

국내에서 처음으로 분리된 다제내성 *Salmonella* Typhimurium Definitive Phage Type(DT) 104군의 특성

국립보건원 세균질환부 장내세균과, 경북보건환경연구원 미생물과*, 중앙대학교 생물학과†

박미선 · 강연호 · 이상조* · 송철용† · 이복권

Characteristics of Epidemic Multidrugresistant *Salmonella* Enterica Serovar Typhimurium DT104 Strains First Isolated in Korea

Mi-Sun Park, Ph.D., Yeoun-Ho Kang, Sang-Jo Lee*, Chul-Yong Song, Ph.D.† and Bok-Kwon Lee, Ph.D.

Department of Microbiology, National Institute of Health, Department of Microbiology,
Kyung Sang Buk Do Institute of Health and Environment*,
Department of Biology, Chung Ang University†, Seoul, Korea

Background : *Salmonella* infections continue to cause gastrointestinal and systemic diseases throughout the world. *S. Enteritidis* and *S. Typhimurium* were traditionally known as typical food poisoning *Salmonella* agents, the isolation rate of which has been increased recently in Korea. *S. Typhimurium* phage type DT104 has become an important emerging pathogen. Isolates of this phage type often possess resistance to ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, sulfonamides, and tetracycline (ACSSuT resistance). The mechanism by which DT104 has accumulated resistance genes is of interest, since these genes interfere with treatment of DT104 infections and might be horizontally transferred to other bacteria, even to unrelated organisms.

Methods : All the isolates included in this study were identified as *S. enterica* serovar Typhimurium according to the Kauffmann-White serotyping scheme and were definitive phage type DT104 according to the phage typing scheme described by Anderson, et al. A total of 63 isolates of *S. enterica* serovar Typhimurium DT104 were characterized by antimicrobial resis-

tance analysis, pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) with the restriction enzyme *Xba*I.

Results : Four hundred ninety six *S. Typhimurium* isolates were divided into 28 different phage types and DT104 was the second most common phage type in Korea. A total of 63 *S. Typhimurium* DT104 isolates were grouped into 7 resistance phenotypes. Forty one (65.1%) isolates were resistant to the ACSSuTtic core alone or to additional drugs as well except twenty two (33.9%) isolates were resistant to the ASSuTeTtic. Four PFGE subtypes A1, A2, B1, and B2 were observed among DT104 isolates and type A1 was prevalent.

Conclusions : We concluded two distinct clones were present among Korea multidrug resistant *S. enterica* serotype Typhimurium DT104 and multidrug resistant *S. Typhimurium* phage type DT104 has been an important emerging pathogen in Korea. (Korean J Infect Dis 34:1~8, 2002)

Key Words : *Salmonella* Typhimurium DT104, Multidrugresistant, Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), phage typing

서 론

접수: 2001년 10월 26일, 승인: 2001년 11월 29일
교신저자: 이복권, 국립보건원 장내세균과
Tel: (02)380-1462, Fax: (02)352-4767
E-mail: bokrates@nih.go.kr

Salmonella 군속은 사람과 동물에 질병을 일으키며 Kauffman의 혈청형 분류에 따르면 2,400여종 이상의 모든 혈청형이 병원성을 일으킬 수 있다고 보고되고 있으며^{1, 2)} 이중 non

typhi *Salmonella* 혈청형 중 주요 식중독 원인균으로 *S. Enteritidis*와 *S. Typhimurium*이 차지하는 비중이 매우 크다. 미국에서는 매년 300만명 이상이 non-typhi *Salmonella*에 감염되고 30명 정도 사망하는 것으로 보고된 바 있으며, 오늘날에는 대규모 식품 제조 공정으로 전세계에 빠른 시간 내에 식품 공급이 가능하므로 세계적으로 salmonellosis로 연간 300만명이 죽을 수도 있다고 Thong 등이 보고하고 있다³⁾. 최근 살모넬라 병원체는 종래의 발생 양상과는 달리 다양화 추세를 보이고 있으며 새로이 개발되어 사용되는 약제를 포함하여 다제 내성을 보이는 균의 출현으로 살모넬라 관리가 매우 어려운 실정이다. 이 중 *S. Typhimurium*은 전세계적으로 분리빈도와 항균제에 내성을 가지는 비율이 다른 혈청형에 비하여 높으며, 그 중 *S. Typhimurium* definitive phage type (DT) 104군은 여러 가지 종류의 항균제에 동시에 내성을 보이는 다제내성물이 점차 증가 추세에 있다⁴⁻⁶⁾. *S. Typhimurium*군의 250가지 이상의 파지형 중 하나인 *S. Typhimurium* DT104는 1984년 영국에서 처음으로 ampicillin, chloramphenicol streptomycin, sulfonamides, tetracyclines (R-type : ACSSuT)에 내성을 보이는 다제내성(4제 이상)균의 출현으로 비상한 관심을 갖게 되었다^{7, 8)}. 또한 DT104군은 항상 ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, sulfonamide, tetracycline에 동시에 내성을 가지며, 5개의 내성유전자 operon이 이웃하여 카세트화 되어 배열되어 있기 때문에 이들이 동시에 다른 균으로 형질전환 될 가능성이 매우 높다⁹⁻¹¹⁾. 현재 미국, 영국, 캐나다 그리고 덴마크 등 많은 나라에서 DT104균이 지속적인 발생을 보이고 새로이 사용되는 항균제에 대한 내성을 포함하여 내성 스펙트럼이 점차 증가하고 있다¹²⁻¹⁴⁾. 따라서 많은 나라에서 이들 DT104균의 출현에 대한 집중적인 관리를 하고 있다.

