

3차 병원에서 1년간 분리된 *Salmonella typhimurium*의 임상양상 및 분자 역학 분석

류숙원 이창규 김장수 · 이도현 김영기 이갑노

고려대학교 임상병리학교실

Clinical Features and Molecular Epidemiology of *Salmonella typhimurium* for a Year Isolated in the Tertiary Hospital

Sook Won Ryu, M.D., Chang Kyu Lee, M.D., Chang Su Kim M.D., Do Hyun Lee, M.T.,
Young Kee Kim, M.D. and Kap No Lee, M.D.

Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Korea University,
Seoul, Korea

Background : The incidence of reported nontyphoidal Salmonellosis has increased during last decade in Korea. *Salmonella typhimurium* and *Salmonella enteritidis* are two major serotypes in nontyphoidal *Salmonella*. To determine the nature of potential outbreak *S. typhimurium* infection in a community, we retrospectively evaluated clinical and epidemiologic features of *S. typhimurium* infections and performed pulsed-field gel electrophoresis(PFGE) to investigate a genetic relatedness of *S. typhimurium* isolated in Guro Hospital.

Methods : From May 1998 to April 1999, a total of 20 *S. typhimurium* strains were isolated from 18 patients. PFGE patterns were analyzed for 20 *S. typhimurium* strains. Clinical and epidemiological features were evaluated from their medical records.

Results : Seventy two percent(13/18) were acute gastroenteritis, and 11 %(2/18) were enteric fever and 16 %(3/18) were intussusception. Seventy eight percent(14 of 18) of patients were six years old or less than. There were two major type(A, B) on PFGE analysis. Eight of 20 strains showed identical PFGE type(A1). Eleven strains were subtypes of A1. One strain showed different type(B). Similarity coefficients between A1 and its subtypes were all over 0.765 and they showed close genetic distance on dendrogram. Antibigram of A1 eight strains were various.

Conclusions : High genetic relationship among 20 *S. typhimurium* strains for a year in Guro area indicates that they were possibly originated from one clone and that there might be a common source of infection. More efforts should be directed toward the epidemiological investigation of the cases to detect outbreaks and prevent further spread of the infection.

(Korean J Clin Microbiol 1999;2:199-206)

Key Words : *Salmonella typhimurium*, Clinical feature, PFGE, Molecular epidemiology

서 론

일반적으로 nontyphoidal *Salmonella*는 자연계에 널리 분포되어 있어 이들에 의해 오염된 고기나 계란, 우유 등과 같은 동물 유래의 음식들을 날로 또는 가열이 덜 된 상태로 섭취하는 경우에 인체 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다[1-2]. 이들은 주로 식중독을 일으키지만, 면역이 억제된 환자에서는 패혈증, 심내막염

원 본 접수 : 1999년 8월 9일 접수번호 : CM 99-2-6
수정본접수 : 1999년 9월 7일
교신저자 : 이창규
(152-703) 서울시 구로구 구로동 80
고대 구로병원 임상병리과 의국
전화 : 02-818-6227 FAX : 02-818-6228

(3), 농흉(4), 뇌막염(5) 등을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 최근 들어 우리나라도 다른 선진국들과 같이 *Salmonella typhi*에 의한 감염은 줄어드는 대신 *S. typhimurium*나 *S. enteritidis* 등에 의한 nontyphoidal salmonellosis는 증가하고 있는 추세이다[6-9]. 구로 병원에서 *S. typhimurium*이 1990년에는 전체 salmonellosis의 5%를 차지하였으나, 1998년의 경우는 43%로 증가하였다. 이들에 의한 감염이 단기간에 집중적으로 발생하는 경우에는 쉽게 감염원을 추적할 수 있으나, 산발적으로 비교적 긴 시간에 걸쳐 발생하는 경우에는 이들의 역학적인 조사가 쉽지 않다. 이에 저자들은 병원감염의 역학조사에서 널리 이용되는 pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) 방법으로 구로병원에서 1년 간 분리된 *S. typhimurium*에 대하여 유전자형 분석을 통하여 이들 분리 균주들의 유전적인 연관성[10-11]을 알아보하고자 하였고, 아울러 이들의 임상적인 특징들을 후향적으로 조사하여 보았다.

대상 및 방법

1. 대상균주

1998년 5월부터 1999년 4월까지 고대 부속 구로병원에 내원한 18명의 환자에서 분리된 20주의 *S. typhimurium*를 대상으로 하였다.

2. 방법

1) 균주동정

균의 분리 및 동정은 통상적인 검사방법대로 selenite-F 증균배지를 이용하였고, MacConkey배지, Salmonella-Shigella배지상의 집락 형태, 생화학적 및 혈청학적 시험을 거쳐 살모넬라균 속을 확인 동정하였다. Serotype은 국립보건원의 도움을 받아 O, Vi, H 항원에 대한 항 혈청으로 결정하였다.

