

환자에서 분리된 *Shigella flexneri* 및 *sonnei*의 병원성 및 항균제 특성

역학조사팀

이강문 · 김성원 · 박석기

Virulent and Antimicrobial Characteristics of *Shigella flexneri* and *sonnei* Isolated from Patients in Seoul

Epidemiology Team

Kang-moon Lee, Seong-won Kim, and Seog-gee Park

Abstract

Thirty three *shigella* species were isolated from diarrhoea patients and identified by biochemical serological methods and pathogenicity by PCR analysis in Seoul during 2000. Of 33 isolates, 22 were *Sh. sonnei* and 11 were *Sh. flexneri*. Among 22 *Sh. sonnei*, 20 were serotype I and 2 were II. Among 11 *Sh. flexneri*, 6 were serotype 2a, 1 5a and 4 untypable. *Shigella spp.* were resistant to streptomycin(100%), tetracycline(93.9%), trimethoprim / sulfamethoxazole(93.9%), ticarcillin(75.8%), ampicillin(75.8%), but resistant to ceftiofloxacin(100%), ciprofloxacin(97%), amikacin(97%), ceftriaxone(97%), ceftiofloxacin(97%). Twenty eight isolates(84.8%) were resistant to all 16 antimicrobial drugs tested and 4 isolates(12.1%) were resistant to 7 drugs. All of *Sh. sonnei* isolated and 4 of *Sh. flexneri* untypable serotype have not found ShET-1B gene by PCR. Serotype II of *Sh. sonnei* were have not found ShET-1B, ShET-2, and *ial* gene. Our results showed that the prevalence of ShET-1B was high in all the *Shigella* species studied and confirm that the ShET-1B is detected only in *Sh. flexneri*.

Key words: *Shigella spp.*, virulent factor, antimicrobial resistance, PCR

서론

슈겔라균은, 복통, 설사, 발열 분변에 혈액, 농 또는 점액을 동반하는 식중독 및 전염병균으로 매우 중요하며 세균성 이질의 원인균으로 알려져 있다¹⁾. 슈겔라균은 전염성이 매우 강하며, 감염량이 매우 적으며, 사람 대 사

람 감염경로를 통하여 직접 전염될 수 있으므로 매우 위험한 병원균이다²⁾.

슈겔라 균종중 *Sh. dysenteriae*(group A)와 *Sh. flexneri*(group B)는 세균성 이질의 원인균으로 잘 알려져 있다³⁾. 그러나 상당수의 환자에서, 수양성 설사는 감염 초기에만 나타나기 때문에 이질인지 아닌지를 구별

하기 힘들며, *Sh. sonnei*와 *Sh. boydii*도 비슷한 증상을 나타낸다. 특히 *Sh. sonnei*와 *Sh. boydii*는 일반적으로 자기 제한적 수양성 실사를 한다^{3,4)}.

슈겔라균과 관련된 여러 가지 병원성 인자들이 있는데 이중 가장 일반적인 것이 장세포 침습성과 전이증식이다. 이 현상은 120~140MDa 크기의 플라스미드가 갖고 있는 invasion 관련 염색체좌(*ial*)와⁵⁾ 플라스미드와 염색체 모두에서 존재하는 invasion plasmid 항원 H(*ipaH*) 유전자에 의해 일어난다⁶⁾.

*Sh. dysenteriae*에 관련된 또 다른 병원인자는 세균에서 분비되는 것이 아니라 세포가 용해되는 동안에만 유리되는 Shiga toxin(*Stx*)라고 불리는 체외독소를 생산하는 능력이다⁷⁾. 완벽한 독성에도 불구하고, *Stx*는 침습성이나 세포 용해에 반드시 필요한 것이 아니며, 슈겔라증에서 *Stx* 역할은 불확실하다.

2종의 새로운 enterotoxin이 *Sh. flexneri* 2a에서 최근 기술되었다. 첫 번째 독소는 set1 염색체 유전자에 기억되어 있어 Shigella enterotoxin 1이라고 불린다. ShET-1의 활성독소는 하나의 A subunit와 여러개의 B subunit로 구성되어 있다⁸⁾. 두 번째 enterotoxin은 Shigella enterotoxin 2라 불리며(ShET-2), sen 유전에 기억되어 있다. 이 유전자는 병원균에서 침습성과 관련이 있는 140MDa 크기의 플라스미드에 위치하고 있다⁹⁾.

이 실험의 주요 목적은 환자에서 분리된 슈겔라균의 혈청학적 특성, 항균제 감수성 및 ShET-1과 ShET-2, *ipaH*, *ial* 및 *Stx* gene의 유무를 확인하는 것이다.

재료 및 방법

1. 시험균주

2000년 당 연구원에 슈겔라균으로 의심되어 확인검사 의뢰된 균주에서 33주가 슈겔라균으로 확인동정되었다. 모두 Selenite broth 및 tetrathionate broth에서 증균배양되었으며, MacConkey agar에서 무색투명하게 자란 균주 중 KIA에서 K/A, urease agar에서 무색, motility medium에서 운동성이 없는 것으로 확인된 균주에 대하여 API 20E에 의한 생화학시험으로 슈겔라균을 확인하였다. 확인된 시험균은 -70℃에 보관하면서 본 시험에 사용하였다.

