

Rosmarinus officinalis 정유의 수종 항생제 감수성 및 내성 균주에 대한 억제효과

신 승 원*
덕성여자대학교 약학대학

In Vitro Inhibitory Activities of Essential Oils from *Rosmarinus officinalis* L. Against Antibiotic-Susceptible and Resistant Strains of Some Pathogenic Bacteria

Seungwon Shin*

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Ssangmoondong 419, Dobongku, Seoul 132-714, Korea

Abstract – The *in vitro* inhibitory activities of essential oils of the *Rosmarinus officinalis* as well as its main constituents were evaluated against antibiotic-susceptible and -resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella enteritidis* and *S. typhimurium*. The essential oil fraction of *R. officinalis* and its main components, 1,8-cineole and camphor, exhibited significant inhibitory activities against most of the tested strains in this study, with MICs (minimum inhibitory concentrations) ranging from 0.5 mg/ml to 16 mg/ml. The total oil fraction showed higher activity than its main components, 1,8-cineole and camphor against *S. aureus* strains. No remarkable differences were evident between MICs of the susceptible and resistant strains of *S. aureus*. Among the tested strains, *S. pneumoniae* CCARM 3523, the resistant strain to norfloxacin, oxacillin and erythromycin exhibited significantly lower sensitivity to the tested oils than the antibiotic-susceptible strain. The oils revealed mostly higher inhibitory activity against *S. typhimurium* than against *S. enteritidis*.

Key words – essential oil, *Rosmarinum officinalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella enteritidis*, *S. typhimurium*, resistance, norfloxacin, oxacillin, 1,8-cineole, camphor

로즈마리 (*Rosmarinus officinalis* L.)는 꿀풀과 (Labiatae)에 속하는 지중해 원산의 상록성 목본으로, 주로 유럽남부 지방에서 재배되어온 유럽의 전통적인 향미료 중의 하나이며 1,8-cineole, camphor 등을 주성분으로 하는 정유 및 rosmarinic acid 등의 고미성분을 함유하고 있어 건위제, 구풍제, 소염제 및 살충제 등으로 약용되어 왔다.^{1,2)} 근래에는 이 식물이 한국에서도 허브식물 분재용으로 다량 재배되고 있고, 로즈마리유는 아로마테라피에서 다른 종류의 아로마 배합하여 여러 제형으로 조제되어 사용되고 있으며, 한편 로즈마리 성분의 항산화작용을 이용한 식품 보존제로의 응용도 활발히 연구되고 있다.^{3,4)}

본 논문에서는 세계적으로 급속히 증가하는 내성균의 확산에 대한 대책의 일환으로 유럽에서 오랫동안 식용되어 안전성이 보장되고, 한국에서도 재배가능한 로즈마리의 정유

를 이용한 새로운 천연 내성균 억제제를 개발하기 위한 목적으로 한국에서 재배한 로즈마리 식물로부터 수증기 증류법으로 정유를 추출하여, 현재 내성균 문제가 크게 부각되고 있는 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella enteritidis* 및 *S. typhimurium* 의 항생제 감수성 균주 및 내성 균주에 대한 억제효과를 실험하여 그 결과를 보고한다.

S. aureus 는 Straphylococci에 속하는 박테리아중 가장 흔한 병원성 균이며, 기존 항생제에 대한 내성균에 대응하기 위해 개발된 새로운 항생제가 다시 무효하게 되어, 임상에서 기존 항생제로 치료가 불가능한 경우가 급속히 증가하고 있어 전 세계적으로 문제가 되고 있다.⁵⁻⁷⁾

한편 *S. pneumoniae* 내성균은 이것이 호흡기 감염균이기 때문에 집단사회의 공중 환경을 통해 더욱 급속히 확산될 수 있어서 더욱 심각한 문제로 대두되고 있고 기존의 항생제로의 치료가 실패하는 예가 빈번히 보고되고 있다.⁸⁻¹⁰⁾

*교신저자(E-mail) : swshin@duksung.ac.kr
(FAX) : 02-901-8386

또한 *S. enteritidis*와 *S. typhimurium*은 이들 균에 오염된 식품, 또는 가축, 애완동물 등을 통하여 인체에 전달되는 균이고, 특히 가공식품이나 농산물 등에서도 내성균이 발견되고 있다. 특히 소, 돼지, 닭 등에 사용되는 많은 양의 항생제는 내성균의 발생을 가속화시키고 있는 실정므로 이에 대한 대책마련이 시급하게 요구되고 있다.¹¹⁻¹⁶⁾

실험재료 및 방법

정유추출 및 분석 - 경기도 소대 허브농장에서 로즈마리를 6월에 채취하여 잎과 줄기를 신선한 상태 (2 kg)로 simultaneous steam distillation-extraction apparatus (SDE) 장치에서 5시간 수증기 증류에서 채취하였고, 정유 소득율은 평균 0.59% (w/w)였다.