S. Typhimurium DT104균의 전염은 병에 걸린 식용동물과 접촉하거나, 오염된 육류(닭고기, 소고기, 돼지고기, 양고기)를 섭취했을 경우 감염이 되기 쉬우며, 설사(혈변 포함), 열, 두통, 메스꺼움, 구토 등의 증상을 보인다¹⁵⁻¹⁸⁾.

1995년 영국의 한 집단 식중독 발생을 조사한 결과에서 295주의 *S. Typhimurium* DT104균이 확인동정 되었고, 이중 10/295명이(약 3% 치명률) 사망하였다. 사망자 10명 중 9명이 60세 이상의 연령 군이며 다른 *Salmonella* 혈청형에 의한 치명률(0.1~0.2%) 보다 훨씬 높아 이 균에 대한 집중적인 유행감시를 하게 되었다^{16, 19)}. 또한 이들 DT104균에 대한 전염원 및 전파경로를 추적하고 확인하는 유용한 방법으로 PFGE 양상이나 plasmid profile 분석 등의 방법이 수행되고 내성관련 유전자의 특성 분석에 관한 연구가 활발히

진행되고 있다^{20, 21)}.

우리나라에서도 보건 검사망을 통해 확인된 non-typhi *Salmonella*의 분리빈도가 1992년 883주에서 1999년 2,015주로 약 2.3배가 증가하였다. 1990년대 초반까지 *S. Typhi*균이 가장 많이 분리되었으나 1992년부터는 *S. Typhimurium*균이 1996년 이후에는 *S. Enteritidis*균이 가장 높은 발생 빈도를 보여 영국이나 미국의 경우와 같이 유사한 발생양상을 보이고 있고 *S. Typhimurium*균은 매년 15.6~39.7%의 지속적인 발생양상을 보이고 있다^{22, 23)}. 따라서 본 연구는 우리나라에서 1997년부터 1999년까지 보건 검사망을 통해 수집된 집단, 산발발생으로부터 수집된 *S. Typhimurium*군 중 일부 균을 대상으로 파지형 별 시험을 실시하고 이중 DT104균의 국내 분포양상과 이들 균들의 특징적인 약제내성양상을 확인하고 약제내성양상과 PFGE양상을 발생유래별로 국내에서 처음으로 확인된 DT104균의 특성을 파악하기 위하여 수행하였다.

재료 및 방법

1. 사용균주

1997년부터 1999년 전국 보건 검사망을 통해 국립보건원에 확인 의뢰된 *S. Typhimurium*군 496주를 대상으로 Ewing 등²⁴⁾ 방법에 따라 생화학적 성상과 O항원과 H항원은 혈청학적 시험을 실시하여 확인동정 하였다.

2. 파지형 시험

S. Typhimurium 496주의 파지형 시험²⁵⁾은 영국의 중앙공중보건시험소(Central Public Health Laboratory)로부터 34종의 표준 파지액을 분양 받아 시험에 사용하였다. Blood agar plate에 18시간 배양한 *S. Typhimurium*균을 2 mL의 phage용 Nutrient broth에 접종(Light initial inoculum : 10^5 cfu/mL)하여 1시간 15분간 정치 배양한 후 phage용 nutrient agar plate 위에 배양한 균액을 접종하였다. 상온에서 몇 분간 방치하여 배지 표면을 건조시킨 다음 파지용 접종기를 이용하여 RTD를 조정된 34종의 파지액을 접종한 후 37℃ 배양기에서 하룻밤 배양하였다. 나타난 용균 반응을 표준 판독 표에 따라 파지형을 결정하였다.