2. 혈청학적 시험

슈겔라균의 군별 혈청학적 시험은 다음과 같이 하였다. 시험용 슈겔라균을 tryptic soy agar에 도달한 후 37℃에서 24시간 배양한 후 일정한 형태를 지난 균을 선택하여 슬라이드 응집시험을 하였다. 슈겔라균의 군별 항혈청은 국립보건원에서 제조한 슈겔라균 군별 진단 항혈청과 Denka Seiken사의 슈겔라균 군별 진단 항혈청을 사용하였다.

매직펜을 이용하여 슬라이드 글라스에 여러 개의 칸을 그리고, 각 칸에 생리식염수를 한 방울씩 떨어뜨린다. 시험균을 백금루프로 따서, 슬라이드 글라스의 각 칸에 떨어뜨린 생리식염수에 균을 골고루 풀어 균질액을 만든다. 각 칸에 항혈청을 한 방울씩 떨어뜨리고 균액과 골고루 섞는다. 슬라이드 글라스를 앞뒤로 기울여 응집 유무를 관찰한다. 1분 이내에 일어나는 확실한 응집만을 양성으로 판정하며, 1분 이후에 일어나는 응집이나 약한 응집은 음성으로 판정한다. 시험균과 응집하는 다가 항혈청의 이름이 시험균의 혈청군명이 된다. 다가 항혈청의 하나와 응집을 일으켰을 때, 다가 항혈청을 구성하는 단일 항혈청을 사용하여 위와 동일한 방법으로 슬라이드 응집반응을 한다. *Sh. flexneri* 균은, 혈청형은 그룹형 항혈청을 사용하여 결정한다.

3. 항균제에 대한 감수성 시험

슈겔라균의 항균제에 대한 감수성시험은 Kirby-Bauer의 disc diffusion method에 의하여 실시하였다. 항균제 감수성 검사용 디스크는 BBL사의 제품으로 nalidixic acid (NA, 30 μ g), amoxicillin/clavulanic acid (AMC 20/10 μ g), ampicillin (AM, 10 μ g), cephalothin (CF, 30 μ g), chloramphenicol (CM, 30 μ g), Gentamicin (GM, 10 μ g), kanamycin (KM, 30 μ g), streptomycin (SM 10 μ g), tetracycline (TE, 30 μ g), trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT, 1.25/23.75 μ g), amikacin (AN, 30 μ g), ciprofloxacin (CIP, 5 μ g), ampicillin/sulbactam (SAM, 10/10 μ g), ceftriaxone (CRO, 30 μ g), cefoxitin (FOX, 30 μ g), and ticarcillin (TIC, 75 μ g) 등 16종의 항균제에 대하여 조사하였으며, 감수성은 National Commette for Clinical Laboratory Standards(NCCLS)의 기준에 의하여 판정하였다.

4. PCR에 의한 병원독성 시험

쉬겔라균의 병원인자를 확인하기 위하여 PCR방법을 채택하였다. 즉 SH ET-1(A 및 B subunit)를 확인하기 위하여 *set1A*와 *set1B* gene을 PCR법에 의하여 증폭시켜 확인하였다. 또한 *sen*, *ipaH*, *ial* 및 *stx* gene 검출도 PCR법을 사용하였다. PCR의 반응조건은 다음과 같이 하였다. denaturing 95°C 50초, annealing 55°C 1분 30초 및 extension 72°C 2분을 30회 반복하였으며, 최종 extension 72°C에서 7분간 실시하였다. *set1A*, *set1B*, *sen*, *ipaH*, *ial* 및 *stx* gene을 증폭하는데 사용한 primer는 Table 1과 같았으며, Bioneer에서 구입 사용하였다.

결 과

1. 혈청학적 특성

쉬겔라균의 혈청학적 특성은 Table 2와 같다. 즉 *Shigella flexneri*가 11주(33.3%) 분리되었으며, *Sh. sonnei*가 22주(67.7%) 분리되었다. *Sh. flexneri* 11주의 혈청형별 특성은 2a가 6주(54.5%), 5a 1주(9.1%) 및 확인불능주 4주(36.4%)이었다. 한편 *Sh. sonnei* 22주는 I 20주(90.9%) II 2주(9.1%)로 I이 대

부분을 차지하였다.

2. 항생물질 감수성

각 항생물질에 대한 감수성은 Table 3과 같다. *Sh. flexneri* 11주에 대한 항생제 감수성 중 SM은 100% 저항성을 나타내었으며, TIC, TE, STX, AM, CM은 90.9%의 저항성을 나타내었다. CIP, CF, AN, GM, CRO, FOX는 100% 감수성이었으며, NA 90.9%, KM 72.7%, SAM 45.5% 및 AMC 36.4%의 감수성을 나타내었다.