2) 항균제 감수성 검사

항균제 감수성 검사는 National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS)에서 권장하는 디스크 확산법으로 실시하였다. 항균제는 역학적 조사를 위하여 ampicillin, cephalothin, cefotaxime, gentamicin, ciprofloxacin, cefuroxime, tobramycin, amikacin, trimethoprim/sulfamethoxazole, piperacillin을 대상으로 하였다[12].

3) 임상 양상

임상증상, 기저질환의 유무, 연령의 분포, 지역적 관계, 약제 감수성 결과를 의무기록을 바탕으로 후향적으로 고찰하였다.

임상 증상은 설사, 복통, 구토등의 위장관 증상과 경미한 발열을 보이는 경우를 급성 위장관염(acute

gastroenteritis)으로, 뚜렷한 국소 병소가 없으면서 지속적인 고열을 보이며, 혈액이나 대변에서 살모넬라가 배양된 경우를 장열(enteric fever)로 분류하였다[13]. 세포성 면역기능의 결핍이 있는 경우, 세포탐식기능의 저하가 초래되는 질환과 위산분비의 저하, 장점막의 정상 세균총의 저하, 장점막의 방어 기능이 저하된 경우 등을 기저질환이 있는 것으로 분류하였다[14].

4) PFGE

균주의 DNA는 Smith 등[15]의 방법을 수정하여 제조하였다. 확인 동정된 살모넬라균을 3mL LB broth에 접종하여 O.D₆₅₀ = 0.5 정도로 키운 후 1.5mL를 취해 13,000 rpm에서 원심분리하여 침사체를 얻은 후, Pett IV buffer ([pH 7.6], 1.0M NaCl, 10mM Tris-Cl)를 넣어 재부유후 원침하여 2회 세척하였다. 20 mM EDTA에 녹여 45°C에 보관한 1.3% InCert agarose 150 μ L와 균주 재부유액을 동량비율로 혼합하여 주형에 넣고 4°C에서 10분간 굳혔다. 만들어진 plug들을 4 mL의 EC lysis buffer (6mM Tris [pH 7.6], 1M NaCl, 100mM EDTA, 0.2% sodium deoxycholate, 0.5% sodium lauroyl sarcosine, 0.5% Brij, 4 mg/mL lysozyme, 20 μ g/mL RNase)에 넣고 37°C 수조에서 하루 밤 동안 반응시켰다. 이들 plug를 3 mL의 ESP 용액(0.5M EDTA [pH 8.0], 2% sodium lauroyl sarcosine, 0.5mg/mL proteinase K)에 옮겨 50°C에서 24시간씩 2회 반응시켰다. Proteinase K를 충분히 불활화한 후 제한효소 완충액 200 μ L와 제한 효소 XbaI (Beringer Mannheim, Germany) 50 U를 넣고 얼음에 30분 둔 후 36°C에서 하룻밤 배양하였다. 완충액을 버리고 세척완충액(CHEF Genomic DNA Plug kit, Bio-Rad)으로 충분히 세척하였다. 그리고 0.5 μ g/mL의 EtBr이 함유된 1% SeaPlaque GTC low melting agarose에서 126 V(4.5 V/cm), pulse time 5-120초, 9°C의 조건으로 39시간 동안 전기영동(Gene Navigator System, Pharmacia Biotech, USA)한 후 UV illuminator하에서 관찰하였다. 재현성 검사를 위해 동일조건 하에 2회 반복하였다.

3. PFGE 결과분석

PFGE 결과는 Tenover 등[16]의 방법에 따라 각 균주의 DNA 위치가 동일한 분획양상을 보일 경우 같은 클론으로, 6개 이하의 분획차이를 보이면 클론의 아형으로 7개 이상의 분획차이를 보이면 다른 클론으로 간주하였다. 전기영동 사진의 분획을 육안 판독한 후 NTSYS(numerical taxonomy system and multivariate analysis system, version 1.50 Applied biostatistics Inc. USA) 프로그램에 맞도록 분획이 있으면 1, 없으면 0으로 통계행렬을 구성하였다. 균주간의 다양성 정도는 Dice방법[17]을 이용하여 유사성 계수(similarity coefficient, F value)로써 나타내었고, 균주간의 유전적 거리는 UPGMA(unweighted pair grouparithmetic average analysis)법에 의한 군집분석법

으로 수지상 도표를 작성하였다(18-19)

결 과

1. S. typhimurium 발생 양상

총 20 예중 대변에서 19 예, 혈액에서 1 예가 분리되었다(Table 1). 월별로는 5월부터 10월 사이에 14예

(78%)가 발생하였으며 8월과 10월에 각각 4 예로 정점을 이루었다(Fig. 1). 0세에서 6세사이의 소아가 전체의 72%를 차지하였고, 3 예는 50대 이상의 고령환자고, 1 예는 44세의 급성 골수구성 백혈병환자였다(Fig. 2). 지역적으로는 구로구가 9 예로(50%) 가장 많았고, 근접한 양천구, 광명시가 각각 2 예, 그 외 지역이 각각 1 예씩 분포하였다(Fig. 3).

