

## 植物病原性 細菌의 藥劑抵抗性에 關한 研究

### II. 벼 흰빛잎마름병균의 Agrepto 에 對한 抵抗性의 選拔 效果

趙 源 哲\* · 沈 載 昱\*\*

### Studies on the Chemical Resistance of Phytopathogenic Bacteria

#### II. Selective Effect of Chemical Resistance on the Rice Bacterial Leaf Blight Pathogen, *Xanthomonas oryzae* (Uyeda et Ishiyama) Dowson, to Agrepto.

W. C. Cho\* and J. W. Shim\*\*

#### Abstract

The experiments were carried out to investigate the selection effects on the drug resistance to Agrepto in *Xanthomonas oryzae*, the causal bacteria of rice bacterial leaf blight. The results obtained were as follows.

1. The Agrepto was stable at the heat treatment of 105°C. for 20 minutes, when the drug was added in the media.
2. The local isolates of the bacteria, 75-6 and 75-9, showed the different resistant reaction, when they were selected by the Agrepto contained media which concentrations of 10 $\mu$ g/ml and 100 $\mu$ g/ml.
3. The individuals showing high degree of resistance, which can grow on the media contained 10,000 $\mu$ g/ml of Agrepto, could be selected by the concentrations as low as 10 $\mu$ g/ml and 100 $\mu$ g/ml, in one generation.
4. The highly resistant isolates which were selected by 3-stepwise selections such as 100 $\mu$ g/ml, 3,000 $\mu$ g/ml and 10,000 $\mu$ g/ml plots, showed nearly normal growth at the media contained 100 $\mu$ g/ml of Agrepto.
5. When the isolate 75-9 was selected at the 100 $\mu$ g/ml of concentration, showed various degrees of resistance, indicating that the isolate may be composed of resistance groups that lower than 500 $\mu$ g/ml, between 500-1,000 $\mu$ g/ml and 1,000-3,000 $\mu$ g/ml, to the Agrepto.

#### 緒 言

植物의 病防除에 있어서도 有機合成農藥의 여러가지 制約으로 말미암아 抗生物質을 利用하려는 試圖와 努力이 繼續되고 있으며 Streptomycin, Terramycin,

Agrimycin, Aureomycin, Celocidin 및 Chloramphenicol 등의 抗生物質 藥劑가 一部 植物의 細菌性 病害에 좋은 防除效果를 나타낸다는 많은 報告<sup>4, 11, 13, 18)</sup>를 볼 수 있다.

病原性 微生物에 對한 藥劑耐性에 關한 研究는 醫學

\* 朝鮮麥酒研究室(Laboratory, Choseon Brewery Co.)

\*\* 서울大學校 農科大學(College of Agriculture, Seoul National University)

微生物에 있어서 이미 오래前 부터 藥劑에 對한 抵抗性 問題가 크게 擡頭되어 *Salmonella typhimurium* 및 *Escherichia coli* 등에 있어서는 抵抗性의 機作 및 遺傳的인 追究도 많이 이루어 졌다. 그러나 植物의 病原性 細菌에 있어서 抗生物質의 耐性에 關한 研究로 Streptomycin 이 담배의 들불병균(野火病菌) *Pseudomonas tabaci*에 對하여 繼代培養으로 世代經過에 따른 顯著한 耐性의 增加가 있었다는 報告<sup>2)</sup>를 爲始하여 담배의 모무늬병균인 *Pseudomonas angulata*<sup>3)</sup> 고추의 더렁이 病菌인 *Xanthomonas vesticatoria*<sup>4)</sup>, *Philodendron* 屬 植物의 斑點細菌病菌인 *X. dieffenbachiae*<sup>5)</sup> 및 감귤의 潰瘍病菌인 *X. citri*<sup>12)</sup> 등에서 寄生植物에 藥劑散布後 分離해낸 病原菌이 耐性을 獲得하고 있었다는 報告를 볼 수 있어 藥劑防除의 어려움이 지적되고 있다.

