Korea, 개인통신) 우리나라의 세균에 도태압력을 가하기 시작하였다.

따라서 이런 약제가 치료제로서 효능을 잃게 되기까지는(Ryu & Kim, 1972, 1973, 1974; Chun & Seol, 1978;朴과全, 1979; Moon, 1980; 박, 1981; 朴과全, 1977; 吳과全, 1977; 全과薛, 1979; 정등, 1979, 1980) 약 10년 정도의 사용으로 충분했다는 것을 알 수 있겠다.

Streptomycin, tetracycline, chloramphenicol, sulfamerazine, ampicillin과 co-trimoxazole의 여섯 항균제

가 oxolinic acid, gentamicin, rifampicin, kanamycin, nalidixic acid, cefoperazone에 비교하여 높은 고도 다제내성의 대상이 되어 있는 이유는 그동안 여러 학자들의 지적을 받아온 것으로서 이를 약제가 비교적 제약없이 쉽게 우리의 세균종에 접근할 수 있었다는 점이다.

지난 약 35년간 소개된 약 3,000여종의 항균제는 감염성 질환에 대하여 그 개념과 치료방식 그리고 질병의 양상을 크게 바꾸어 놓았다(Kurylowicz, 1976).

그러나 항균제를 사용하여 질병의 원인세균을 이 치구상에서 완전히 몰아 낼 수 있었던 예는 하나도 없었고 항균제를 사용하여 그 혜택을 좀 더 쉽게, 쉽게, 널리 누리고자 한 나라이 수록(일본, 불란서, 이태리, 스페인 및 기타 후진국들) 증가하는 내성균 때문에 새로운 강력한 항균제의 개발을 요구하여 있고 그리고 계속 개발비를 신진국에 지불해 주지 않을 수 없었던 형편이었다.

그러나 새로 개발되고 있는 항균제의 수는 과거 개발속도에 비하면 점차 줄어가고 있다(Kurylowicz, 1976)고 한다.

따라서 항균제 개발에만 의존하여 내성균 문제를 해결코자 하는 방법도 전세계적 수준에서는 그 전망이 밝다고 말할 수는 없다.

치료 의학에서는 가장 중요한 수단의 하나인 항균제를 좀 더 쉽게, 쉽게, 그리고 널리 이용하여 국민건강 수준을 높이고 유자코자 하면 방법외에 만 도리가 없었던 우리의 치지에서 일어난 일의 결과이긴 하지만 현재 우리의 내성실태는 우리사회에 존재하는 세균총이 받고 있는 항균제의 도태압력을 한번 더 깊이 생각해 봄야 겠고 아울러 항균제의 효용기간을 늘릴 수 있는 방안을 강구할 때라고 하겠다.

결 론

1981년 서울시내의 두 종합병원에서 설사환자의 내변에서 분리한 이질균 총 114균주의 12종 항균제에 대한 감수성을 측정하고 이질에 특효약으로 사용하여 온 여섯 항균제에 대하여 다제내성이 심하여 치료제로서의 가치가 없음을 확인하였고 이질균이 갖고 있는 이런 내성이 세균간에 이동하는 plasmid에 기인하는 전염성 내성임을 확인하였다.

—ABSTRACT—

Antimicrobial Resistance of *Shigella* and its Transferability

Rhee Kwang Ho, Cha Chang Yong
and Suk Jong Sung*

Departments of Microbiology, College of Medicine,
Seoul National University and Clinical Laboratory
Medicine*, Seoul National University Hospital

Pattern and transferability of antimicrobial resistance were investigated in 114 *Shigella* isolates from diarrheal patients at two large general hospitals in Seoul, Korea.

Resistance to 6 antimicrobial drugs which have been widely used in Korea was widespread; ampicillin (83.3%), tetracycline (94.7%), chloramphenicol (96.5%), streptomycin (100%), sulfamerazine (94.7%), co-trimoxazole (88.4%).

Only one strain was susceptible to any of the above 6 drugs and the remaining strains (99%) were resistant to more than one of the above 6 drugs.

Among the various kinds of the multiple resistance, the most predominant pattern was sextuple resistance to all of the above 6 drugs (80.7% of all the isolates).

Majority (89%) of the various kinds of multiple resistance to the 6 drugs was demonstrated transferable to *E. coli*, indicating that transferable R plasmids are operating the most important mechanism in the emergence of antimicrobial resistance in *Shigella* in Korea.

Resistance to gentamicin (9.6%), rifampicin (5.8%), oxolinic acid (7.0%), cefoperazone (4.4%) which have not been available in a nationwide aspect of Korea was not common.

From the distributions of MIC's to 12 antimicrobial drugs, it is suggested that resistance to kanamycin and nalidixic acid is emerging in the *Shigella*.