Table 1. S. typhimurium infection in this study

No. of Case	PFGE type	District	Age	Specimen	Clinical manifestation
1	A1	Kuro-gu Kuro-dong	54	stool	AGE
2	A1	Kuro-gu Kuro-dong	2	stool	AGE
	A1	Kuro-gu Kuro-dong		stool	AGE
	A1	Kuro-gu Oryu-dong	6	stool	intussusception
	A1	Kuro-gu Oryu-dong	6	stool	intussusception
6	A1	Yangchon-gu Sinwol-dong	4	stool	AGE
7	A1	kwanak-gu Bongchon-dong	3	stool	AGE
	A1	Choongnam Sosan-si	67	stool	AGE
9	A2	Kuro-gu Kuro-dong	2	stool	intussusception
10	A2	Yuju-gun	44	blood	enteric fever
11	A3	Kuro-gu Kung-dong	4	stool	AGE
12	A4	Yangchon-gu Sinwol-dong	6	stool	enteric fever
13	A5	Kuro-gu Kuro-dong	5	stool	AGE
14	A6	Kuro-gu Kuro-dong	4	stool	AGE
15	A7	Kwangmyung-si	2	stool	AGE
16	A8	Kwangmyung-si	4	stool	AGE
17	A9	Yangchon-gu Sinwol-dong	53	stool	AGE
18	A10	Buchon-si	4	stool	AGE
19	A11	Kumchon-gu Doksan-dong	4	stool	intussusception
20	B	Kuro-gu Kuro-dong	5	stool	AGE

* Abbreviation : AGE, acute gastroenteritis.

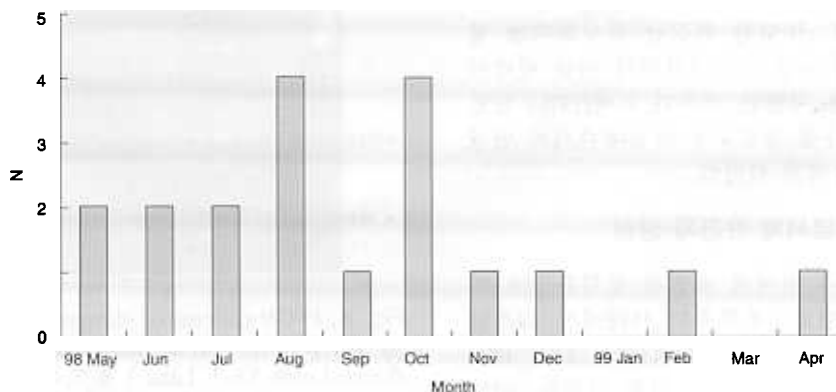


Fig. 1. The monthly distribution of S. typhimurium infection
Abbreviation: N, the number of patients.

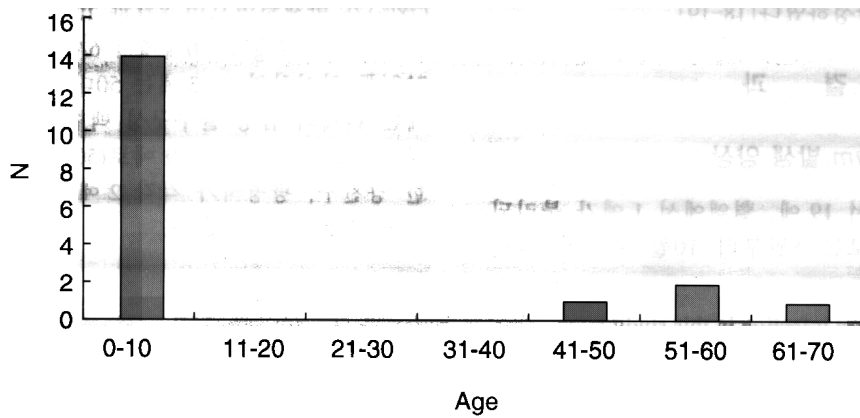


Fig. 2. The age distribution of *S. typhimurium* infection. Abbreviation: N, The number of patients.