3. 항균제 감수성 시험

S. Typhimurium DT104로 확인된 63주를 대상으로 항균제 감수성 시험을 실시하였으며, 실험에 사용된 항균제는

미국 CDC와 영국 CPHL의 표준 *Salmonella* 실험실에서 사용하는 항균제를 참고로 하여 ampicillin (A), chloramphenicol (C), streptomycin (S), sulphonamides (Su), tetracycline (Te), ticarcillin (Tic), ampicillin/sulbactam (Sam), amoxicillin/clavulanic acid (Amc), cefoxitin (Fox), kanamycin (K), gentamicin (Gm), trimethoprim/sulfamethoxazole (Sxt), nalidixic acid (NA), ceftriaxone (Cro), cephalothin (Cf), ciprofloxacin (Cip) 등 16종의 항균제디스크를 선별하여 NCCLS의 방법과 기준에 따라 디스크 확산법으로 시험하였고 대조균주로는 *E. coli* ATCC 25922주를 사용하였다²⁶⁾.

4. Pulsed-field gel electrophoresis(PFGE) 시험

PFGE는 미국 CDC의 표준실험실방법²⁷⁾에 따라 BHI slant에 하룻밤 배양한 균을 cell suspension reagent에 부유시켜 1.5% agarose와 동량을 섞은 후 plug mold에 넣고 실온에서 20분간 굳힌다. Proteinase K/cell lysis buffer 5 mL에 plug을 넣고 50℃에서 2시간 배양 후 DW와 TE buffer로 각각 3번씩 washing 한 후 *Xba*I를 37℃에서 4시간 반응시켰다. Seakem GTG agarose 1%를 준비하고 제한효소로 반응시킨 plug를 각 well에 loading 한 후 Bio-Rad CHEF DR II system을 이용하여 pulse time 조건(initial switch time: 2.2", final switch time: 64°, 6 V/cm, 14℃/22 hours)하에서 수행하였다.

결 과

1. 보건 검사망을 통한 *S. Typhimurium*균의 분리현황

1992년부터 1999년까지 확인 동정된 *Salmonella*균은

9,345주였다. 이중 2,245주(24.0%)가 혈청형 *S. Typhimurium*으로 국내 분리 주에서는 2번째로 많은 혈청형으로 확인되었고 매년 일정 수준의 지속적인 분리 빈도를 보이고 있다 (Table 1).

2. *S. Typhimurium*균의 파지형 분석

1997년부터 1999년까지 환자에서 분리된 *Salmonella*균 4,409주 중 811주(18.4%)가 혈청형 *S. Typhimurium*이었다. 이중 496주에 대하여 34종의 *S. Typhimurium* 파지로 파지형 시험을 실시한 결과 DT104형 등 28종의 파지형이 확인되었다(Table 2). 전국에서 분리된 균주 중 파지형 DT146형이 111주(22.4%)로 가장 높은 분리빈도를 보였으며 DT104형은 63주로 전체의 12.9%를 차지하여 우리나라에서 2번째로 많이 분리되는 유형으로 확인되었다.

3. *S. Typhimurium* DT104균의 약제내성양상

S. Typhimurium DT104균 63주에 대한 항균제(16종)감수성시험 결과, 63주(100%) 모두가 5제 이상 항균제에 내성을 보였다. R-type ASSuTeTic이 22주(34.9%)로 chloramphenicol에는 내성을 보이지 않았고, R-type ACSSuTeTic가 17주(27.0%), R-type ACSSuTeTicSam가 18주(28.6%), R-type ACSSuTeTicSamAmc가 3주(4.8%)였고, R-type ACSSuTeTicFox, R-type ACSSuTeTicSamAmcNA, R-type ACSSuTeTicKGmSxtSam은 각각 1주씩이었다(Table 3, 4).

4. *S. Typhimurium* DT104균의 PFGE pattern 분석과 유전적 연관성

63주의 DT104균에 대한 PFGE 유형(*Xba*I)을 분석한 결과 모두 10~12개의 절편 수를 나타내었고, Tenover 등²⁸⁾의 방법에 따라 분류하였을 때 모두 4가지 subtypes인 A1, A2,

Table 1. Number of *S. Typhimurium*, *S. Typhi*, *S. Enteritidis* and Other *Salmonella* Isolated in 1992~1999

Serotypes	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	Total
<i>S. Typhimurium</i>	438 (39.7)	279 (34.4)	126 (22.1)	365 (36.7)	226 (15.6)	207 (24.2)	213 (16.3)	391 (17.4)	2,245
<i>S. Typhi</i>	223 (20.1)	271 (33.4)	141 (24.7)	169 (17.0)	360 (24.8)	108 (12.6)	300 (23.0)	233 (10.4)	1,805
<i>S. Enteritidis</i>	182 (16.5)	137 (16.9)	242 (42.4)	306 (30.7)	716 (49.4)	364 (42.6)	626 (47.9)	1379 (61.3)	3,952
Other <i>Salmonella</i>	263 (23.7)	125 (15.3)	62 (10.8)	156 (15.6)	149 (10.2)	176 (20.6)	167 (12.8)	245 (10.9)	1,343
Total	1,106	812	571	996	1,451	855	1,306	2,248	9,345