정유의 조성은 Hewlett-Packard 6890 GC와 Hewlett-Packard 5973 MSD 분석기기에 10% 용액 (ether) 1 μ l씩을 주입하여 아래와 같은 조건에서 분석하였다. 측정된 각 peak의 mass spectrum은 computer에 저장된 mass data (PBM Search of Library file: Data: Wiley L.)와 비교하여 구조를 동정하였다. Carrier gas: He (1 ml/min), column: Ultra-2 (50 m \times 0.2 mm \times 0.11 μ m) capillary column, temperature: 50°C (10 min.), 2°C/min (50–200°C), split (10 : 1).

정유성분 및 항생제 - 1,8-Cineole 과 camphor는 silicagel column chromatography에 의해 로즈마리유로부터 분리했는데, hexane으로부터 시작하여 dichlormethane-hexane gradient (1 : 1, 9 : 1), dichlormethane의 순서로 tube당 10 ml씩 용출하여 TLC로 확인한 후, 해당 fraction을 모아 column chromatography를 반복한 후, Sephadex LH-20으로 정제하였다. 분리한 물질은 표준품과 기기분석 data를 비교하여 확인한 후 사용하였다.

Oxacillin (O1002; oxacillin sodium salt monohydrate) 및 norfloxacin (N9890)은 Sigma-Korea Chemical Co.에서 구입하였고, erythromycin은 한국 에보트 주식회사의 에리스로신 주사 (500 mg/bial)를 사용하였다.

사용균주 및 배양 - *S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus* CCARM 3511, *S. aureus* CCARM 3523, *S. enteritidis* KCCM 12201, *S. enteritidis* CCARM 8010, *S. enteritidis* CCARM 8011, *S. typhimurium* KCCM 11862, *S. typhimurium* CCARM 8007, *S. typhimurium* CCARM 8009를 한국미생물보존센터 (KCCM)과 항생제내성균주은행 (CCARM)에서 분양받아서, Müller-Hinton I 액체배지에 (BD) 배지에 현탁하고, McFarland 0.5 Standard와 같은 탁도로 조정된 균액을 제조하여 균의 농도가 약 $1 \times 10^4 - 10^5$ CFU/ml가 되게 만들어서 액체배지 희석법과 디스크법에 의한 항균력 실험에 사용하였다. *S. pneumoniae* CCARM 4009, *S. pneumoniae* CCARM 4010, *S. pneumoniae*

CCARM 4059를 항생제내성 균주 은행에서 분양 받아서 5% sheep blood agar plate 위에 발라 36°C에서 계대 배양하고, 이것을 5% sheep blood를 포함한 Müller-Hinton II 액체배지에 (BD) 배지에 현탁하여, 위에서와 같은 방법으로 실험하였다.

액체배지 희석법에 의한 MIC 및 MBC 측정 - 로즈마리 정유와 1,8-cineol 및 camphor를 ethanol과 2%의 Tween 80을 가하여 현탁시킨 후 무균 여과하여, 최고농도 50 mg/ml에서 최저농도가 0.78 mg/ml에 이르도록 단계적으로 희석하여 96 well plate의 각 well에 100 μ l씩 주입한 후 균액을 100 μ l씩 첨가하였다. 이것을 shaking incubator (100 rpm)에 넣고 36°C에서 24시간 배양한 후, 육안으로 관찰하여 균의 생장이 억제된 최저농도를 최소억제농도 (MIC; minimal inhibitory concentration)로 정하였다.