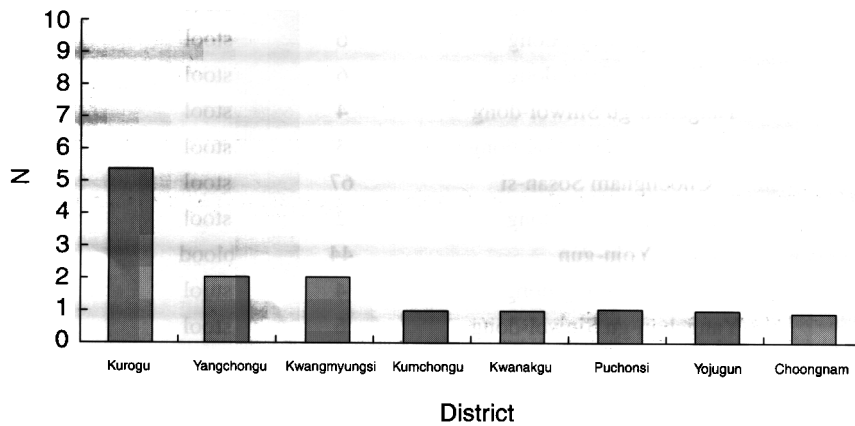


Fig. 3. The area distribution of *S. typhimurium* infection. Abbreviation: N, The number of patients.

2. 임상 양상과 기저 질환

설사, 복통, 구토 등의 위장관 증상과 경미한 발열을 보이는 급성 위장관염이 13 예(72%)로 대부분이었고 뚜렷한 국소 병소가 없으면서 지속적인 고열을 보이며, 혈액이나 대변에서 살모넬라가 배양된 경우인 장열은 2 예(11%)였으며, 뚜렷한 위장관 증상보다는 혈변을 주소로 내원, 장 중첩증의 의심하에 바륨 에네마로 진단하고 정복술을 시행한 경우가 3 예(17%) 있었다. 기저질환으로는 급성 골수구성 백혈병환자와 만성 알코올성 간 질환자 2 예가 있었다.

3. PFGE에 의한 염색체 유전자 양상

PFGE 양상 분석결과 염색체 유전자 분석은 20kb에서 650kb까지 분포하였고, 분획수는 11개에서 14개였다. 이들 중 동일한 양상을 보이는 A1형이 8주, 40%를 차지하였고, A1과 3개의 분획차이를 보이는 A2형이 2주였고, A1과 7개미만의 분획차이를 보이는 A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11이 각각 1주씩 분포하

였다. A2부터 A7까지는 3개 이하의 분획차이를 보이는 근접하게 연관된(closely related)군주였고, A8부터 A11까지는 4개 이상의 분획차이를 보이는 연관 가능

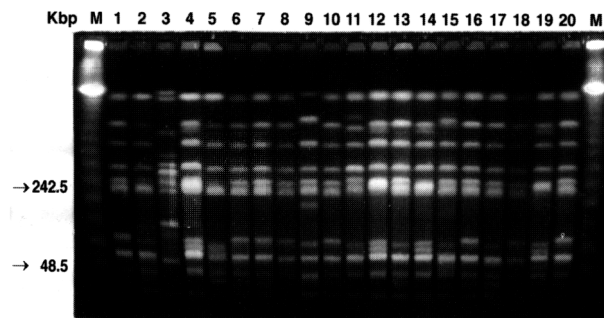


Fig. 4. PFGE patterns of chromosomal DNA fragments of 20 *S. typhimurium* strains isolated from Guro Hospital digested with Xba1. Lane 1, 6, 7, 8, 10, 16, 18 and 20, type A1; 12 and 14, type A2; 13, type A3; 17, type A4; 5, type A5; 15, type A6; 19, type A7; 2, type A8; 4, type A9; 9, type A10; 11, type A11; 3, type B.