Sh. sonnei 22주의 항생제 감수성은 SM 100%, TE 및 STX 95.5%, AM 및 TIC 68.2%, NA 50%, SAM 41.0%, KM 및 GM 36.4%, AMC 31.8%의 저항성을 나타내었다. CM 및 FOX는 100% 감수성을 나타내었으며, CIP, AN 및 CRO 95.5%, CF 68.2%, KM 및 GM 59.1%, SAM 및 AMC 54.5%, NA 50%, AM 및 TIC 31.8%의 감수성을 나타내었다.

전체적으로 쉬겔라균은 SM에 대하여 100% 저항성을 나타내었으며, TE 및 STX 93.9%, AM 75.8%의 높은 저항성을 나타내었다. 그러나 FOX에 대해서는 100% 감수성을 나타내었으며, CIP, AN, GM, CRO는 97.0%, CF 78.8%, CM 69.7%, KM 및 NA 63.7%의 높은 감수성을 나타내었다.

Table 1. Primers used for identification of virulence factors of *Shigella* spp

Gene encoding virulence factor	Primer	Oligonucleotide sequences	Location within gene	Size of amplified products(bp)	References
<i>set1A</i>	ShET1A-U	TCACGCTACCATCAAAGA	460-477	309	10
	ShET1A-L	TATCCCCCTTTGGTGGTA	751-768		
<i>set1B</i>	ShET1B-U	GTGAACCTGCTGCCGATATC	70-89	147	10
	ShET1B-L	ATTTGTGGATAAAAATGACG	197-216		
<i>sen</i>	ShET2-U	ATGTGCCTGCTATTATTTAT	380-399	799	9
	ShET2-L	CATAATAATAAGCGGTCAGC	1158-1178		
<i>ipaH</i>	Shig-1	TGGAAAACTCAGTGCCTCT	1063-1083	42	11
	Shig-2	CCAGTCCGTAATTCATTCT	1466-1485		
<i>ial</i>	ial-U	CTGGATGGTATGGTGAGG	5340-5357	320	5
	ial-L	GGAGGCCAACAATTATTTCC	5640-5659		
<i>Stx</i>	stx-U	CAGTTAATGTGGTTGCGAAG	50-69	8, 95	12, 13
	stx-L	CTGCTAATAGTTCTGCGCATC	924-944		

Table 2. Serological characteristics of *Shigella* spp. isolated from patients in Seoul

Classification		Number of Isolates	
<i>Sh. flexneri</i>	2a	6	
	5a	1	11
	Untypable	4	
<i>Sh. sonnei</i>	I	20	22
	II	2	
Total		33	33

항생물질에 대한 다제 내성은 Table 3과 같다. 즉 *Sh. flexneri* 11주 중 16종 항생물질에 모두 저항성을 나타낸 균주는 6주(54.5%)이었으며, 7제 내성 4주(36.4%) 및 3제내성 1주(9.1%)이었다. *Sh. sonnei* 22주는 100% 16종 항생물질에 모두 저항성을 나타내었다. 한편 혈청형별 항생물질 다제내성은 *Sh. flexneri* 11주 중 2a 6주는 16제 다제내성이 2주(33.3%), 7제 내성 3주(50%), 3제내성 1주(16.7%)이었고 *Sh. sonnei* 22주 중 I형 20주 모두와 II형 2주 모두 16제 다제 내성을 나타내었다.

3. 병원인자 특성

쉬겔라균의 enterotoxin, *ipaH*, *ial*, *Stx* gene의 병원인자 특성은 Table 4와 같다. 즉 쉬겔라균은 26주(78.8%)가 ShET-1A 유전자를 갖고 있었으며, ShET-1B 유전자 만을 가진 균은 없었으며, ShET-1A

와 ShET-1B를 모두 가진 균주는 7주(21.2%)에 불과하였다. 또한 ShET-1 유전자만 가진 균주는 3주(9.1%)이었으며, ShET-2 유전자만 균주는 없었다. 또한 30주(90.9%)가 ShET-1과 ShET-2를 모두 갖고 있었다. *ipaH*와 *Stx* 유전자를 모두 가진 균주는 3주(9.1%)에 불과하였으며, *ipaH*, *ial* 및 *Stx* gene을 모두 가진 균주는 30주(90.9%)이었다.

Sh. flexneri 11주의 enterotoxin, *ipaH*, *ial*, *Stx* gene에 대한 병원인자 특성은 Table 5와 같다. 즉 *Sh. flexneri* 2a형 6주는 모두 ShET-1과 ShET-2 gene을 모두 갖고 있었으며, *ipaH*, *ial* 및 *Stx* gene을 모두 갖고 있었다. 5a 1주는 모두 ShET-1과 ShET-2 gene, *ipaH*, *ial* 및 *Stx* gene을 갖고 있었으나, untypable 균주 4주는 모두 ShET-1A와 ShET-2 gene 만을 갖고 있었으나, ShET-1B gene은 갖지 못하였으며, *ipaH*, *ial*, 및 *Stx* gene은 모두 갖고 있었다.