벼의 흰빛잎마름병균인 *X. oryzae*에 對하여도 Streptomycin 제제가 抵抗性을 形成한다는 報告가 있으며<sup>12, 15, 16)</sup> Wakimoto<sup>15)</sup>는 日本 全域에서 收集한 벼 흰빛잎마름병균 53個 菌株들 間에 있어서 Streptomycin 에 對한 耐性이 顯隔히 相異함을 報告한 바 있다.

이에 本實驗은 벼 흰빛잎마름병균의 抗生物質에 對한 抵抗性 形成의 樣相을 알아 보고저 試圖하였고 自然集團의 細菌들이 갖는 耐性이 選抜에 依하여 固定되는 지의 여부를 알아 보기 爲하여 Streptomycin 製劑인 Agrepto 를 處理하여 耐性菌을 選抜하고 選抜된 分離 菌株을 藥劑添加培地上에서 細菌의 增殖量을 比色計를 利用한 間接的인 方法으로 推定하였다.

끝으로 本實驗의 遂行에 있어서 많은 助言을 주신 鄭厚燮 趙鏞涉 兩 教授님께 깊은 謝意를 表하고 試驗過程에서 여러가지 協助을 아끼지 않으신 李光雄 黃炳國 임사준 諸學兄에게 감사드리는 바이다.

## 材料 및 方法

### 菌株의 培養

本實驗에 使用된 菌株은 農村振興廳 農業技術研究所 病理擔當官室로 부터 分讓받은 것으로 이들 菌株은

1975年度 京畿道 一圓의 一般農家 栽培圃場에서 採集하여 分離한 菌株들이었다.

菌의 培養은 全 實驗 過程을 通하여 28±1°C 의 溫度 條件下에서 行하였으며 使用된 培地는 Wakimoto 等<sup>20)</sup> 이 提示한 감자 半合成培地였고 選抜에서 細菌의 集落 形成이 必要한 때에는 Suwa<sup>13)</sup>의 報告에 따라 集落을 얻을 수 있는 Fe-EDTA 合成培地를 使用하였다.

### 藥劑 및 處理方法

供試藥劑는 Agrepto 水和劑(有効成分 20% Streptomycin)였고 處理方法은 培地溫度 45~50°C에서 適正量의 藥劑를 添加한 後 培地와 混合하고 汚染을 防止하기 위하여 105°C에서 20分間 再次 殺菌하여 使用하였다. 藥劑의 再殺菌 過程에서 熱處理로 因한 Agrepto의 力價에 變動이 있을것을 우려하여 溫度處理에 對한 實驗을 先行하였다.

### 耐性菌의 選抜 및 生長量調查

斜面培地上에서 3日間 生長한 菌을 直徑 2mm의 白金耳로 한 loop(約 5×10<sup>8</sup>~10<sup>9</sup> Cells/ml) 떠서 藥劑를 添加한 培地上에 Streak 法으로 接種한 後 3日間 培養한 다음 生存菌에서 耐性菌을 選抜하였다. 또한 次代에서 耐性菌의 生長量 調査는 이와 同一한 方法으로 接種한 後 3日 동안 培養한 다음 10ml의 蒸溜水를 加하여 細菌의 懸濁液을 만들어 波長 660mμ에서 Busch and Lomb의 Spectronic 20 으로 吸光度를 (Optical Density)測定하여 菌生長量의 相對值를 推定하였다.

菌의 正確한 生長의 推定을 爲하여 菌의 密度와 吸光度의 Standard curve 로써 有効吸光度의 範圍를 求한 다음 菌密度가 큰 處理區에 對하여는 測定菌의 懸濁液을 稀釋하여 이 範圍內(OD=0.1~0.17)에서 測定한 後 그 稀釋倍數를 乘하여 生長量의 相對值를 求하였다.