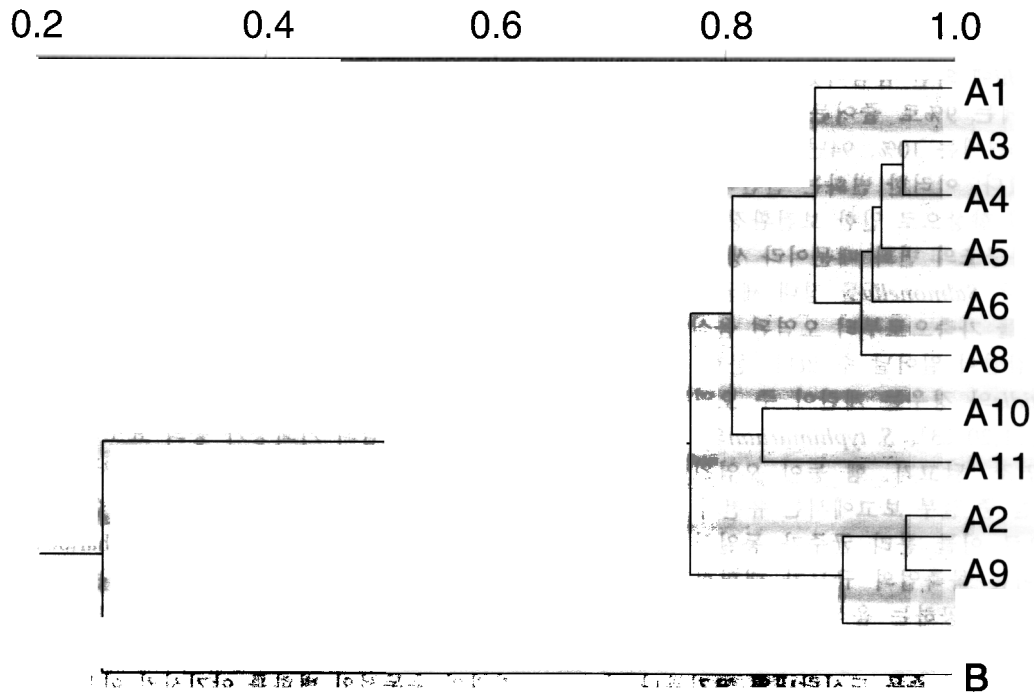


Fig. 5. Dendrogram showing estimates of distance values using cluster analysis generated by NTSYS program on the basis of F value.

Table 2. Comparison between antibiogram and PFGE patterns

AM	CF	CTx	GM	CX	CE	TO	AN	TS	PI	PFGE type	N (%)
R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	A1, A3, A4, A6, A7, A9, A10, A11	8(40)
S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	B, A2(2), A1(2), A5	6(30)
R	R	S	S	S	R	S	S	R	S	A1(2)	2(10)
R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	A1	1(5)
R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	A8	1(5)
R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	A1	1(5)
R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	A1	1(5)

* Abbreviations : AM, ampicillin; CF, cephalothin; CTx, cefotaxime; GM, gentamicin; CX, ciprofloxacin; CE, cefuroxime; TO tobramycin; AN, amikacin; TS, trimethoprim/sulfamethoxazole; PI, piperacillin.

성(possibly related)이 있는 균주였다. 7개이상의 분획차이를 보이는 B형은 한 주였다(Fig. 4). 재현성 검사에서 이들은 모두 동일한 양상을 보였다.

A1과 그 아형간의 유사성 계수(similarity coefficient, F value)는 1에서 0.765까지의 범위 내에 있었고 A group과 B group과의 유사성 계수는 0.248로 낮은 유전적 유사도를 보였다(Fig. 5). PFGE 양상을 지역별 분포와 비교할 때, 동일한 PFGE양상을 보였던 A1형 8주 중 6주가 구로구에서 분리된 균주였다(Table 1).

4. 항균제 감수성 양상과 PFGE양상의 비교

총 12예중 8주, 40%가 ampicillin과 piperacillin에만 내성을 보이는 항균제 감수성 양상을 보였다. 이들의

PFGE type은 A1, A3, A4, A6, A7, A9, A10, A11형으로 다양하였다. 시험 항균제에 모두 감수성을 보인 균주는 6주, 30%를 차지하였다. 이들의 PFGE type은 A1이 2주, A2가 2주, A5, B였다. 또한 PFGE에서 동일한 밴드 양상을 보였던 8주의 A1형은 6종류의 다양한 항균제 감수성 양상을 보여 PFGE양상과 항균제 감수성 양상이 반드시 일치하지 않음을 볼 수 있었다(Table 2).

고 찰

국립보건원의 보고에 의하면 우리나라에서 살모넬라 감염의 가장 흔한 원인균은 1990까지는 S. typhi이었으나 1991년부터 1993년까지는 B군에 속하는 S.

*typhmuriium*이었고, 1994년이후 부터는 *S. enteritidis*이었다[8-9]. 구로병원에서도 1990년에는 살모넬라 감염 중 90%가 *S. typhi*에 의한 감염이었으나 점차 감소하기 시작하여 97년에는 9%로 줄어든 반면, nontyphoidal *Salmonella*는 90년에는 10%, 94년에는 67%, 97년에는 91%로 증가하였다. 이러한 변화는 선진국들과 마찬가지로 경제수준의 향상으로 인한 보건환경 및 식생활의 개선, 식품 유통구조의 변화 때문이라 생각된다. 가금류 등의 동물들은 *Salmonella*를 장내 세균총으로 보유하고 있는데 이들 가축으로부터 오염된 음식을 섭취하였을 때 인체 감염이 일어날 수 있다. 문헌 고찰에 의하면 *S. enteritidis*의 경우는 계란이 주 오염원이 되는 경우가 많았고[1,20-23], *S. typhimurium*의 경우는 우유, 치즈, 칠면조, 닭고기, 햄 등이 오염원이 되었다[2,24-27]. 이들 중 일부 보고에서는 유전자 및 항균제 감수성 양상으로 이들 분리 균주가 동일한 균주임을 증명하였다. 이는 목축업의 규모가 대형화됨에 따라 한 공급업체에서 제공하는 음식물이 오염되었을 경우 지역사회 보건에 심각한 영향을 미칠 수 있음을 보여 준다. 우리나라에서도 주문 도시락내의 고기류나 김밥을 먹고 *S. enteritidis*에 의한 집단식중독이 발생한 의한 보고가 있었다[28-30].