Sh. sonnei 22주의 혈청형별 enterotoxin, *ipaH*, *ial*, *Stx* gene에 대한 병원인자 특성은 Table 6과 같았다. 즉 I형과 II형 모두 ShET-1A gene을 가졌으나 ShET-1B gene은 갖지 못하였으며, ShET-2형을 가진 균주는 I형 19주(86.4%)뿐이었다. I형 20주 중 ShET-2 gene을 갖지 못한 균주는 1주(5%)뿐이었으며, II형 2주 모두 ShET-2 gene을 갖지 못하였다. *ipaH*와 *ial* gene을 가진 균주는 I형 1주(5%) 및 II형 2주(100%) 모두 이었으며, *ipaH*, *ial* 및 *Stx* gene을 모두 가진 균주는 I형 19주(95%)뿐이었다.

Table 3. Multiple antimicrobial resistant patterns of *Shigella* species and Serotypes

Species	Multiple resistant pattern	No of isolates				
		Serotype of <i>Sh. flexneri</i>			Serotype of <i>Sh. sonnei</i>	
		2a	5a	Untypable	I	II
<i>Sh. flexneri</i>	SM-TE-SXT	1				
	AMC-AM-SM-TE-SXT-SAM-TIC	3	1			
	AN-AMC-AM-CF-CM-GM-KM-SM-T			4		
	E-SXT-NA-CIP-SAM-CRO-FOX-TIC	2				
<i>Sh. sonnei</i>	AN-AMC-AM-CF-CM-GM-KM-SM-T				20	2
	E-SXT-NA-CIP-SAM-CRO-FOX-TIC					
Total		6(54.5)	1(5.1)	4(36.4)	20(90.9)	2(9.1)

The data were the number of strains and parentheses were percentage.

Table 4. Prevalence of ShET-1, ShET-2, *ipaH*, *Stx* and *ial* in *Shigella* spp. isolated from patients

Classification	<i>Sh. flexneri</i> (%)	<i>Sh. sonnei</i> (%)	Total(%)
ShET-1A	4(36.4)	22(100)	26(78.8)
ShET-1B	0	0	0
ShET-1A+shET-1B	7(63.6)	0	7(21.2)
ShET-1	0	3(13.6)	3(9.1)
ShET-2	0	0	0
ShET-1 & ShET-2	11(100)	19(86.4)	30(90.9)
<i>ipaH</i> & <i>Stx</i>	0	3(13.6)	3(9.1)
<i>ipaH</i> & <i>ial</i> & <i>Stx</i>	11(100)	19(86.4)	30(90.9)

Table 5. Prevalence of ShET-1, ShET-2, *ipaH*, *Stx* and *ial* in *Sh. flexneri* according to the serotypes

Classification	Serotype of <i>Sh. flexneri</i>		
	2a	5a	Untypable
ShET-1A	-	-	4
ShET-1B	-	-	-
ShET-1A+shET-1B	6	1	-
ShET-1	-	-	-
ShET-2	-	-	-
ShET-1 & ShET-2	6	1	4
<i>ipaH</i> & <i>Stx</i>	-	-	-
<i>ipaH</i> & <i>ial</i> & <i>Stx</i>	6	1	4

Table 6. Prevalence of ShET-1, ShET-2, *ipaH*, *Stx* and *ial* in *Sh. sonnei* according to the serotypes

Classification	Serotype of <i>Sh. sonnei</i>	
	I	II
ShET-1A	22	2
ShET-1B	-	-
ShET-1A+shET-1B	-	-
ShET-1	1	2
ShET-2	-	-
ShET-1 & ShET-2	19	-
<i>ipaH</i> & <i>Stx</i>	1	2
<i>ipaH</i> & <i>ial</i> & <i>Stx</i>	19	-

쉬겔라속은 4종으로 나누어져 있으며, 생화학 특성과 LPS 특성에 기초하여 약 47종 혈청형을 나누어진다. 4종은 *Sh. dysenteriae*(group A, 13 혈청형), *Sh. flexneri*(group B, 15 혈청형), *Sh. boydii*(group C, 18 혈청형) 및 *Sh. sonnei*(group D, 2 혈청형)이다. 이중 공중보건학적으로 중요한 균종은 *Sh. sonnei*이다. 이 균종은 선진국에서 가장 많이 발생하고 있으며, 일부 라틴 아메리카에서 발생빈도가 증가하고 있는 균이다. 특히 국내에서도 최근 급격히 증가하는 균종이다. *Sh. dysenteriae* 1형은 발병율과 사망률이 매우 높으며 전 세계적으로 폭발적인 유행을 일으킬 수 있는 균이며, *Sh. flexneri*는 개발도상국가에서 발견되는 유행균종으로 과거의 우리나라 발생균종의 대부분을 차지하였던 균종이다¹⁵⁾.