## 結 果

벼 흰빛잎마름病菌의 Agrepto에 對한 耐性을 調査하기 爲하여 培養基에 藥劑를 添加할 때 無菌的인 添加 方法이 어려우므로 培養基가 45~50°C 程度로 冷却

**Table 1.** The antibiotic activity which was measured by width of inhibitory zones, with the paper discs (5m/m in diameter) soaked in 1,000μg/ml of Agrepto, both with potato semi-synthetic broth and distilled water after heat treatments.

Heat treatment for 20 min.	Inhibitory zone (diameter in mm)			
	Agrepto with potato synthetic broth		Agrepto with distilled water	
45°C	28.0*	a	29.0	a
105°C	28.0	a	28.5	a
121°C	20.5	b	29.5	a

\* The average of 6 replicates in each plot a and b refer to significant difference at p=0.01.

되었을 때 藥劑를 添加하고 잘 混合한 後 再次 殺菌하는 方法을 考案하였다. 이때 熱處理에 依하여 藥劑의 力價에 變動이 있을것을 考慮하여 藥劑를 液體 培養基와 蒸溜水에 各各 1,000 $\mu$ g/ml의 濃度로 添加하고 이들을 45°C, 105°C 및 121°C에서 20分間 加熱한 後 直徑이 5mm인 圓型 吸紙를 使用하여 藥劑의 菌에 對한 生長 阻止 試驗을 한 結果 表1과 같다.

表1에서 보면 모든 溫度處理區에서 藥劑를 蒸溜水에 첨가한 경우가 培地에 添加한 경우 보다 藥劑에 依한 菌의 生長 阻止作用이 큰 경향이 있으나 統計的인 有意差는 없었다. 그러나 高溫處理區인 121°C區에서 藥劑를 培地에 添加할 경우는 阻止圈의 直徑이 20.5mm로 다른 處理區의 28.0~29.5mm에 比하여 顯著한 藥效의 低下를 보였다.

藥劑添加培地上에서 選抜된 耐性菌의 生長量을 調查하는 方法으로 本試驗에서는 分光分析器에 依한 吸光度(Optical density)를 調查하여 比較하였다. 分光分析器에 依한 有効吸光度의 範圍는 菌의 數에 따른 吸光度의 標準曲線을 求한바 그림1과 같았다.

그림1에서 보면 標準曲線이 直線에 가장 가깝게 變動할 때의 吸光度(OD)가 0.1에서 0.17까지에 있음을 알수 있었고 菌의 密度와 OD와의 關係는  $OD=0.1$  일

때 細菌의 數가  $5 \times 10^7$ /ml 그리고  $OD=0.2$  일때는  $10^8$ /ml 임을 알수 있었다.

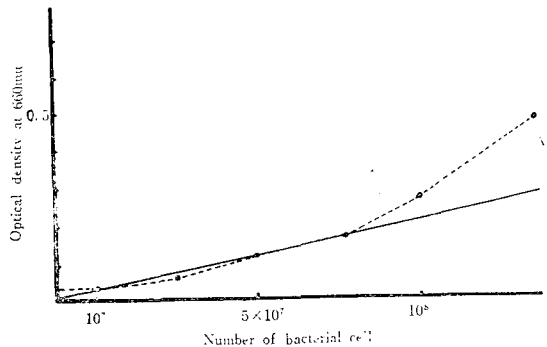


Fig.1. The relationship between optical density and the number of bacterial cell.

自然集團의 病原菌에 對하여 耐性形質의 選抜效果를 알아 보기 爲하여 藥劑濃도가 1, 10, 및 100 $\mu$ g/ml가 되도록 培地에 藥劑를 添加하고 그 위에서 自然集團에서 分離한 菌株 75-6 및 75-9를 接種하여 生存菌을 選抜하였다. 이들 選抜된 分離菌株를 選抜藥劑濃度 보다 높은 濃度인 100, 500, 1,000, 3,000 및 10,000 $\mu$ g/ml의 濃度에서 菌의 生長量을 調查한바 表2와 같다.

Table 2. Turbidimetric growth response of isolates, which were selected from various concentrations of Agrepto containing media, in the successive transfer.