() : Percentage

Table 2. Phage Types and Provincial Determination of *S. Typhimurium* Strains Isolated in 1997~1999

PT	SU	IC	GG	GW	CB	CN	DJ	JN	JB	GJ	DG	GB	GN	BS	JJ	Total
10													1			1
12															10	10
17															1	1
21						1										1
22			1													1
32								2								2
46		1														1
46a													1			1
66			2				1									3
94			5	14												19
99										2				1		3
102															39	39
104	5	11	5	9				17		2				2	12	63
104c						1				1			1	1	3	7
135	1															1
146	1		1	109												111
153												4				4
167											1					1
192				1												1
193	1	1		6		1		1	2				3			15
194			1	1		2		2		1			1			8
195	1	1	5		1	10			2		1	17	12	3		53
203	1	1	6	2			3	1	1				1	7	29	52
204						1							1			2
206			1											3		4
208				2									1			3
U302	2		4		1		1	4				2	4		12	30
RDNC	11	2	2	7	1	3	1	4	2	2	5	1	10		8	59
Total	23	17	33	151	3	19	6	31	7	8	7	24	36	17	114	496

PT : Phage type, SU : Seoul, IC : Incheon, GG : Gyeonggi, GW : Gangwon, CB : Chungbuk, CN : Chungnam, DJ : Daejeon, JN : Jeonnam, JB : Jeonbuk, GJ : Gwangju, DG : Daegu, GB : Gyeongbuk, GN : Gyeongnam, BS : Busan, JJ : Jeju

B1, B2로 분류되어 국내에 유행했던 DT104군은 2종의 다른 clone에서 유래되었을 것으로 추정된다. 관찰된 PFGE 형별 분포는 A1형이 40주, A2형이 1주, B1형이 20주, B2형이 2주로 구분되었다. A1과 A2 type간에는 90% 이상의 유사도를 보이고 B1, B2 type 간에는 80% 이상의 유사도를 보여주고 있어 이들 군간에는 상당히 유전적인 연관성이 있는 것을 확인 할 수 있었다(Figure 1, 2).

5. *S. Typhimurium* DT104군의 발생유래별, 유행형에 따른 분석

집단 발생으로부터 분리된 DT104 군의 항균제 내성 양상은 강원(집단1)과 충북(집단2)에서 발생된 집단 발생에서는 동일한 내성양상을 보였지만 인천(집단3: 3종의 내성형)과 전남(집단4: 2가지 내성형)에서 분리된 군주에서는 다른 내

성양상이 동시에 존재하는 것을 확인 할 수 있었다. 그러나 각각의 집단발생에서 분리된 군주들 사이에서는 같은 유형(A1형: 전남, 인천, 충북 등 outbreaks, B1형: 강원 outbreak)으로 확인되어 공통 감염원에 의한 집단 발생임을 추정하는데 여러 가지 subtyping 방법들이 유용하게 쓰일 수 있는 것을 확인할 수 있었다(Table 5, 6).

고 찰

살모넬라증에 의한 집단발생은 주로 식중독에 의해 일어나며 주기적으로 전 세계를 통해 발생되고 있다. 살모넬라군의 역학적 조사방법으로는 전통적으로 파지형별 시험이 유용하게 사용되어 왔고 현재에도 *S. Enteritidis* 등 일부 혈

청형에서는 분자역학인 방법보다 유용하게 사용되고 있다. 세계적으로 1980년대에는 주로 *S. Enteritidis* PT4에 의한 감염이 지배적이었고 이 균종의 보유체로 가끔 류가 주종을 이루었다. 1990년 이래로는 *S. Typhimurium* DT104가 이전에 유행했던 PT4와 대체되어 새로운 유행 균종으로 출현하고 있는 추세이다⁹⁾.

우리나라에서도 1998년 영국으로부터 *S. Enteritidis* 및 *S. Typhimurium*균에 대한 phage를 분양 받아 1997년부터 1999년까지 보건 검사망을 통해 수집된 일부 균주로 파지형 별 시험을 수행하여 왔고 그중 *S. Typhimurium*균에서 28종의 다양한 파지형이 확인되었고, 이중 DT104형(12.6%)이 전국적으로 분포하고 국내에서 두번째로 많은 파지형으로 확인

됨에 따라 우리나라에서도 DT104균에 대한 관리를 체계적으로 연구할 필요성이 절실히 요구되고 있다.