Norfloxacin (Sigma)은 dimethylsulfoxide (DMSO)를 용매로 하여 2 mg/ml부터 8단계까지의 배수 희석액을 제조하여, 각각 한 농도의 sample을 각 well 마다 5 μ l를 주입하고, 균액 100 μ l, 배지 95 μ l를 첨가하고, 정유와 같은 조건에서 배양하였다. 사용한 용매와 Tween 80이 시료의 항균력에 영향을 미치지 않았음을 대조실험을 통해 확인하였다. 이어서 균의 생장이 저지된 각각의 well로부터 50 μ l를 취하고 액체배지 150 μ l를 가한 후 다시 24시간 배양하여 균의 생장이 관찰되지 않은 최소 농도 (MBC; minimal bactericidal concentration)로 하였다. Oxacillin은 Müller-Hinton I 액체배지로 희석하여 같은 방법으로 실험하였다.

실험결과 및 고찰

식물 정유는 항균력이 강한 성분군으로서 이미 다수의 성분들이 항균제로 개발된 바 있고, 혼합물 상태인 정유 분획도 각종 감염증의 치료에 사용되고 있다.¹⁷⁾ 본 연구에서는 강력한 항균력이 있는 것으로 알려진 로즈마리 (*R. officinalis*)의 정유로부터 내성균 억제제를 개발하기 위한 목적으로, 현시점에서 내성문제가 가장 심각하게 부각되는 *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. enteritidis* 및 *S. typhimurium*에 대한 로즈마리 정유 및 주성분의 항균작용을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

로즈마리의 지상부를 수증기 증류하여 gas chromatography-mass spectrometry로 분석한 결과 Table I에 나타난 바와 같이 총 25종의 성분이 확인 되었다. 로즈마리의 정유는 식물 성장발달 단계 및 기후 등 생육조건에 따라 조성이 많이 달라지지만, 대부분의 경우 주성분은 공통적으로 oxygenated monoterpene인 1,8-cineol과 camphor인 것으로 알려져 있다.¹⁾ 본 실험에서의 분석 결과에서도 역시 1,8-cineol (48.00%)과 camphor (33.70%)가 로즈마리유의 81.70%를 차지하고 있어 이들 주성분이 총 정유분획의 항균활성에 절대적인 영

Table I. Compounds identified in the essential oil fraction of *R. officinalis*

Compounds	RI	Aarea (%)
α -pinene	929	3.01
camphene	945	7.74
trans-ocimene	949	0.05
β -pinene	970	0.37
1,8-cineole	1032	48.00
trans-linalool oxide	1073	0.04
α -terpinolene	1124	0.06
L-camphor	1144	33.70
camphene hydrate	1159	0.02
L-borneol	1172	1.36
α -terpineol	1174	0.11
benzeneacetaldehyde	1187	0.02
(-)-myrtenal	1197	0.12
myrtenol	1204	0.07
verbenone	1211	0.12
chrysanthenone	1212	0.73
γ -terpinene	1226	0.07
exobornyl acetate	1229	0.57
linalyl acetate	1260	0.06
endobornyl acetate	1289	1.14
sabiny acetate	1298	0.25
isoterpinolene	1350	0.10
α -humulene	1549	0.04
caryophyllene oxide	1584	0.98
cis-ocimene	1708	0.04
In total		98.80

^aRI: GC retention indices calculated against C₉ to C₂₄ n-alkanes on an Ultra-2 capillary column.

향을 미칠 것으로 예상되었다. 그 다음으로 함량이 높은 성분은 camphene (7.75%)과 α -pinene (3.01%) 이었으나, 이들의 함량이 앞의 두 주성분 보다 낮기도 하지만 그 외에 nonoxygenated compound라는 점에서 총 정유분획의 활성에 기여하는 바가 적을 것으로 예상되었다. 또한 로즈마리 정유의 대부분이 monoterpene으로 구성되어 있으며, 상대적으로 비점이 높은 sesquiterpene이 2% 미만인 것은 이 식물의 강력한 방향의 원인을 설명하여 주었다.

Micro broth dilution test로 *S. aureus* 3종 strain에 대한 MIC와 MBC는 Table II에 정리한 바와 같다.