본 연구에서 쉬겔라균의 병원성과 관계가 있는 여러 가지 병원인자들이 조사되었다. 대장에서, 세균은 점막 세포를 침습한다. 침습에 포함된 유전자의 일부가 동정되었고 침습성 플라스미드 항원에 대한 것은 *ipa*라고 표시되었다. 그러나 이들 유전자 중 하나인 *ipaH* 유전자는 60kDa 항원을 기억하고 있으며, 침습 관련 플라스미드와 염색체 모두에서 발견되었다. 연구한 모든 쉬겔라균주는 이들 유전자에 대하여 양성이었다. 쉬겔라균에 의해 세포침습에 관련된 또다른 병원인자는 플라스미드에 존재하는 *ial* 유전자이다. 본 연구에서 3균주만이 *ial* 유전자를 갖지 않았으며, *Sh. sonnei* II형 2주는 모두가 *ial* 유전자를 갖지 않았다. 이와 같은 사실은 균종간 혈청형별에 따라 병원성이 다양한 것인 이와 같은 병원인자의 유무에 의한 것으로 생각된다.

*Sh. dysenteriae*는 *Stx*를 생산하는 *Shigella*의 유일한 균종으로 알려져 있다. 그러나 본 실험에서는 모든 균주가 *Stx* gene을 갖고 있어 병원성이 다양한 양상을 띠는 것으로 생각된다.

환자의 상당수에서 수양성 설사는 이질 발생 전에 관찰된다. 이것은 ShET-1과 ShET-2의 두 enterotoxin 합성에 의해 설명될 수 있다.

ShET-1 gene은 A-B 구조를 갖고 있다. PCR에서는 *set1A* 유전자(A subunit를 기억하고 있다) 또는 *set1B* 유전자(B subunit를 기억하고 있다)를 기억하고 있다. 본 실험에서 특이적인 사실은 병원성이 약한 *Sh.*

*sonnei*는 ShET-1B gene을 모두 갖고 있지 않으며, *Sh. flexneri* 중에서는 untypable strain 4주 모든 ShET-1B gene를 갖고 있지 않아, 병원성과 완벽하게 일치하는 것으로 생각된다. 또한 *Sh. sonnei* II형 2주 모두와 I형 1주만은 ShET-2 gene을 갖고 있지 않았다. Noriega 등⁸⁾은 *Sh. flexneri* 2a은 거의 모두 ShET-1 gene을 갖고 있었다고 보고하여 본 실험과 일치하였다. 그러나 Vargas 등¹⁶⁾은 *Sh. flexneri* 22주 중 ShET-1 gene만 가진 균주가 2주, ShET-2 gene을 가진 균주가 3주, ShET-1과 ShET-2를 모두 가진 균주가 8주에 불과하여 본 실험과는 매우 다른 결과를 나타내었으나 *Sh. sonnei*에서는 ShET-2 gene만을 가진 균주만 15주(57.7%)를 나타내어 본 실험의 86.4%보다 훨씬 낮았다. 이와 같은 결과는 균주 간의 차이에 의한 것으로 생각된다. 비록 모든 균주가 toxin에 대한 gene을 갖고 있었지만, 모두 toxin을 나타내지는 않았다.

Nataro 등⁹⁾은 DNA probe를 이용하여 연구한 *Sh. flexneri*의 73%가 *sen* gene(ShET-2를 기억하고 있다)을 갖고 있으며, Vargas 등¹⁶⁾은 50%만이 이 gene을 갖고 있다고 보고하였다. 그러나 본 실험에서는 *Sh. flexneri* 11주 모두 *sen* gene을 갖고 있어 차이가 있었으며, *Sh. sonnei* 22주 중 3주만이 *sen* gene을 갖지 않았을 뿐이다.

항균제 치료는 질병의 강도와 기간을 줄일 수 있으며, 2차 감염과 사망을 예방하고, 균의 분산을 막기 때문에 쉬겔라증에서 권장되고 있다^{17,18)}. 그러나 항생제 내성은 1940년 이래 쉬겔라균에서 발생하였다. 특히 설파제에 대한 항생제 내성은 일본에서 최초로 발견하였다¹⁹⁾.

본 실험에서 SM은 100%, TE와 SXT 각각 93.9%, AM과 TIC 각각 75.8%의 내성율을 나타낸 반면 FOX 100%, CIP, GM, AN 및 CRO 97%의 감수성을 나타내어 과거 다수 사용한 항균제에 대해서는 내성이 높은 반면 사용빈도가 낮은 세파계 항생제와 GM, AN에 대한 감수성은 높아, 사용빈도에 따른 내성율의 차이를 나타내었다. 균종별로는 *Sh. flexneri*는 CM에 대하여 내성이 높았으나 *Sh. sonnei*는 CM에 대하여 모두 내성을 나타내었으며, CF는 *Sh. flexneri*가 100% 감수성을 나타낸 반면 *Sh. sonnei*에서는 중등도 내성이 27.3%나 나타내었고, GM은 *Sh. flexneri*가 모두 감수성을 나타낸 반면 *Sh. sonnei*는 59.1%만이 감수성을 나타내었다.

본 실험에서 다제내성은 16종 모두에 대한 항균제 내성균이 84.8%(28균주)로 가장 많았으며, 7제 내성 12.1%, 3제 내성 3.0%를 나타내어 높은 다제내성율을 나타내었다. 이와 같은 결과를 볼 때 항균제의 선택성이 매우 중요하다고 생각된다.