미국에서는 연간 41,222 살모넬라 분리 주 중 *S. Typhimurium*이 1995년에 9,702 (24%)주로 두번째로 많이 분리된 혈청형으로 보고되었다. 1996년 7~8월 동안 PHLIS에 살모넬라에 의한 집단발생이 감지되었을 때 미국내 29개 주에서 *S. Typhimurium* 분리주의 수가 과거 5년간의 분리와 비교했을 때 현저히 증가하였다. 국내에서도 Table 1에서와 같이 1992년도에 전체 *Salmonella*균 1,106주 중 *S. Typhimurium*이 39.7%인 438주, 1993년에는 34.4%, 1995년에도 36.7%로 가장 많이 분리되었다. 1996년 이후 *S. Enteritidis*가 가장 높은 비율로 식품매개질환의 원인 균으로 분리되고 있다. 비록 이러한 증가 추세가 DT104 출현과 관련이 있는지는 알려지지 않았지만 1996년 CDC 조사에 의하면 내성형이 ACSSuT인 유형이 *S. Typhimurium* 분리주 282주 중 90주 (32%)에서 확인되었다. 이러한 내성형이 1990년 7%에서 1995년 *S. Typhimurium* 28% (976주 중 273)로 나타났으며 이때 10개 주에서 수집한 30주의 *S. Typhimurium* R-type ACSSuT균에 대하여 파지형 분석 시험을 수행한 결과 25주 (83%)가 DT104로 확인되었다^{1, 7, 16)}.

다재내성 *S. Typhimurium* DT104균이 영국에서 살모넬라 감염 원인 균으로 확인된 이래로 영국에서 분리된 *S. Typhimurium* DT104 분리 주는 점차 높은 내성률을 보이며 흔히 ACSSuT의 내성양상을 보여주고 있다^{4,8)}.

국내에서 분리된 DT104 파지형에 대하여 약제내성 양상을 파악하고자 16종의 항균제에 감수성 시험을 수행한 결과 63주 모두가 ACSSuTeTic, ASSuTeTic 등의 주요 내성형을 포함한 5종 이상의 항균제에 동시에 내성을 가지는 특성을 가지고 있어 큰 관심을 갖게 되었다.

Table 3. Drug Resistance of *S. Typhimurium* DT104 Isolated in the Period of 1997~1999

Antimicrobial agents	No. of isolates resistant to	% of drug resistance
Ampicillin	63	100
Chloramphenicol	41	65.1
Streptomycin	63	100
Sulfonamides	63	100
Tetracycline	63	100
Ticarcillin	63	100
Ampicillin/sulbactam	23	36.5
Amoxicillin/clavulanic acid	4	6.3
Cefoxitin	1	1.6
Kanamycin	1	1.6
Gentamicin	1	1.6
Trimethoprim/sulfamethoxazole	1	1.6
Nalidixic acid	1	1.6
Ceftriaxone	0	0
Cephalothin	0	0
Ciprofloxacin	0	0

Table 4. R-types of *Salmonella* Typhimurium DT104 Isolated in Korea (1997~1999)

R-Types	No. of isolates (%)	Remark
A,S,Su,Te,TIC	22 (34.9)	5 drugs resistance
A,C,S,Su,Te,TIC	17 (27.0)	6 drugs resistance
A,C,S,Su,Te,TIC,SAM	18 (28.6)	7 drugs resistance
A,C,S,Su,Te,TIC,FOX	1 (1.6)	7 drugs resistance
A,C,S,Su,Te,TIC,SAM,AMC	3 (4.8)	8 drugs resistance
A,C,S,Su,Te,TIC,AMC,SAM,NA	1 (1.6)	9 drugs resistance
A,C,S,Su,Te,TIC,K,GM,SXT,SAM	1 (1.6)	10 drugs resistance
Total	63 (100.0)	

A : Ampicillin, C : Chloramphenicol, S : Streptomycin, Su : Sulfonamides, Te : Tetracycline, TIC : Ticarcillin, SAM : Ampicillin/sulbactam, AMC : Amoxicillin/clavulanic acid, FOX : Cefoxitin, K : Kanamycin, GM : Gentamicin, SXT : Trimethoprim/sulfamethoxazole, NA : Nalidixic acid

