

## *Brucella abortus* 감염 흰쥐에서의 rifampin과 streptomycin의 치료 효과

백병걸\* · 최춘기 · 임채웅 · 이준화 · 김병수<sup>1</sup> · 이성일<sup>2</sup> · 허진<sup>3</sup> · Ibulaimu Kakoma<sup>3</sup>

전북대학교 수의과대학

<sup>1</sup>서해대학 애완동물과

<sup>2</sup>Toyama Medical and Pharmaceutical University, Sugitani 2630 Toyama, 9300194, Japan

<sup>3</sup>College of Veterinary Medicine, University of Illinois, Urbana IL. 62801, USA

(게재승인: 2004년 7월 10일)

## Efficacy of rifampin and streptomycin in Sprague-Dawley rats infected with *Brucella abortus*

Byeong-Kirl Baek\*, Chun-Ki Choi, Chae-woong Lim, John-hwa Lee, Byeong-Soo Kim<sup>1</sup>,  
Sung-il Lee<sup>2</sup>, Jin Hur<sup>3</sup> and Ibulaimu Kakoma<sup>3</sup>

College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Jeonju 561-756, Korea

<sup>1</sup>Department of Pet Science, Sohae College, Kunsan 573-717, Korea

<sup>2</sup>Toyama Medical and Pharmaceutical University, Sugitani 2630 Toyama, 9300194, Japan

<sup>3</sup>College of Veterinary Medicine, University of Illinois, Urbana IL. 62801, USA

(Accepted: July 10, 2004)

**Abstract :** This study was carried out to investigate the efficacy of rifampin with or without streptomycin in male Sprague-Dawley (SD) rats experimentally inoculated with *Brucella abortus*. Thirty rats were intraperitoneally inoculated with  $1.0 \times 10^9$  colony-forming units of *B. abortus*. They were divided into 3 groups by treatment with antibiotic. 10 rats in Group A were orally administrated with rifampin, 10 rats in Group B with rifampin orally and with streptomycin intramuscularly over 12 weeks starting at 1 week post infection (PI). A placebo recipient in Group C was inoculated with sterile saline without antibiotics. All animals were monitored by tube agglutination test (TAT) and AMOS-PCR to evaluate the efficiency of the antibiotics to *B. abortus* infection. The antibody titers in Groups A, B and C were 1:400, 1:400 and 1:800 as measured by TAT at the first week PI, respectively. The antibody titer in Group A decreased to 1:100 by the 13th week PI. That in the control group was observed as high antibody titer until 13th weeks PI, but the antibody response in Group B was low(1:50) from the 5th week to the 13th week PI. AMOS-PCR there was evidence of relapse of *B. abortus* in group A in liver and spleen specimens at the 13th week PI. *B. abortus* DNA was detected in Group C in liver and spleen specimens from the 1st week to 13th week PI by AMOS-PCR. However AMOS-PCR could not detect any organism in Group B from the 3rd week PI until the end of the study. This study demonstrated that administration of a combination of rifampin and streptomycin was more efficacious than administration of rifampin alone. A significant reduction in antibody titer was observed when a combination of 15 mg/kg/day of rifampin per os and 15 mg/kg/day streptomycin intramuscularly was used in comparison with the antibody of control group.

**Key words :** *Brucella abortus*, antibiotic treatment, TAT, AMOS-PCR, rat

이 연구는 전북대학교 생체안전성연구소 학술연구비의 지원으로 이루어졌음(CNU-BSRI No. 2004-01)

\*Corresponding author: Byeong-kirl Baek

College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Jeonju 561-756, Korea

[Tel: +82-63-270-2559, Fax: +82-63-270-3780, E-mail: baekbk@chonbuk.ac.kr]

## 서론

부루세라병은 소, 말, 돼지, 개 등의 가축에 있어서 번식기계에 질환을 야기하는 [18, 24, 39] 제 2종 가축전염병으로서 우리나라에서는 1956년 제주도에서 발병되어 [5], 최근에는 매년 약 천 여두가 발병하여 [1] 농가에 막대한 경제적 손실을 야기 시키고 있는 인수공통전염병이다. 인체 부루세라병은 제 3군 전염병으로 분류되었으며, 2002년 경기도 파주에서 생우유를 마신 축산 농가에서 발병한 예와 2003년 전북 정읍지역의 수의사를 포함하여 축산 농가에서 발병한 예가 있어, 최근 축산업에 관련된 직업성 질병으로서 대두되고 있다. 사람에서의 부루세라병은 파상열, 권태감, 근육 및 관절통, 오한 등을 일으킬 뿐만 아니라 골수염과 같은 여러 가지 합병증을 일으키므로 [15-19, 27, 29, 31, 33-35, 38-41], 적절한 치료 [21, 26]가 이루어져야 할 것이다.