Suarez 등²⁰⁾은 아르헨티나에서 분리한 *Sh. flexneri*의 항균제 내성은 AM, SXT, 및 CM에 대한 내성율이 1990년에 10%에서 1997년 58%로 증가하였으며, AM에 대한 내성은 60%에서 100%로, CM은 13%에서 71%로 증가하였으며, *Sh. sonnei*는 AM에 대한 내성이 36%에서 45%로 증가하였으나 SXT는 82%에서 55%로 오히려 감소하였다고 보고하였다. Aleksic 등²¹⁾은 독일에서 분리한 255주 중 207주(81.2%)가 항생제에 대하여 내성이었으며, 가장 흔한 다제 내성은 AM-CM-SM-SS-TE, SM-SXT, SS-SXT, TE-Stx이었다(38.6%)라고 보고하였다. Agarwal 등²²⁾은 500주의 쉬겔라균은 모두 NA, GM, KM, NE, Furazolidine에 감수성이 있었고, SM, CM, TE 및 AM은 내성이 있었다고 보고하였다. Mates 등²³⁾은 1990~1996년간 이스라엘에서 분리하여 항균제 감수성이 조사된 4395주는 ciprofloxacin에 대하여 모두 감수성을 나타내었으며, NA 내성균은 3주에 불과하였다고 보고하였으며, SXT에 대한 내성율은 *Sh. sonnei* 94.4%, *Sh. flexneri* 51.3%, *Sh. boydii* 61.6%이었으며, AM 내성은 73.4%, 63.5% 및 21.4%이었다고 보고하였다. Ghosh와 Sehgal²⁴⁾은 벵갈에서 분리한 쉬겔라균의 주요 혈청형은 *Sh. dysenteriae* 1 및 *Sh. flexneri* 2a이었으며, 다제내성은 1994년에 7제 내성이 보고되었지만 1995년에는 NA를 비롯한 8제 내성이 1996년에는 GM내성을 포함한 다제내성이 검출되었다고 보고하였다. Oo와 Thida²⁵⁾는 미얀마에서 분리한 쉬겔라균 108주에서 항균제 내성이 1980년부터 1993년 사이에 급격히 증가하였다고 보고하였다. Ndiokubwayo, 등²⁶⁾은 브룬디에서 분리된 쉬겔라균 299주에서 AM, SXT, TE 및 CM에 대하여 모두 저항성을 나타내었으며, *Sh. dysenteriae* 1은 NA에 대하여 저항성이 나타내었으며, 2는 pefloxacin과 norfloxacin에 대하여 부분적으로 내성을 나타내었으며, CTX, CL, NE에 대하여는 모두 감수성을 나타내었다고 보고하였다. Romanenkova 등²⁷⁾은 1992-1994년 사이 러시아에서 분리한 371주의 *Sh. flexneri* 2a는 1980년대 4제 내성

에서 1990년대 6-7제 내성으로 증가하였음을 보고하였다. Ueda 등²⁸⁾은 1979년부터 1995년 사이 일본인의 해외여행자 36780440명에서 쉬겔라균 1278주를 분리하였다. 이중 *Sh. sonnei*가 57.8%, *Sh. flexneri* 29.8%, *Sh. boydii* 8.44%, *Sh. dysenteriae* 4.는 0%가 분리되었으며, 항생제 내성율은 각각 89.4%, 37.1%, 84.9%, 92.9%로 매우 높았으며, SXT와 AM 모두 내성이었다고 보고하였다. Bigaerts 등²⁹⁾은 1983년부터 1993년까지 르완다에서 분리한 쉬겔라균은 1983년에 AM 내성과 trimethoprim 내성이 10%수준이었으나, 1993년에는 66%가 CM, AM 70%, trimethoprim 67%으로 증가하였으며, Trimethoprim은 1983년 31%에서 1986년 96%로 급속히 증가하였다고 보고하였다. 또한 SXT 대신에 NA를 사용한 후 Trimethoprim은 1987년부터 1992년 사이에 87% 내성에서 1993년 68% 내성으로 감소하였으나 1993년 NA에 대한 내성을 20%이었으며, AM과 SXT는 더 이상 내성율이 높아 사용할 수 없다고 보고하였다. Aseffa 등³⁰⁾은 1994년부터 1996년 사이 에티오피아에서 분리한 쉬겔라 147주에서, AM, CM, GM, TE 및 cotrimoxazole에서 다제내성을 나타내었으며, 쉬겔라균 4%만이 감수성을 나타내었으며, TE 내성 8.8%, AM 10%, co-trimoxazole 28%, gentamicin 98%가 감수성을 나타내었다고 보고하였다. Cavallo 등³¹⁾은 자이레 난민촌에서 분리한 쉬겔라균에서 AM, SXT 및 nifuroxazide에 대한 다제내성이 관찰되었다고 보고하였다. Matsushita 등³²⁾은 1980년부터 1989년동안 중국에서 분리한 쉬겔라균은 해외여행객에서 SM 74%, TE 68.5%, CP 38.85, ABPC 35.3%, SXT 34.1%, NA 1.5%, KM 1.0%의 내성을 국내분리주에서는 TE 79.2%, SM 55.3%, ABPC 40.3%, CP 38.4%, SXT 32.4%, NA 30.5%, KM 4.2%의 내성을 나타내었다고 보고하였다.