본 연구에서 구로지역을 중심으로 1년간 분리된 20주의 PFGE 양상을 분석해 보았을 때 동일한 분획 양상을 보이는 균주가 8주가 있었고, 이들과 유전적으로 근접한 연관성을 보인 균주가 7주 있었으며 연관 가능성이 있는 균주가 4주 있었다. 이로서 전체의 95%가 유사성 계수 0.765이상으로 우세한 유전형과 연관성을 보임을 알 수 있었다. 이는 이들이 유전적으로 하나의 클론에서 유래하였을 가능성과, 어떤 공통 감염원이 존재할 가능성을 시사 해준다. Willson 등[31]에 의하면 감염된 부모 형제로부터의 영아, 소아로의 전파 위험이 매우 높은 데, 영아의 salmonellosis의 경우 가족 중 하나에서 균이 분리될 확률이 39%이었고, 소아에서는 13%였다. 본 연구에서도 6세 이하의 경우가 78%를 차지하여, 감염원의 추적을 위해서는 환자의 가족들에 대한 변 배양 검사가 필요하다고 생각된다. 지역적으로 PFGE 양상을 지역별 분포와 비교하여 보았을 때, 유전적으로 동일한 A1형을 보였던 8주 중 6주가 구로구에서 분리되었다. PFGE 유전자형 분석에서 한 예의 경우 처음에는 B type 이었으나 4주 후의 major type인 A1 type의 아형인 A5로 변한 예가 있었다. 이는 동일한 균주가 여러 환경적인 요인으로 유전자 형이 바뀌었거나, 아니면 전혀 새로운 균주에 의한 감염의 가능성 또한 배제할 수 없었다.

항균제 감수성 결과 동일한 결과를 보이는 8주의 PFGE양상은 다양하였고, 동일한 밴드 양상을 PFGE에서 보였던 A1형(8주)들은 각각 다른 항균제 감수성 양상을 보여, 항균제 감수성 양상과 PFGE 유전자형과의

비교에서 반드시 일치하지는 않았다. 이는 Thong 등[11], 최 등[32]의 결과와 비슷하였다.

본 연구에서 소아가 78%, 50대 이상 환자가 16%를 차지하였으며, 이는 다른 국내 보고와 일치한다[7,33]. 환자의 임상양상은 급성 위장관염이 전체의 72%였고 이들의 76%가 6세이하의 소아에서 발생하였다. Gomez 등[34]도 살모넬라 위장관염은 5세이하의 소아에서 가장 높은 발생률을 보이고 특히 1세 이하의 소아와 70세 이상의 노인에서 많이 발생함을 보고하였다. 소아에서 살모넬라 위장관염이 높은 이유로서 세포성 및 체액성 면역의 미성숙과 우유, 모유등으로 인해 상대적으로 떨어진 위의 산도, 부족한 장관의 정상 상재균, 분변에 의한 경구감염의 기회증가 등의 요소가 관여할 것으로 생각된다. 또한 소아의 22%(3예)에서 장 중첩증을 보였다. Lin 등[35]은 쥐를 이용한 실험에서 *E. coli*, *Salmonella*에서 추출한 lipopolysaccharide를 복강내에 주입하였을 때 장 중첩증이 발생하는 것을 관찰하였고, 세균의 lipopolysaccharide가 장간막 림프절종대를 일으켜 이 부위가 선두(leading point)가 되거나, 또는 장관의 운동성의 변화를 야기시켜 이를 유발한다고 주장하였다. 따라서 장 중첩증이 있는 소아에 있어서 대변 배양검사를 해 볼 필요가 있다고 생각된다.

살모넬라 감염에 잘 이환되는 질환으로는 후천성 면역결핍증이나, 종양이나 장기이식 등의 체액성 면역이 떨어지는 경우, 탐식기능의 장애를 주는 만성 육아종성 질환, 말라리아, 혈색소성 질환 등이 있고, 세균의 방어막이 되는 위의 산도가 떨어지는 무 위산증, 제산제 복용의 경우와, 정상 장내세균이 억제되어 세균의 장내 세포로의 침입이 용이한 항생제 복용, 염증성 장 질환등이 있다[14]. 본 연구에서도 성인 환자의 절반에서 기저 질환이 있었는데, 급성 골수성 백혈병 환자의 경우로 장열에서 패혈증으로 발전한 예가 있었으며, 만성 알코올성 간 질환환자가 급성 위장관염으로 이환된 경우가 있었다.