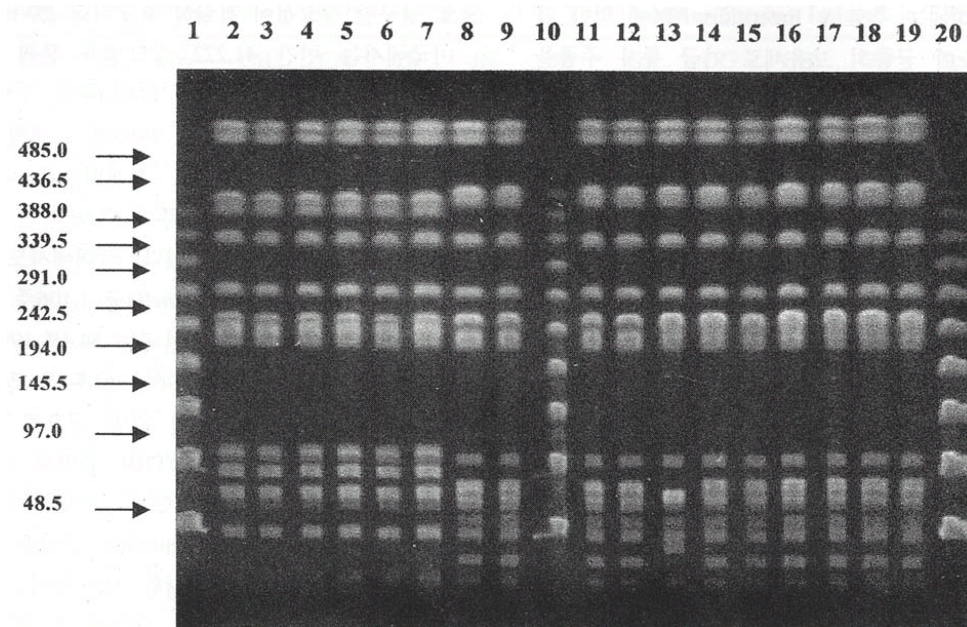


Figure 1. PFGE patterns of *Salmonella* Typhimurium DT104 isolates. Lane 1, 10, 20 : Molecular marker, lane 2~7 : Jeonnam (A1), lane 8, 9, 11, 12 : Gangwon (B1), lane 13 : Busan (B2), lane 14~19 : Jeju (B1).

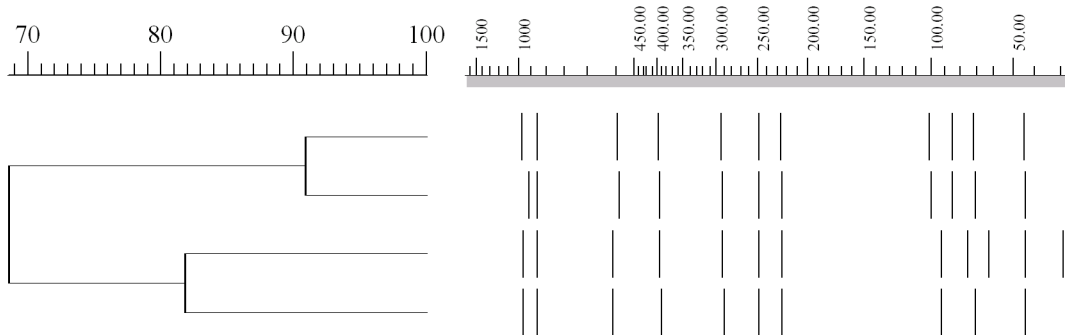


Figure 2. Dendrogram analysis and PFGE patterns from 63 cultures of *S. Typhimurium* DT104 isolates.

Table 5. Genotypic and Phenotypic Characteristics of *S. Typhimurium* DT104 Isolates

Area	No. of isolates	Year	Resistance phenotype (No of isolates)	PFGE types
Jeonnam Yeongnam	14	1997	ACSSuTeTIC (8) ACSSuTeTICSAM (6)	A1
Gangwondo Chuncheon	5	1997	ASSuTeTIC (5)	B1
Incheon Namdonggu	7	1997	ACSSuTeTIC (5) ACSSuTeTICFOX (1) ACSSuTeTICSAM (1)	A1
Chungbuk Boeun(Incheon resident)	4	1998	ACSSuTeTICSAM (4)	A1

1993년에서 1995년까지 영국에서 trimethoprim (Tm)에 내성을 보이는 DT104 (R-type ACSSuTTm)군이 1%에서 27%로 증가하였고 ciprofloxacin에 내성을 보이는 DT104 (R-type ACSSuTCip)군이 0%에서 6%로 증가하였다. 영국의 경

우 Tm 내성의 획득을 소에서 발견되는 DT104 R-type ACSSuT 감염 치료에 이 약제를 사용한 결과일 것으로 추정하고 있다^{12, 13)}. 또한 현재 ciprofloxacin은 사람에서 invasive salmonellosis에 선택적으로 쓰이기 때문에 이 약제에

Table 6. Geographical Distribution PFGE Types of *S. Typhimurium* DT104 Isolates

Area	PFGE type (No. of isolates)				Total
	A1	A2	B1	B2	
Seoul	4	1	—	—	5
Incheon	11	—	—	—	11
Gyeonggi	5	—	—	—	5
Gangwon	4	—	5	—	9
Jeonnam	15	—	2	—	17
Busan	—	—	—	2	2
Gwangju	1	—	1	—	2
Jeju	—	—	12	—	12
U.S.A	4	—	1	—	5
Total(%) [*]	40(63.5)	1(1.6)	20(31.8)	2(3.2)	63

^{*}excluded isolates of USA

내성을 보이면 깊은 관심을 갖게 되었다.

국내 분리 DT104주에서는 Fox, Sxt, NA 등에 추가의 내성을 보이는 균이 각각 1주씩 확인되어 새로운 약제에 대한 내성률이 점차 증가 추세를 보일 가능성을 배제할 수 없다.