REFERENCES

Bowman, W.G. and Rand, N.J.: *Chemotherapy of bacterial and related infection in "Textbook of*

- Pharmacology*" 2nd., pub. Blackwell Scientific Publications. p. 34:17, 1980.
- Carpenter, C.C.J.: *Shigellosis in Cecil Textbook of Medicine*, 15th ed. Beeson, P.B. et al., pub. W.B. Saunders co. p. 457-460, 1979.
- 장우현, 이광호: 항균제 내성기전. 서울醫大學術誌, 21(4):315-334, 1980.
- Chang, W.H., Rhee, K.H., Shin, H.S., Kim I.S. and Lim, J.K.: Comparison of antimicrobial susceptibility between isolates from doctorless areas and from hospitals. *Curr. Chemother. Infect. Dis. (Am. Soc. Microbiol.)*, 1:197-199, 1980.
- Chun, D.K. and Seol S.Y.: Drug Resistance and R plasmids of *Salmonella* in Korea. *Trop. Med.*, 20 (2):123-129, 1978.
- 全叢基, 薛盛用: 痢疾菌 및 살모넬라의 藥劑耐性, 耐性化防止 및 除去. 大韓微生物學會誌, 14(1):27-37, 1979.
- 정윤섭, 이삼열, 유영해: *Shigella* 1978~80년 분리주의 *Ampicillin* 및 *Co-trimoxazole* 감수성. 大韓微生物學會誌, 16(1):33-38, 1980.
- 정윤섭, 송경순, 이귀녕, 이삼열: 최근 5년간 분리된 *enteropathogenic bacteria*. 大韓微生物學會誌, 14(1): 17-25, 1979.
- Davis, B.D., Dulbecco, R., Eisen, H.N., Ginsberg, H.S. and Wood, W.B. Jr.: *Shigellae in "Microbiology"* 3rd. pub. Harper and Row. p. 665, 1980.
- Gilman, A.G. Goodman, L.S., Gilman, L.S., Gilman, A., Mayer, S.E. and Mehman, K.L.: *Antimicrobial agents*. In: *Chapter 49 of "Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics"*, 6th ed., MacMillan Pub. Co. p. 1116, 1980.
- Holick, W.K., Willet, H.P. and Amos, B.D.: *Shigella in "Zinsser Microbiology"* 17th ed., Appleton Century Crofts, p. 740, 1980.
- Kurylowicz, W.: *Antibiotics: A critical review*. Polish Medical Publishers. (Warsaw) p. 68, 1976.
- Mitsuhashi, S.: The R factor. *J. Infect. Dis.*, 119: 89-100, 1969.
- Moon, Y.S.: R factor and antibiotic resistance patterns of *Shigella* strains isolated in Republic of Korea. *Kor. Centr. J. Med.*, 38(6):45-49, 1980.
- 吳相琰, 全叢基: 痢疾菌의 抗菌性物質耐性 및 R因子, 대한내과학회 잡지, 20(7):591-596, 1977.
- 朴東春, 全叢基: *Shigella*의 *Ampicillin* 및 *Co-trimoxazole*에 대한 R plasmid의 유래. 慶北醫大雜誌, 20 (2):265-274, 1979.
- 朴在文, 全叢基: 大邱地方의 *Salmonella* 및 *Shigella*菌型의 年次的 推移. 慶北醫大雜誌, 18(2):200-204, 1977.
- 박승함: 최근 20개월간 분리된 이질균의 고찰과 과거 20년간의 항균제에 대한 감수성의 변천. 大韓微生物學會誌, 16(1):1-5, 1981.
- 李光浩, 金翼祥, 申喜燮, 車昌龍, 李承薰, 張友鉉, 林定圭: 無醫村菌株 및 病院菌株의 抗菌劑耐性樣相에 關한 研究. 大韓微生物學會誌, 15(1):19-32, 1980.
- Ryu, Y.H. and Kim, S.H.: A report on the *Shigella* cultures isolated in Korea (1971). *J. Kor. Soc. Microbiol.*, 7(1):9-15, 1972.
- Ryu, Y.H. and Kim, S.H.: A report on the *Shigella* culture isolated in Korea (1972). *J. Kor. Soc. Microbiol.*, 8(1):7-11, 1973.
- Ryu, Y.H. and Kim, S.H.: A report on the *Shigella* culture isolated in Korea (1973). *J. Kor. Soc. Microbiol.*, 9(1):7-11, 1974.
- Seol, S.Y.: Drug resistance and R plasmids of *Escherichia coli* in patients and healthy individuals in Korea. *J. Kor. Soc. Microbiol.*, 12(1):11-18, 1976.
- Watanabe, T.: Infective heredity of multiple resistance in bacteria. *Bacteriol. Rev.* 27:87-115, 1963.
- Weinstein, L.: The impact of antimicrobial agents on the natural history of infectious disease: beneficial, harmful and indifferent effects. *Curr. Chemother. Infect. Dis. (Amer. Soc. Microbiol.)*, 1:xi-xxi, 1980.
- Wilson, G.S. and Miles, A.: Bacillary dysentery. In: *Chapter 68 of Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*. 6th ed., Edward Arnold. p. 2040-2052, 1975a.
- Wilson, G.S. and Miles, A.: The dynamics of disinfection. In: *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*. 6th ed., pub. Edward Arnold, p. 167-180, 1975b.
- World Health Organization: *Diarrheal Disease control programme: Enteric Infections due to Campylobacter, Yersinia, Salmonella and Shigella*, WHO/DDC/EPE/80. 4, 1980.