Source of bacteria	Conc. of Agrepto isolates selected/a.	Concentration of Agrepto ( $\mu$ g/ml)					
		0	100	500	1,000	3,000	10,000
75-6	0	16.3/b	0.01	0	0	0	0
	1	15.2	0.03	0.01	0	0	0
	10	16.4	0.15	0.13	0.13	0.17	0.16
	100	15.9	0.17	0.16	0.18	0.19	0.15
75-9	0	16.0	0.01	0	0	0	0
	1	16.4	0.03	0.01	0	0	0
	10	15.2	1.26	1.06	0.53	0.34	0.32
	100	15.8	5.28	1.26	0.40	0.35	0.55

/a. Concentrations of plates from which each isolates were selected in the previous generation

/b. Mean of optical density in 5 replicates which were measured at 660m $\mu$ .

表2에서 보면 自然集團의 菌株들은 75-6이나 75-9가 모두 選抜濃度 10 $\mu$ g/ml 및 100 $\mu$ g/ml에서 一回의 選抜로 次代에서 10,000 $\mu$ g/ml까지의 높은 藥劑 處理濃度에서 生存이 가능한 耐性菌이 얻어졌다. 뿐만아니라 이들 選抜菌株들은 對照區나 1 $\mu$ g/ml의 低濃度 選抜區에서 選抜된 分離菌株들에 比하여 次代 生長이 顯著하게 높았다. 서로 다른 濃度에서 選抜된 分離菌株

들의 次代 生長을 보면 對照區의 境遇 藥劑 處理濃度 100 $\mu$ g/ml에서 OD가 0.01 및 1 $\mu$ g/ml 選抜區의 境遇는 100 $\mu$ g/ml에서 OD가 0.03 그리고 500 $\mu$ g/ml區에서 OD가 0.01의 生長量을 보이는데 比하여 10 $\mu$ g/ml 選抜區에서 選抜된 分離菌株들은 次代 藥劑 處理濃度 100, 500, 1,000, 3,000 및 10,000 $\mu$ g/ml에서의 75-6의 경우는 OD가 각각 0.15, 0.13, 0.13, 0.17 및 0.16

이었고 75-9는 1.26, 1.06, 0.53, 0.34 및 0.32였으며 100 $\mu\text{g/ml}$  選拔區에서 얻은 分離菌株의 경우는 75-6이 0.17, 0.16, 0.18, 0.19 였으며 75-9 菌株에서는 5.28, 1.26, 0.04, 0.35 및 0.55로 耐性菌의 出現度는 選拔濃도가 높을수록 增加하는 傾向을 보였다.

菌株間의 選拔效果를 比較하여 보면 75-9 菌주가 75-6 菌株에 比較하여 10 $\mu\text{g/ml}$  區나 100 $\mu\text{g/ml}$  區에서 모두 顯著히 높은 耐性菌이 選拔되었다. 또한 75-6 菌株은 10, 및 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 選拔區에서 次代 分離菌株의 生長量이 藥劑 處理 濃도에 따라 差異가 없었으나 75-9 菌株의 境遇는 次代 藥劑處理濃度 100, 500, 1,000, 3,000 및 10,000 $\mu\text{g/ml}$ 에 對하여 10 $\mu\text{g/ml}$ 에서의 選拔

分離菌株는 OD가 각각 1.26 1.06 0.54 0.34 0.32였고 100 $\mu\text{g/ml}$  選拔 分離菌株는 OD가 각각 5.28, 1.26, 0.40, 0.35 및 0.55로 次代 藥劑 處理濃度の 增加에 따라 生長量의 顯著한 減少傾向을 나타내었다.

藥劑에 對한 抵抗性的의 增加 現象이 漸次 高濃度로 選拔할 때 變化하는 特性을 알아 보기 爲하여 75-6 및 75-9 菌株를 100 $\mu\text{g/ml}$ 에서 選拔하고 次代에 藥劑處理된 培地에서 生存한 菌中 3,000 $\mu\text{g/ml}$  濃度에서 生存菌을 選拔하여 同一 濃度에서 生長量을 調査하였다. 그리고 이 3,000 $\mu\text{g/ml}$  選拔 分離菌株의 次代 耐性 檢定 區에서 다시 10,000 $\mu\text{g/ml}$  濃度에서 生存한 菌을 選拔하여 次代 耐性を 檢定한 結果 表 3 과 같다.