미국에서는 *S. Typhimurium* 분리주를 대상으로 chloramphenicol에 내성을 보이면 DT104에 대한 특이 marker로 지정하여, 각 주의 보건국에서는 *S. Typhimurium* 분리주에 대하여 chloramphenicol 내성을 조사하고 만일 내성을 보이면 CDC에 보내서 약제내성시험과 파지형 시험을 수행하도록 하여 지속적인 감시를 수행하고 있다¹⁹⁾.

선진 외국에서는 환자를 치료하고 수의학 분야에서 동물의 질병을 치료하거나 성장을 촉진하는데 사용되는 약제의 사용을 제한하는 지침을 내리고 있다. 왜냐하면 fluoroquinolones처럼 환자치료에 사용되는 그러한 약제가 교차내성을 나타낼 수 있으므로 신중하게 사용하도록 유도하고 있다¹⁹⁾. 또한 외국의 경우 DT104균의 감염원, 감염경로 및 clonality 등을 밝히기 위하여 PFGE typing 및 plasmid profiling 등의 방법 등이 유용하게 이용되었고^{21, 22)}, 국내 분리 주에서도 몇 가지 PFGE pattern과 plasmid profile을 보여 주었기 때문에 우리나라에서도 이들 DT104균의 관리를 위하여 반드시 이들 subtyping 방법들을 포함하여 새로운 방법들이 개발될 필요성이 있다고 사료된다.

결론적으로 우리나라에서도 분리된 *S. Typhimurium* DT104균이 전국적으로 분포하고 모두 4제 이상의 다제 내성균으로 확인됨에 따라 DT104균에 대한 관리를 체계적으로 연구할 필요성이 대두되고 있다. 따라서 본 연구는 DT104균에 대한 국내 유행자료 및 항균제 내성에 대한 정보를 제공하고 오염원, 감염 경로 등을 밝히기 위한 방법을

제시하고, 이들 병원체의 특징적인 내성연구를 위한 기초 자료로 활용 할 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

목 적 : 1997년부터 1999년까지 보건 검사망을 통해 수집된 *S. Typhimurium*균의 파지형을 분석하여 이중 DT104 형에 대한 약제내성양상을 조사하고 발생유래별로 내성형과 PFGE 양상을 분석하여 국내분리 DT104 주의 특성을 분석하고자 하였다.

방 법 : *Salmonella* 혈청형 확인시험으로 *S. Typhimurium* 균을 확인 동정하고 집단 및 산발적으로 발생한 환자로부터 분리된 *S. Typhimurium*균 496주에 대하여 파지형 별 시험을 실시하고 이중 DT104 형으로 확인된 63주에 대하여 ampicillin외에 15종의 항균제 디스크로 항균제 감수성 시험을 실시하고 PFGE 형별 시험을 실시하였다.

결 과 : *S. Typhimurium* 분리주 496주의 파지형은 모두 28종의 파지형이 확인되었으며 이중 DT104 형이 63주로 전체의 12.9%를 차지하였다. 63주의 DT104 균주에 대하여 16종의 약제에 대한 내성양상을 분석한 결과 63주에 모두 5제 이상의 내성을 보였으며 내성형 ACSSuTTic type이 가장 많이 관찰되었다. PFGE의 DNA 절편 양상을 근거로 유전적 관련성을 보았을 때 총 63주중 A1형이 40주(63.5%), A1형과 2개 절편의 차이를 보이는 A2형이 1주(1.6%), A1형과 9개 절편의 차이를 보이는 B1형이 20주(31.7%), B1형과 4개의 절편의 차이를 보이는 B2형이 2주(3.2%)로 확인되었다. 발생 유래별로는 집단발생으로부터 분리된 균주에서는 동일한 내성양상과 PFGE 양상을 보였다.

결 론 : 본 연구결과 세계적으로 유행하고 있는 *S. Typhimurium* DT104 균이 우리나라에서도 유행이 의심되고 있으며, 국내 분리 주 모두에서 영국, 미국 등 많은 나라에서 유행하고 있는 유형인 다제 내성균이 확인되었다. 또한 이들 분리주간에는 유전적으로 매우 밀접히 관련되어 있으나, 국내에는 유전적으로 상이한 2가지 이상의 clone이 유행하고 있을 가능성을 보여주었다. 발생 유래별로는 집단 발생으로부터 분리된 DT104균주에서는 유사한 내성양상과 동일한 PFGE 양상을 보여 국내 유행 다제 내성 DT104균의 효율적 감시와 역학조사를 위한 기초 자료를 제공할 수 있을 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