이상의 결과로 볼 때 쉬겔라균의 항균제에 대한 내성을 지역별, 균종별 차이가 있으며, 항균제 남용에 의한 다제내성이 매우 심각하다고 생각되어, 앞으로의 쉬겔라균에 대한 항균제 치료는 매우 신중하게 다루어져야 할 것으로 생각된다.

결 론

2000년 당 연구원에서 확인동정된 쉬겔라균 33주에 대한 혈청학적 특징, 항균제 감수성 및 병원인자 특성에 관한 조사를 한 결과 다음과 같았다. 쉬겔라균 33주는 *Sh. sonnei* 22주 및 *Sh. flexneri* 11주이었다. *Sh. sonnei*는 I형 20주 II형 2주이었고, *Sh. flexneri*는 2a 6주, 5a 1주 및 미확인 혈청형 4주이었다. 쉬겔라균은 SM, TE, TCI, SXT에 대한 내성은 매우 높은 반면, CIP, CF, AN, KM, GM, CRO 및 FOX에 대한 감수성은 높았다. 균종별로는 *Sh. flexneri*는 CM에 대한 저항성이 높은 반면 *Sh. sonnei*는 감수성이 높았다. 16종 항균제에 대한 다제내성균이 84.8%를 차지하였으며, 7제 내성 12.1%이었다. *Sh. flexneri* 7주는 ShET-1A와 1B gene을 모두 가진 반면 *Sh. sonnei* 22주 모두 ShET-1B gene을 갖고 있지 않았다. *Sh. flexneri* untypable 4주 모두 ShET-1B gene을 갖고 있지 않았으며, *Sh. sonnei* II형은 ShET-2와 *ial* gene을 갖고 있지 않았다.

참 고 문 헌

1. Keusch, G.T., and Formal, S.B.: Shigellosis. In Tropical and Geographical Medicine, 1st ed. (Warren, K.S. and Mahamoud, A.A.F. ed) p. 723-726, New York, McGraw-Hill, (1984).
2. DuPonts, H.L., Levine, M.M., Hornick, R.B., and Formal, S.B.: Inoculum size shigellosis and implications for expected mode of transmission. J. Infect. Dis., 159:1126-1128. (1989).
3. Formal, S.B., and Levine, M.M.: Shigellosis. In Bacterial vaccines, Germanier, R. ed., Academic Press, Inc., New York, (1984).
4. Keusch, G.T.: *Shigella*, In Infectious diarrhea. Gorbach, S.L., ed., Blackwell Scientific Publications, Boston, Mass, (1986).
5. Frankel, G., Giron, J.A., Valmassol, J., and Schoolnik, G.K.: Multi-gene amplification: simultaneous detection of three virulence genes in diarrhoeal stool. Mol. Microbiol., 3: 1729-1734. (1989).
6. Venkatesan, M.M., Beysee, J.M., and