**Table 3.** Tubidimetric growth response of selected isolates which develop the colonies at different concentrations of Agrepto in previous generation during four successive stepwise transfer.

Source of bacteria	Conc. of Agrepto isolates selected /a.	Concentration of Agrepto ( $\mu\text{g/ml}$ )					
		0	100	500	1,000	3,000	10,000
75-6	0	16.3/b	0.01	0	0	0	0
	100	15.9	0.17	0.16	0.18	0.19	0.15
	3,000	16.2	14.38	2.36	1.31	1.35	0.69
	10,000	18.0	13.55	5.40	3.00	1.90	1.45
75-9	0	16.0	0.01	0	0	0	0
	100	15.8	5.28	1.26	0.40	0.35	0.55
	3,000	15.5	17.0	2.38	0.99	1.05	1.02
	10,000	16.2	17.9	5.70	3.12	3.29	1.44

/a. Concentrations( $\mu\text{g/ml}$ ) of Agrepto in the plate which isolates were grown for four successive transfer.

/b. Mean of optical density of 5 replicates.

表 3에서 보면 100 $\mu\text{g/ml}$ 에서 選拔된 分離 菌株는 母菌株에 比較하여 75-6 菌株는 次代處理 100 $\mu\text{g/ml}$  濃度에서 17배 및 75-9 菌株의 경우는 528배의 生長量 增加를 보였고 이 選拔菌株의 次代에서 3,000 $\mu\text{g/ml}$  濃度에도 生長이 可能的 菌을 分離하였을 때는 100 $\mu\text{g/ml}$  濃度에서 母菌보다 75-6에서 1438배 및 75-9 菌株에서는 1700배의 生長增加를 보였다. 한편 3,000 $\mu\text{g/ml}$

選拔 菌中에서 다시 10,000 $\mu\text{g/ml}$  處度에서 生存한 菌을 選拔하였을 때는 100 $\mu\text{g/ml}$  處理에서 3,000 $\mu\text{g/ml}$  선 발배의 生長量 OD가 14.38과 17.0에 比較하여 13.55 및 17.9로 別다른 增加를 나타내지 않으며 높은 濃度에 處理할수록 顯著한 生長量의 增加를 보였다.

同一한 濃度에서 選拔한 耐性菌의 集團內에 耐性 程度가 相異한 菌의 分布를 알아 보기 爲하여 75-9 菌株

**Table 4.** Frequency of colonies developed when original source(75-9) and selected isolates were printed to the Fe-EDTA synthetic media containing various concentrations of Agrepto, by means of replica planting method.

Source of bacteria	Colonies printed	Concentration of Agrepto on the replica media( $\mu\text{g/ml}$ )			
		500	1,000	3,000	10,000
Parental isolates	183	0	0	0	0
Selected isolates/a	108	90	51	30	0

/a : Isolates selected from colonies grown at the concentration of 100 $\mu\text{g/ml}$  plot.

에서 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$  로 선발하고 이들 選拔 菌株를 Fe-EDTA 合成培地上에 集落의 計數가 可能하도록 稀釋하여 接種한 後 形成된 細菌의 集落을 Replica 法으로 500, 1,000, 3,000 및 10,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 藥劑添加한 培地에 옮겨 集落數를 調査한 結果 表 4 와 같다.

表 4 에서 보면 母菌의 경우는 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の 藥劑 處理培地上에서 全혀 生長한 個體를 보이지 않는 反面 選拔 菌株에서는 108個의 集落中 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 까지의 藥劑處理에서 生長한 菌이 18個, 500  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서는 39個, 1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 3,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 까지는 21個 그리고 3,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上에서 生長이 可能的 個體가 30個였다.