사용 균주 중 *S. aureus* ATCC 29213는 norfloxacin, oxacillin 및 erythromycin에 대해 모두 감수성을 나타내었고, CCARM 3511은 norfloxacin에 대해 감수성을, oxacillin에 대해서는 본 실험의 결과 중 중간정도의 내성 (intermediate resistance)를 나타내었고, erythromycin에 대해서는 강한 내

Table II. MICs (minimum inhibitory concentrations) and MBCs (minimum bactericidal concentrations) of the *R. officinalis* oil fraction against antibiotics susceptible and resistant strains of *S. aureus*

Sample (mg/ml)		<i>S. aureus</i> strains		
		ATCC 29213	CCARM 3511	CCARM 3523
<i>R. officinalis</i>	MIC	2.0	2.0	2.0
	MBC	32.0	32.0	32.0
1,8-Cineole	MIC	16.0	16.0	16.0
	MBC	32.0	32.0	32.0
Camphor	MIC	4.0	4.0	8.0
	MBC	16.0	16.0	16.0
α -Pinene	MIC	8.0	8.0	16.0
	MBC	16.0	16.0	32.0
Camphene	MIC	>32.0	>32.0	>32.0
	MBC	>32.0	>32.0	>32.0
Norfloxacin ($\times 10^{-3}$)	MIC	4.0	4.0	>64.0
	MBC	4.0	>64.0	>64.0
Oxacillin ($\times 10^{-3}$)	MIC	4.0	16.0	16.0
	MBC	4.0	16.0	16.0
Erythromycin ($\times 10^{-6}$)	MIC	0.25	>64.0	16.0
	MBC	0.25	>64.0	16.0

The values are the means from the triplicate experiments

성을 나타내 64.0 μ g/ml에서도 균의 생장이 억제되지 않았다. 한편 *S. aureus* CCARM 3523은 norfloxacin에 대해 강력한 내성을, oxacillin과 erythromycin에 대해서는 MIC가 16.0 μ g/ml로 중간정도의 내성을 가지고 있음이 확인되었다. 이와 같이 항생제에 대해 각기 현저히 다른 감수성을 가진 3종의 *S. aureus* 균주는 로즈마리 정유 분획이나, 이 정유의 주성분인 1,8-cineol, camphor 및 α -pinene에 대해서는 균주에 따른 별다른 감수성의 차이를 나타내지 않아서, 이들 정유로 항생제 감수성 균주 뿐 아니라, 내성균도 억제할 수 있음을 보여 주었다. 한편 로즈마리 정유 구성성분 중 하나인 camphene은 3종 균주 모두에 대해 MIC가 32 mg/ml이상으로 나타나 균 억제작용이 약하거나 없는 것으로 확인되었다. 또한 로즈마리 정유 분획은 MIC가 2.0 mg/ml로 비교 실험한 이 정유의 어느 주성분보다도 강한 항균작용을 나타냈는데, 이것은 현재의 실험만으로는 설명할 수 없는 특이한 결과이나, 이 정유분획을 구성하는 정유성분들의 혼합 상태에서의 상승효과일 것으로 추측되었다. Cassella 등¹⁸⁾은 이러한 구성 정유성분들 사이의 상승효과가 여러 정유성분의 혼합상태인 정유분획의 약으로써의 가치를 높일 수 있다는 것을 보고한 바 있다. 정유의 최소살균농도 (MBC)는 최소억제농도 (MIC)의 약 2배-12배로 경우에 따라 큰 차이를 나타내었다.

Table III. MICs (minimum inhibitory concentrations) and MBCs (minimum bactericidal concentrations) of the *R. officinalis* oil fraction against antibiotics susceptible and resistant strains of *S. pneumoniae*

Sample (mg/ml)	<i>S. pneumoniae</i> strains			
	KCCM	CCARM	CCARM	
	49619	4009	4015	
<i>R. officinalis</i>	MIC	1.0	1.0	16.0
	MBC	32.0	32.0	32.0
1,8-Cineole	MIC	4.0	4.0	8.0
	MBC	32.0	32.0	32.0
Camphor	MIC	2.0	1.0	2.0
	MBC	8.0	8.0	>32.0
α -Pinene	MIC	2.00	2.00	32.0
	MBC	4.00	4.00	>32.0
Camphene	MIC	>32.0	>32.0	>32.0
	MBC	>32.0	>32.0	>32.0
Norfloxacin ($\times 10^{-3}$)	MIC	4.0	4.0	>64.0
	MBC	8.0	4.0	>64.0
Oxacillin ($\times 10^{-3}$)	MIC	4.0	>16.0	>16.0
	MBC	4.0	>16.0	>16.0
Erythromycin ($\times 10^{-6}$)	MIC	0.5	>1024.0	>1024.0
	MBC	0.5	>1024.0	>1024.0