- Kopecko, D.J.: Use of *Shigella flexneri* ipaC and piaH gene sequences for the general identification of *Shigella* spp., and enteroinvasive *Escherichia coli*. J. Clin. Microbiol., 27:2687-2691.(1989).
7. Cantey, J.R.: Shiga toxin-an expanding role in the pathogenesis of infectious diseases. J. Infect. Dis., 151:766-771. (1985).
8. Noriega, F.R., Liao, F.M., Formal, S.B., Fassano, A., and Levine, M.M.: Prevalence of *Shigella* enterotoxin 1 among *Shigella* clinical isolates of diverse serotypes. J. Infect. Dis., 172:1408-1410.(1995).
9. Nataro, J.P., Seriwatana, J., Fasano, A., Maneval, D.R., Guers, L.D., Noriega, F., Dubovsky, F, Levine, M.M., and Morris, J.G.Jr.: Identification and cloning of a novel plasmid-encoded enterotoxin of enteroinvasive *Escherichia coli* and *Shigella* strains. Infect. Immun., 63:4721-4728. (1995).
10. Fasano, A., Noriega, F., Maneval, D.R., Chanasongeram, S., Rossell, R., Guandalini, S., and Levine, M.M.: *Shigella enterotoxin 1*: an enterotoxin of *Shigella flexneri* 2a active in rabbit small intestine in vivo and in vitro., J. Clin. Investig., 95:2853-2861.(1995).
11. Luescher, D., and Athwegg, M.: Detection of shigellae, enteroinvasive and enterotoxigenic *Escherichia coli* using the polymerase chain reaction(PCR) in patients returning from tropical countries. Mol. Cell Probes, 8:285-290. (1994).
12. Frankel, G., Giron, J.A., Valmassoi, J., and Schoolnik, G.K.: Multigene amplification: simultaneous detection of three virulence genes in diarrhoeal stool. Mol. Microbiol., 3:1729-1734.(1989).
13. Olvik, O., and Strockbine, N.A.: PCR detection of heat-stable, heat-labile, and Shiga-like toxin genes in *Escherichia coli*. p. 271-276. In Persing, S.H., Smith, T.F., Tenover, F.C., and White, t.J.(ed), Diagnostic molecular microbiology principles and applications. Mayo Foundation, Rochester, Minn, (1993).
14. Strockbine, N.A., Jackson, M.P., Sung, L.M., Holmes, R.K., and O'Brien, A.D.: Cloning and sequencing of the genes for Shiga toxin from *Shigella dysenteriae* type 1. J. Bacteriol., 170:1116-1122. (1998).
15. 국립보건원: 시도보건환경연구원 미생물 역학조사 과장 회의. 국립보건원 (2001).
16. Vargas, M., Gascon, J., de Abta, M.T.J., and Vila, J.: Prevalence of *Shigella* enterotoxins 1 and 2 among *Shigella* strains isolated from patients with traveler's diarrhea. J. Clin. Microbiol., 37(11):3608-3611.(1999).
17. Bennish, M.L.: Potentially lethal complications of shigellosis. Rev. Infect. Dis., 13(suppl. 4): S319-S324. (1991).
18. Bennish M.L., Azad, A.K., and Yousefzadeh, D.. Intestinal obstruction during shigellosis: incidence, clinical features, risk factors and outcome. Gastroenterology, 101:626-634.(1991).
19. Watanabe, T.. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. Bacteriol. Rev., 27:85-115.(1963).
20. Suarez, M.E., Carvajal, L., Culasso, C., and Paredes, M.: Antimicrobial resistance of *Shigella* spp. in Cordoba, Argentina, during the period 1990-1997. Rev. Panam. Salud. Publica, 7:113-117(2000).
21. Aleksic, S., Katz, A., Aleksic, V., and Bockemuhl, J.: Antibiotic resistance of *Shigella* strains isolated in the Federal Republic of Germany 1989-1990. Zentralbl. Bakteriol., 279(4):484-493.(1993).
22. Agarwal, S.K., Tewari, M., and Banerjee, G.: A study on transferable R-plasmids among *Shigella* species at Lucknow. J. Commun. Dis., 29(4):351-354.(1997).
23. Mates, A., Eyny, D., and Philo, S.:

- Antimicrobial resistance trends in *Shigella* serogroups isolated in Israel, 1990-1995. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 19(2):108-111(2000).
24. Ghosh, A.R., and Sehgal, S.C.: *Shigella* infections among children in Andaman-archipelago of tropical islands in Bay of Bengal. *Epidemiol. Infect.*, 121(1):43-48.(1998).
 25. Oo, K.N., and Thida, M.: Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Shigellae* isolated from diarrhoeal patients in Yangon, Myanmar. *J. diarrhoeal Dis. Res.* 13(3):180-182.(1995).
 26. Ndiokubwayo, J.B., Baribwira, C., Ndayiragije, A., and Poste, B.: Antibiotic sensitivity of 299 strains of *Shigella* isolated in Burundi. *Med. Trop(Mars)*., 56(1):37-40.(1996).
 27. Romanenkova, N.I., Bel'kova, E.I., Isaeva, M.S., Dodonova, N.II, Shestakova, T.I., Dubousova, A.P., and Nezhinskaia, S.I.: The biological characteristics of *Shigella flexneri* strains circulating in Saint Petersburg in 1992-1994. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*, Nov-Dec(6):3-6.(1996).
 28. Ueda, Y., Suzuki, N., Miyagi, K., Noda, K., Takegaki, Y., Fuirukawa, T., Hirose, H., Hashimoto, S., Yano, S., Miyata, Y., Taguchi, M., and Honda, T.: Studies on bacillary dysentery cases of overseas travellers-during 1979 to 1995. *Nippon Saikingaku Zasshi*, 52(4):735-746.(1997).
 29. Bogaerts, J., Verhaegen, J., Munyabikali, J.P., Jukantabana, B., Lemmens, P., Vandeven, J., and Vandepitte, J.: Antimicrobial resistance and serotypes of *Shigella* isolated in Kigali, Rwanda(1983 to 1993): increasing frequency of multiple resistance. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 28(4):165-171. (1997).
 30. Aseffa, A., Gedlu, E., and Asmelash, T.: Antibiotic resistance of prevalence Salmonella and Shigella strains in northwest Ethiopia, East. Afr. Med. J.,74(11):708-713.(1997).
 31. Cavallo, J.D., Niel, L., Talarmin, A., and Dubrous, P.: Antibiotic sensitivity to epidemic strains of *Vibrio cholerae* and *Shigella dysenteriae* 1 isolated in Rwandan refugee camps in Zaire. *Med. Trop(Mars)*, 55(4):351-353. (1995).
 32. Matsushita, S., Yamada, S., Kudoh, Y., and Ohashi, M.: Species and serovar distribution and drug resistance of Shigella strains isolated from imported and domestic cases in 1980-1989 in Tokyo. *Kansenshohaku Zasshi*, 65(7):857-863.(1991).