### 考 察

우리나라에 있어서 벼의 흰빛잎마름병에 對하여 그 防除法으로 Agrepto 를 使用하지는 않으나 自然集團에서 이와같은 第 1 世代가 10,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 高濃度에서도 生存이 可能的 菌株가 選拔될 수 있다는 事實은 Demerec 等 여러 報告<sup>5, 6, 7, 10, 15)</sup>에 비추어 交叉抵抗性의 形成과 같은 方法으로 自然集團에 耐性 個體들이 形成되어 있지 않았는가 생각된다. 뿐만아니라 菌株間에 1세대 選拔에서 耐性力의 差異를 나타내고 있는 現象은 Wakimoto<sup>15)</sup>가 報告한 바와 같이 耐性程度가 相異한 地域菌株들이 形成된 때문이라고 생각된다.

自然集團을 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$  나 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 藥劑濃度로 1회 選拔하였을때 그 選拔菌이 여러가지 다른 濃度의 藥劑 處理에서 生長할 수 있는 耐性菌이 存在한다는 事實은 Demerec<sup>6)</sup> 및 Newcombe 等<sup>10)</sup>이 지적하는 바와 같이 Penicillin 耐性은 同一 耐性力에 關與하는 몇개의 遺傳子에 依하여 나타나지만 Streptomycin 耐性은 여러 가지 相異한 耐性力을 나타내는 遺傳子들에 依하여 나타난다는 報告에 비추어 여러개의 因子가 耐性發現에 關與한 때문이라고 생각된다. 그리고 이들 報告에서 지적하는 바와 같이 耐性形質은 藥劑分解酵素나 拮抗物質의 生成能力, 細胞內藥劑의 透過 阻害, 및 藥劑와의 親和力低下 等의 여러가지 機作에 依하여 나타난다고 하는데 여러가지 機作이 單因子의 多面發現에 依한 것 이라고는 보기 어렵다고 생각되며 耐性의 形成은 몇개의 關連要因들의 選拔效果에 依한 것이라고 생각된다.

細菌의 世代 經過에 따라 漸次 高濃度에서 耐性菌을 選拔할때 3,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 選拔된 菌이나 10,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 高濃度에서 選拔한 耐性菌이 次代의 그보다 낮은 농도에서 藥劑處理하였을 때 無處理와 同等生長量을 보이지 않는 理由는 Miller 等<sup>9)</sup>의 *Meningococcus*, 와 Brewbaker 等<sup>11)</sup>의 *E. coli* 에서 耐性菌이 高濃度의 藥劑 添加培地에서 生長할때 細菌크기의 減少 및 生長量減

少等과 같은 非遺傳的 變異를 同伴한다는 結果에 비추어 벼흰빛잎마름병균은 1~2 世代의 選拔에서 耐性에 關與하는 여러가지 要因이 다른 生理的 形質과 完全한 組合을 이루기는 어려울 것이라고 생각된다.

그러나 高濃度 選拔菌들은 處理에서 쉽게 無處理區와 비슷한 生長을 보이게 되며 그 보다 높은 濃度에서도 耐性의 增加 速度가 高濃度 選拔로써 더 커진다는 事實은 選拔의 強度를 높임으로써 有効因子들의 集積 效果를 높일 수 있다고 생각된다.

*X. oryzae* 의 Agrepto 에 對한 耐性은 表 2 및 4의 결과에 비하여 보면 自然集團에 여러가지 相異한 程度의 耐性을 나타내는 菌들이 混在한다고 믿어지며 이와같은 事實은 Streptomycin 系統의 藥劑를 防除目的으로 使用할 경우 極히 짧은 世代에서 高度의 耐性이 形成될 수 있을 것으로 생각된다.

### 摘 要

벼 흰빛잎마름균을 利用하여 Streptomycin 系藥劑인 Agrepto 에 對한 耐性形質의 選拔效果를 調査하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

① 使用된 藥劑 Agrepto 는 105°C에서 20分間의 溫度處理에서 藥劑의 安定性을 보였다.