The values are the means from the triplicate experiments

*S. aureus*의 경우에서와 달리 *S. pneumoniae*에 대한 로즈마리유의 항균작용은 Table III에 나타난 바와 같이 균주에 따라 현저한 차이를 나타내었다. 특히, 이 실험에 사용한 3종 항생제에 모두 감수성을 나타내는 *S. pneumoniae* KCCM 49619 및 oxacillin과 erythromycin의 2종 항생제에 대해서만 내성인 CCARM 4009와, 3종 항생제 모두에 내성을 나타내는 CCARM 4015 균주에 대한 로즈마리 정유분획의 MIC는 12배 정도의 차이를 보였다. 또한 이 정유 주성분인 1-8-cineole, α -pinene에 대한 감수성에 있어서도 위와 유사한 경향이 관찰 되었다.

*Salmonella*속 균에 있어서는, positive control로는 streptomycin과 kanamycin을 사용했는데, Table IV에 나타난 바와 같이 streptomycin에 대해 감수성을 나타내는 *S. enteritidis* ATCC 12201와 내성균주인 CCARM 8007 및 CCARM 8009의 로즈마리유에 대한 감수성에는 큰 차이가 없었으며, 대체로 *S. aureus*나 *S. pneumoniae*의 경우에 비해 전반적으로 높은 MIC를 나타내었다.

한편 *S. typhimurium* 균주는 *S. enteritidis* 균주에 비해 로즈마리 정유에 대해 상대적으로 높은 감수성을 나타냈는데, streptomycin 및 kanamycin에 대한 내성균주와 감수성 균주를 비교했을 때, 감수성 균주인 ATCC 11862가 내성균주인 CCARM 8010 및 CCARM 8011에 비해 2배-4배 정

Table IV. MICs (minimum inhibitory concentrations) and MBCs (minimum bactericidal concentrations) of the *R. officinalis* oil fraction against antibiotics susceptible and resistant strains of *S. enteritidis*

Sample (mg/ml)	<i>S. enteritidis</i>			
	ATCC	CCARM	CCARM	
	12201	8007	8009	
<i>R. officinalis</i>	MIC	8.0	4.0	4.0
	MBC	8.0	8.0	8.0
1,8-Cineole	MIC	8.0	8.0	8.0
	MBC	8.0	16.0	8.0
Camphor	MIC	4.0	4.0	8.0
	MBC	4.0	4.0	4.0
α -Pinene	MIC	8.0	8.0	8.0
	MBC	>32.0	>32.0	>32.0
Camphene	MIC	>32.0	>32.0	>32.0
	MBC	>32.0	>32.0	>32.0
Streptomycin ($\times 10^{-3}$)	MIC	2.0	>128.0	>128.0
	MBC	2.0	>128.0	>128.0
Kanamycin ($\times 10^{-3}$)	MIC	2.0	4.0	1.0
	MBC	2.0	4.0	1.0

The values are the means from the triplicate experiments

Table V. MICs (minimum inhibitory concentrations) and MBCs (minimum bactericidal concentrations) of the *R. officinalis* oil fraction against antibiotics susceptible and resistant strains of *S. typhimurium*

Sample (mg/ml)	<i>S. typhimurium</i>			
	ATCC	CCARM	CCARM	
	11862	8010	8011	
<i>R. officinalis</i>	MIC	1.0	4.0	4.0
	MBC	2.0	8.0	8.0
1,8-Cineole	MIC	0.5	2.0	1.0
	MBC	1.0	2.0	1.0
Camphor	MIC	4.0	4.0	2.0
	MBC	4.0	8.0	4.0
α -Pinene	MIC	8.0	16.0	16.0
	MBC	>32.0	>32.0	>32.0
Camphene	MIC	>32.0	>32.0	>32.0
	MBC	>32.0	>32.0	>32.0
Streptomycin ($\times 10^{-3}$)	MIC	64.0	128.0	>128.0
	MBC	64.0	128.0	>128.0
Kanamycin ($\times 10^{-3}$)	MIC	8.0	8.0	>64.0
	MBC	8.0	8.0	>64.0

The values are the means from the triplicate experiments

도 높은 감수성을 나타내었다 (Table V).