- 1) Health Communication and Public Relations : Multi-Drug resistant *Salmonella* Typhimurium. Fact sheet No 139, 1997
- 2) Baggesen DL, Sandvang D, Arrestrup FM : Characterization of *S. Typhimurium* DT104 isolated from Denmark and comparison with isolated from Europe and the United States. *J Clin Microbiol* 38:1581-1586, 2000
- 3) Thong KL, Ngeow YF, Altwegg M, Navaratham P, Pang T : Molecular Analysis of *S. Enteritidis* by PFGE and Ribotyping. *J Clin Microbiol* 33:1070-1074, 1995
- 4) Davies A, O'Neill P, Towaers L, Cooke M : An outbreak of *Salmonella* Typhimurium DT 104 food poisoning associated with eating beef. *Commun Dis Rep* 6, 1996
- 5) Low JC, Angus M, Hopkins G, Munro D, Rankin SC : Antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* Typhimurium DT104 isolated and investigation of strains with transferable apramycin resistance. *Epidemiol Infect* 118:97-103, 1997
- 6) Wakk PG, Davis S, Threlfall EJ, Ward LR, Ewbank AJ : Chronic carriage of multidrug resistant *Salmonella* Typhimurium in a cat. *J Small Anim Pract* 36:279-281, 1995
- 7) Angulo FJ : Multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium DT104. *Emerg Infect Dis* 3:1, 1997
- 8) Wall PG, Morgan D, Lamden K, Griffin M, Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B : A case control study of infection with an epidemic strain of multiresistant *Salmonella* Typhimurium DT 104 in England and Wales. *Commun Dis Rep* 4, 1996
- 9) Schmiegier H, Schicklmaier P : Transduction of multiple drug resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104. *FEMS Microbiol Lett* 170:215-216, 1999
- 10) Wall PG, Morgan D, Lamden K, Griffin M, Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B : Transmission of multi-resistant strains of *Salmonella* Typhimurium from cattle to man. *Vet Rec* 136:591-592, 1995
- 11) Bhatia R, Vaze S, Agarwal DS : Transferable multiple drug resistance in *Salmonella* Typhimurium Indian. *J Med Res* 74:642-647, 1981
- 12) Threlfall EJ, Frost JA, Ward LR, Rowe B : Increasing spectrum of resistance in multiresistant *Salmonella* Typhimurium. *Lancet* 347:1053-1054, 1996
- 13) Frost JA, Threlfall EJ, Rowe B : Antibiotic resistance in *Salmonella* from humans in England and Wales : the situation in 1994. *PHLS Microbio Digest* 12:131-133, 1995
- 14) Laboratory Center for Disease Control : *Salmonella* Typhimurium Phage Type 104. Canada, 1997
- 15) Evans SJ, Davis RH : Case control study of multiple-resistant *Salmonella* Typhimurium DT104 infection of cattle in Great Britain. *Vet Rec* 7:557-558, 1996
- 16) Huges J, Tauxe R : *Salmonella* Typhimurium DT104 workshop. May 1. CDC. 1997
- 17) Wray C, Davies RH : A veterinary view of *Salmonella* in farm animals. *PHLS Microbiology Digest* 13:44-48, 1995
- 18) Hollingsworth J : Federal agencies collaborate to control dangerous new *Salmonella* strain. *JAVMA* 210:1712-1716, 1997
- 19) CDC : Multidrug-resistant *Salmonella* serotype Typhimurium-United States. *MMWR* 11:308-310, 1996
- 20) Threlfall EJ, Hampton MD, Scofield SL, Ward LR, Frost JA, Rowe B : Epidemiological application of differentiating multiresistant *Salmonella* Typhimurium DT 104 by plasmid profile. *Commun Dis Rep* 6:155-158, 1996
- 21) Corbertt G, Riain UN : The Use for pulsed-field gel electrophoresis for subdivision of *Salmonella* Typhimurium in an outbreak situation. *J Infect* 36:175-177, 1998
- 22) 박기덕, 이명원, 박미선 : 위장관감염 세균성 병원체에 대한 역학적 연구: 살모넬라 감염 병원체에 대한 역학적 연구. *국립보건원보* 29:9-17, 1992
- 23) 국립보건원 : 최근 4년간 국내에서 분리된 살모넬라군 (1993~1996). *감염병 발생정보* 8:42, 1997
- 24) Ewing WH : Identification of Enterobacteriaceae. Elsevier 4th ed, NY, 108-318, 1986
- 25) Anderson ES, Williams REO : Bacteriophage typing of enteric pathogens and Staphylococci and its use in epidemiology. *J Clin Path* 9:94-110, 1956
- 26) NCCLS : Performance standards for antimicrobial susceptibility testing : Ninth Informational Supplement 19(1), 1999
- 27) CDC : Standardized molecular subtyping of Foodborne bacterial pathogens by PFGE, 1998
- 28) Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B : Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by Pulsed-Field Gel Electro-phoresis : Criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 33:2233-2239, 1995