부루세라병에 대한 시험동물을 이용한 치료시험은 주로 rifampin과 doxycycline 그리고 streptomycin 등이 이용되었으나 [20, 28, 36, 37], 치료 방법에 대하여 새로운 의견들이 제시되고 있다 [28]. 국내에서의 사람 발병 보고 예 [3, 7, 8]와는 달리 치료 예는 흔치 않지만 개에서의 발병과 치료 예 [2]는 접할 수 있다.

본 연구자 등은 우리나라에 분포하고 있는 소 부루세라병의 원인균에 대한 항생제의 치료 효과를 실험동물을 이용하여 입증하기 위하여 우리나라 소에서 분리한 *Brucella abortus*를 흰쥐에게 접종한 후, 치료 효과를 관찰, 보고함으로써 우리나라에서 이 질병의 퇴치를 위한 기초 자료로서 활용될 수 있길 바란다.

## 재료 및 방법

### *Brucella abortus* 시험 균주

국내 소에서 분리한 *B. abortus*를 Brucella agar(Difco Co., Sparks, USA)에 접종하여 37°C 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 48~72시간 배양한 후 균을 수거하여 인공 감염시험에 사용하였다 [12].

### 실험 동물

한일 실험동물센터로부터 구입한 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley; SD) 중 Tube Agglutination Test [30]를 실시하여 부루세라병에 음성이며, 체중이 200~250 g 인 30마리를 3군으로 나누어 실험동물 사육장에서 상업용 쥐 사료(Purina Co., 한국)로 자유급식 시키면서 본 실험에 사용하였다.

### 균주의 인공감염

충남 지역 부루세라병 감염소에서 분리하여 -70°C에 냉동보관 중인 *B. abortus*를 전보 [13, 14]의 방법에 준하여 배양하여 수거한 균액을 2.0×10<sup>9</sup> colony-forming units(CFU)/ml가 되도록 농도를 조정한 후, 하룻밤 절식시킨 흰쥐 마리 당 0.5 ml(1.0×10<sup>9</sup> CFU)씩 복강으로 인공감염시켰다.

### 항생제 투여

인공감염 시킨 1주 후부터 항생제를 다음과 같이 구분, 투여하였다. 즉, Group A(10마리)에는 rifampin(Sigma Co.)을 경구로 매일 1회 15 mg/kg 씩 12주간 단독 투여하고, Group B(10마리)에는 rifampin은 경구, streptomycin(Sigma Co.)은 근육 내로 각각 매일 1회 15 mg/kg 씩 12주간 투여하였다. 그리고 생리적 식염수만을 투여한 대조군인 Group C로 구분하여 실험하였다.

### 채혈 및 가검물 수집

인공 감염 1주, 3주, 5주, 7주 그리고 13주 후에 각 군에서 2두씩 ether 흡입 마취 후, 심장 채혈하여 혈청을 분리 -70°C에 보관하였다가 본 실험에 사용하였고, 투약에 따른 치료 효과는 희생시킨 흰쥐의 간과 비장 등을 채취 AccPrep™ Genomic DNA Extraction Kit [(주)바이오니아]를 사용하여 제조회사의 지시에 따라 genomic DNA를 추출하여 -20°C에 보관, AMOS-PCR에 사용하였다 [13, 22].

### 부루세라 항체 관찰

부루세라병에 대한 항체역가는 부루세라 튜브 응집반응 진단액(국립수의과학검역원)(이하 TAT라 칭함)을 이용, 측정하였다. 즉, 진단용 항원액을 시험관에 2 ml를 분주한 다음, 흰쥐 혈청을 1:25(혈청 80 μl), 1:50(40 μl), 1:100(20 μl), 1:200(10 μl), 1:400(5 μl), 1:800(2.5 μl) 그리고 1:1,600(1.25 μl)으로 되도록 첨가하여, 혼합한 후 37°C에서 48시간 방치한 다음 항원, 항체의 응집여부를 육안적으로 관찰하였다 [12].

### AMOS-PCR

*Brucella abortus*를 인공감염 시킨 후 무균적으로 채취한 간과 비장으로부터 genomic DNA를 추출하여 AMOS-PCR을 실시하였다 [13, 14, 22]. 즉, *B. abortus* 특이 primer(5'-GAC GAA CGG AAT TTT TCC AAT CCC-3')와 IS711 특이 primer(5'-TGC CGA TCA CTT AAG GGC CTT CAT-3')를 제조[(주)바이오니아]하여, AccPower™ PCR PreMix [(주)바이오니아]에 각 시료에서 추출한 template DNA를 첨가한 후, Programmable Thermal Control(MJ Research Inc., USA)에서 35회 반복하여 DNA

을 증폭시켰다.