계절적으로는 다른 국내보고와 마찬가지로 주로 하절기와 가을에 걸쳐 많이 발생하였다[7,9]. 이는 기후조건이 비슷한 일본과도 비슷한 양상을 보였다[36].

요 약

배 경: 1990년대들어 우리나라에서도 nontyphoidal salmonellosis의 빈도가 증가되고 있다. nontyphoidal *Salmonella* 중 중요한 두 혈청형은 *Salmonella typhimurium*과 *Salmonella enteritidis*이다. 이에 저자들은 지역사회에서 점진적으로 증가하는 *S. typhimurium* 감염의 성상을 파악하고자 그들의 임상적 양상을 후향적으로 고찰하고, 분리된 균주들의 유전적 연관성을 pulsed-field gel electrophoresis(PFGE)를 이용하여 알아보 고자 하였다.

방 법 : 1998년 5월부터 1999년 4월까지 고대부속 구로병원에 내원한 18명의 환자에서 분리된 20주의 *S. typhimurium*를 대상으로 하였다. PFGE를 이용하여 유전자형별 분류를 하였고, 환자의 임상증상, 기저질환 유무, 연령의 분포, 지역적 관계, 약제 감수성 결과들의 무기록을 바탕으로 고찰하였다.

결 과 : 총 18 예중 13 예(72%)가 급성 위장관염 증상을 나타냈고, 2 예(11%)가 장열을, 3 예(16%)가 장충첩증을 보였다. 14 예(78%)가 6세 이하의 어린 소아였다. PFGE결과 크게 A, B 두 형으로 나눌 수 있었다. 동일한 분획양상을 보이는 A1형이 8주(40%)였으며 11주가 A1의 아형이었고 나머지 1주만이 B형이었다. A1형과 그들의 아형들간의 유사성 계수는 0.765이상이었다. 수치상 지표로 유전적으로 매우 근접함을 알 수 있었다. A1형을 보이는 8주의 항균제 감수성 양상은 다양하였다.

결 론 : 1년간 구로 지역을 중심으로 분리된 *S. typhimurium* 감염의 유전적 연관성이 매우 높아 이들이 동일 클론에서 유래하였고, 공통감염원이 존재할 가능성을 제시한다. 추후 집단감염의 감염원 추적을 위해, 더 이상의 감염의 확산을 막기 위해 보다 면밀한 발생감시 및 다각적인 역학적 조사가 더 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Luoio ME, Morse DL, Potter DVM, DeMelfi TM, Guzewish JJ, Tauxe RV, Blake PA. *The emergence of grade A eggs as a major sources of Salmonella enteritidis infections. New implications for the control of Salmonellosis. JAMA* 1988;259:2103-7.
2. Ryan CA, Nickels MK, Hargrett-Bean NT, Potter ME, Endo T, Mayer L et al. *Massive outbreak of antimicrobial-resistant Salmonellosis traced to pasteurized milk. JAMA* 1987;258:3269-74.
3. Gill GV. *Endocarditis caused by Salmonella enteritidis. Br heart J* 1979;42:353-4.
4. Burney DP, Fisher RD and Schaffner W. *Salmonella empyema a review. South Med* 1977;70:375-7.
5. Chusid MJ, Dunningan TH and Lewis DS. *Salmonella meningitis in infancy. Wis Med J* 1980;79:23-25.
6. Chalker RB, Blaser MJ: *A review of human Salmonellosis : III. magnitude of Salmonella infection in the United States. Rev Infect Dis* 1988;10:111-24.
7. 서진태, 정윤섭, 박종우, 김경동, 손한철, 양동욱, 김의준. *전국 주요도시 대학병원에서 분리된 Salmonella 균에 관한 연구. 대한 의학협회지* 1989;32(11):1230-38.
8. 김호훈, 신영학, 박미선, 강연호, 박기덕. *장티푸스 및 살모넬라증 병원체에 대한 역학적 연구. 국립보건원보* 1994;31:14-22.
9. 김호훈, 강연호, 박미선, 김성한, 유재연, 전정훈 등. *장티푸스 및 살모넬라증 병원체에 대한 역학적 연구. 국립보건원보* 1996;33:25-36.
10. Sader HS, Hollis RJ, Pfaller MA. *The use of molecular techniques in the epidemiology and control of infectious disease. Clin Lab Med* 1995;15:407-31.
11. Thong KL, Cordano AM, Yassin RM, Pang Tikki. *Molecular analysis of environmental and human isolates of Salmonella typhi. Appl Environ Microbiol* 1996;62: 271-4.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards : *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing. 6th ed. M2-A6, Villanova, Pa, NCCLS, 1997*
13. Konneman, Allen, et al. eds. *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 5th ed. Philadelphia: Lippincort* 1997:202.
14. Mandel, Bennett, et al. eds. *Principle and practice of Infectious Disease. 4th. ed. New York: Churchill Livingstone* 1995:2019.
15. Smith CL, Klco SR, Cantor CR. *Pulsed-field gel electrophoresis and the technology of large DNA molecules. In: Dacies K, ed. Genomic analysis: a practical approach. Oxford: IRL press* 1988; 41-72.
16. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. *Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol* 1995;33:2233-39.
17. Dice LR. *Measurement of the amount of ecological association between species. Ecology* 1945;26:379.
18. Swaminathan B and Matar GM. *Molecular typing methods. In: Persing DH, Smith TF, Tenover FC, White TJ, ed. Diagnostic molecular microbiology, principles and application. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1993:26-50.*
19. Struelens MJ, Deplano A, Godard C, Maes N, Serruys E. *Epidemiologic typing and delineation of genetic relatedness of methicillin resistant Staphylococcus aureus by macrorestriction analysis of genomic DNA by using pulsed-field gel electrophoresis. J Clin Microbiol* 1992;30:2599-605.
20. Morse, Birkhead GS, Gaurdino J, Kondracki SF, Guzewish JJ. *Outbreak and sporadic egg-associated cases of Salmonella enteritidis: New York's experience. Am J Public Health* 1994;84:859-60.
21. Hedberg CW, David MJ, White KE, Macdonald KL,