본 실험 전반에 걸쳐 로즈마리유의 MIC는 positive control

로 사용한 항생제에 비하면 약 $10^3 - 10^6$ 배 정도로 나타나, 이 정유의 기존의 항생제를 대체할 새로운 항균제로써의 가치가 의심될 수 있으나, 로즈마리유는 오랫동안 인류가 식용하던 물질로 합성 항균제에 비하여 독성이 적고 안전성이 큰 천연물이라는 점에서 새로운 약으로써의 가치를 높게 평가할 수 있을 것으로 생각되며, 특히 현재 임상에서 사용되는 항생제와는 전혀 다른 구조의 화합물로 내성균에 대처할 새로운 항생제 개발의 대상으로 기대된다.

사 사

이 논문은 정부 (교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (R04-2002-000-00058-0).

인용문헌

- Bisset, N. G. (2000) Herbal drugs, 428-430. CRC press, London.
- Duke, J. A., Bogenschuts-Godwin, M. J., duCellier, J., and Duke, P. K. (2002) Handbook of medicinal herbs. 630-632. CRC press, London.
- Choo, J.-J. and Kwak, Y.-S. (2003) Quality stability of the herb pill coated with edible oils containing rosemary essential oil. *Korean J. Food Culture* **16**: 134-138.
- Koleva, I. I., Beek, T. A., Linssen, J. P. H., Groot, A., and Exstatieva, L. N. (2002) Screening of plant extracts for antioxidant activity; a comparative study on three testing methods. *Phytochem Anal.* **13**: 8-17.
- Chang, S.C., Hsieh, W.-C., and Luh, K.-T. (1995) Influence of β -lactamase inhibitors on the activity of oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **21**: 81-84.
- Dillard, S. C., Waites, K. B., Brookings, E. S., and Moser, S. A. (1996) Detection of oxacillin-resistance in *Staphylococcus aureus* resistance by microscan MIC panel in comparison to other methods. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **24**: 93-100.
- Ito, T., Okuma, K., Ma, S. S., Yuzawa, H., and Hiramasa, K. (2003) Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Update* **6**: 41-52.
- Dougherty, T.J., Beatlieu, D., and Barrett, J.F. (2001) New quinolones and the impact on resistance. *DDT* **6**: 529-536.
- Esposito, S. and Principi, N. (2002) Emerging resistance to antibiotics against respiratory bacteria; impact on therapy of community-acquired pneumonia in children. *Drug Resist. Update* **5**: 73-87.
- Fumiyo, K. and Tomemori, T. (2003) Current topics of antibiotic-resistant *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, recent major pathogens causative of infantile acute otitis media. *International Congress Series* **1254**: 513-517.
- Alban, L., Olsen, A. -M., Nielsen, B., Sørensen, R., and Jesen, B. (2002) Qualitative and quantitative risk assessment for human salmonellosis due to multi-resistant *Salmonella typhimurium* DT104 from consumption of Danish dry-cured pork sausages. *Prev. Vet. Med.* **52**: 251-265.
- Fluit, A. G. (2005) Towards more virulent and antibiotic-resistant *Salmonella*? *FEMS Immunol. Med. Mic.* **43**: 1-11.
- Jung, Y. S. and Beuchat, L. R. (1999) Survival of multidrug-resistant *Salmonella typhimurium* DT104 in egg powders as affected by water activity and temperature. *Int. J. Food Microbiol.* **49**: 1-8.
- Lougue, C. M., Sherwood, J. S., Olah, P. A., Elijah, L. M. and Dockter, M. R. (2003) The incidence of antimicrobial-resistant *Salmonella* spp. on freshly processed poultry from US Midwestern processing plants. *J. Appl. Microbiol.* **94**: 16-24.
- Low, J. C., Tennant, B., and Munro, D. (1996) Multiple-resistant *Salmonella typhimurium* DT104 in cats. *The Lancet* **348**: 1391-1391.
- Oluwatuyi, M., Kaatz, G. W., and Gibbon, S. (2004) Antibacterial and resistance modifying activity of *Rosmarinus officinalis*. *Phytochemistry* **65**: 3249-3254.
- Bidlack, W. R., Omaye, S. T., Meskin, M. S., and Topham, D. K. (2000) Phytochemicals as bioactive agents, 106-110. Technomic Publishing Company, Lancaster.
- Cassella, S., Cassella, J., and Smith, I. (2002) Synergistic antifungal activity of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) and lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil against dermatophyte infection. *Int. J. Aromather.* **12**: 2-15.

(2005년 8월 15일 접수)