② 서로 다른 地域菌株인 75-6 및 75-9 菌株는 選拔藥劑濃度 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$  및 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 相異한 耐性力을 나타내는 耐性菌이 選拔되었다.

③ 低濃度인 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$  및 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 選拔濃度에서도 10,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 生長이 可能的 耐性菌이 選拔될 수 있었다.

④ 前世代 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 選拔하고 再次 3,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 選拔된 選拔菌株는 處理濃度 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 無處理와 同一한 生長量을 보였다.

⑤ 自然集團의 菌株 75-9를 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 選拔한 이들 分離菌株는 耐性 程度에 있어서 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下, 500-1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$  및 1,000-3,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 耐性을 나타내는 몇단계의 耐性力 程度가 相異한 菌들이 分布하고 있었다.

### Literature Cited

1. Brewbaker, R.R., and M.J. Surgalla. 1962. Genotypic alterations associated with avirulence in streptomycin resistance. J. Bact. 84 : 615-918
2. Bryson, V. and M. Demerec. 1955, Genetic studies on microbial cross resistance to toxic agents. J. Bact. 64 : 489-499
3. Cole, J.S. 1960. Field spray trials against wildfire

- and angular leaf spot of tobacco in Rhodesia. Ann. App. 48(2) : 291-298
4. Conover. R.A. 1954. Control of bacterial leaf spot of tomato and pepper seedlings with Agromycin. Plant Dis. Rept. 38 : 405-409
  5. Cormona-Gomez, J. 1956. In vitro development of resistance to an antibiotics by two plant pathogenic bacteria. Phytopath. 46 : 522-523
  6. Demerec, M. 1948. Origin of bacterial resistance to antibiotics. J. Bact. 5 : 63-74
  7. Gould J.C., 1957. Origin of Antibiotic resistant Staphylococci. Nature 180 : 282-283
  8. Knaus, J. F. 1971. Resistance of *Xanthomonas dieffenbachiae* isolates to streptomycin, Phytopath. 61 : 898-899
  9. Miller. C.P., and M. Bohnhoff. 1947. Development of streptomycin-resistant variants of meningococcus. Science 104 : 620-621
  10. Newcomb. H.B. and R. Hawirko. 1949. Spontaneous mutation to streptomycin-resistance and dependence in *E. coli*. J. Bot. 57 : 565-572
  11. Pridham, J. etc. 1956. Antibiotics against plant disease 1. Laboratory and green house. Phytopath. 46 : 568-569
  12. Shim. J.W. 1975. Studies on the chemical resistance of phytopathogenic Bacteria I. Chemical resistance of the rice bacterial leaf blight pathogen *Xanthomonas oryzae* to Agrepto. Kor. J. Pl. Protc. 14 : 7-12
  13. Suwa. J. 1962. Studies on the culture media of *Xanthomonas oryzae*(Uyeda et Ishiyama) Dowson. Ann, phytopath. Soc. Jap. 25 : 199-203
  14. Thayer, P.L. and R.E. Stall. 1961. Effect of variation in the bacterial spot pathogen of pepper and tomato on control with streptomycin. Phytopath. 51 : 568-571
  15. Wakimoto, S. and H. Mukoo 1963. Natural occurrence of streptomycin resistant *Xanthomonas oryzae*. The causal bacteria of leaf blight disease of rice. Ann. Phytopath. Jap. 28(3) : 153-158
  16. 福永一夫・米原弘・見里朝正・沖本陽一郎, 1961. 抗生物質による白葉枯病防除に関する研究(第1報) 既知抗生物質の阻止円法ならび接種試験法によるスクリング, 日植病報 26 : 77-78
  17. 小泉銘・山田峻一・1971. カンキシカじすう病菌の薬剤耐性 日植病報 37 : 365
  18. 中西勇・天野隆・田邊澂・小生仁土・1970 イネ白葉枯病に對する薬剤水面施用の効果 日植病報 36 : 193