- Osterholm MT. *Role of egg consumption in sporadic Salmonella enteritidis and Salmonella typhimurium infection in Minnesota. J infect Dis* 1993;167:107-11.
22. Center for Disease Control and Prevention. *Outbreak of Salmonella enteritidis infection associated with consumption of raw shell eggs. MMWR* 1992;267:3263-64.
 23. S Schultz, D Morse, W Parkin, GF Grady, EJ Witte, JL Handler et al. *Salmonella enteritidis infections in the Northeastern United States. MMWR* 1987;257:2408-11.
 24. Mertens PL, Thissen JF, Houben AW, Sturmans F. *An epidemic of Salmonella typhimurium associated with traditional salted, smoked, and dried ham. Ned Tijdschr Geneeskde* 1999 May 15;143(20):1046-9.
 25. Cody SH, Abbott SL, Marfin AA, Schulz B, Wagner P, Robbins K et al. *Two outbreaks of multidrug-resistant Salmonella serotype typhimurium DT 104 infections linked to raw milk cheese in Northern California. JAMA* 1999;281:1805-10.
 26. Grein T, O'Flanagan D, McCarthy T, Bauer D. *An outbreak of multidrug-resistant Salmonella typhimurium food poisoning at a wedding reception. Ir Med J* 1999;92(1):238-41.
 27. Kenny B, Hall R, Cameron S. *Consumer attitudes and behaviors-Key risk factors in an outbreak of Salmonella typhimurium phage type 12 infection sourced to chicken nuggets. Aust N Z J Public Health* 1999;23(2):164-7.
 28. 최태윤. 김밥에 의한 *Salmonella enteritidis* 집단 식중독. *감염* 1995;27:281-6.
 29. 보건 사회부 국립보건원. *S. enteritidis*의 유행. *감염병 발생 정보* 1992;3:53.
 30. 보건 사회부 국립보건원. 1989년도 역학조사에서 보고된 식중독 발생 예. *감염병 발생 정보* 1990;1:37.
 31. Wilson R, Feldman RA, Davis J, LaVenture M. *salmonellosis in infants: The importance of intrafamilial transmission. Pediatrics.* 1982;69:436-8.
 32. 최윤미, 배직현. Pulsed-field gel electrophoresis를 이용한 *Salmonella typhi*염색체 유전자의 다양성 분석. *대한 임상병리학회지* 1998;18:343-51.
 33. 나송이, 박진영, 이환종, 서정기. 10년간 소아 살모넬라 감염증의 발생양상 및 임상상. *감염* 1999;31;2:129-35.
 34. Gomez HF, Cleary TG, *Salmonella*, In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Disease 4th ed. Philadelphia: W.B saunders* 1998:1321-34.
 35. Lin Z, Cohen P, Nissan A, Allweis TM, Freund HR, Hanani M. *Bacterial wall lipopolysaccharide as a cause of intussusception in mice. J pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:301-5.
 36. Infectious Disease Surveillance Center. *Salmonella, Japan, 1992-1994. Infectious Agent Surveillance Report* 1995;16:1-2.