**체온 및 임상 증상 관찰**

*Brucella abortus*를 인공 감염 1일 전부터 인공감염시킨 8일간 각 군에서 5두씩 무작위로 택하여 항문의 체온을 매일 측정하였으며, 인공감염 1주일부터는 흰쥐를 2두씩 희생시켜 각 장기의 임상 증상을 육안적으로 관찰하였다.

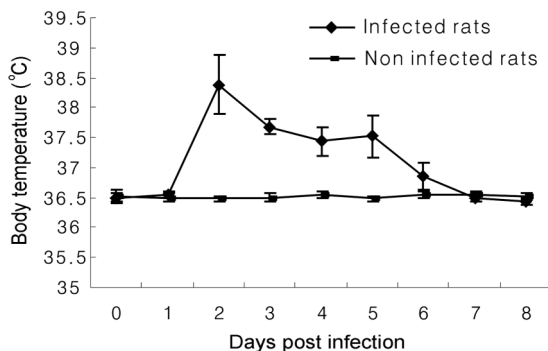
**결 과**

**체온 측정과 임상 증세**

흰쥐에 *B. abortus*를 인공 감염시킨 후 5두와 인공 감염시키지 않은 흰쥐 5두의 체온을 9일간 측정하였던 바, Fig. 1에서 보는 바와 같이 Group A와 B에서는 감염 전에는 36.5±0.07°C와 36.52±0.10°C 이었다. 인공감염에 따른 Group A의 흰쥐 체온은 감염 2일째에는 38.35±0.497°C 까지 상승하였으며, 감염 3일째부터 점차적으로 저하되어 5일째에는 37.52±0.34°C를 유지하였으며, 7일째 이후부터는 36.5±0.70°C 이었다. 인공 감염시키지 않은 Group C의 흰쥐 5두의 체온은 36.50°C~36.56°C를 유지하고 있었으며, 모든 군의 흰쥐에서는 실험기간 내내 구토나 비즙 분비와 같은 임상 소견과 간과 비장 등의 특이적 병변은 육안적으로 관찰되지 않았다.

**항체 역가 측정**

*Brucella abortus*를 인공 감염시킨 1주 후부터 12주간 항생제를 매일 투여하면서, 감염 후 1주, 3주, 5주, 7주 그리고 13주째에 흰쥐를 희생시켜 채혈, 항체의 변화를 TAT방법으로 측정하였던 바, Table 1과 같다. 즉, Group A 경우에는 인공 감염 1주 후에 1:400의 항체 역가가 관찰되었으며, 감염 3주, 5주, 그리고 13주 후에는 항체



**Fig. 1.** Change of rectal temperature(°C) before antibiotic treatment of rat infected with *Brucella arbotus*.

**Table 1.** Comparison of antibody titer with tube agglutination test in rats infected with *Brucella abortus*

Group	Antibody titer during treatment				
	1 week PI	3 week PI	5 week PI	7 week PI	13 week PI
Group A <sup>1</sup>	1:400	1:400	1:100	1:100	1:100
Group B <sup>2</sup>	1:400	1:400	1:50	1:50	1:50
Group C <sup>3</sup>	1:400	1:800	1:1600	1:400	1:200

PI: Post Infection  
 Group A<sup>1</sup>: administered orally with rifampin for 12 weeks  
 Group B<sup>2</sup>: administered orally with rifampin and intramuscularly with streptomycin for 12 weeks  
 Group C<sup>3</sup>: Do not administrated any antibiotics.

역가가 각각 1:400, 1:100 그리고 1:100으로 관찰되었으며, Group B의 경우에는 인공 감염 1주 후의 항체 역가는 1:400이었으며, 감염 3주 후에는 1:400 이었고, 감염 5주 후부터는 1:50의 역가가 관찰된 반면, Group C의 경우에는 감염 1주 후에 1:400으로 상승하여 감염 5주 후에는 1:1600에 달하였다, 7주 후부터 감소하여 감염 13주 후에는 다른 군보다는 높은 1:200의 항체 역가가 관찰되었다.

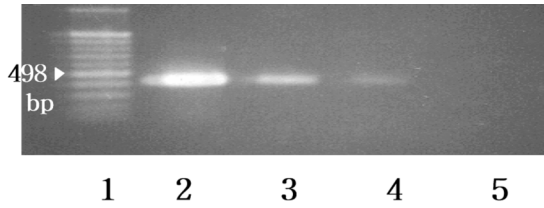
**AMOS-PCR법을 이용한 *B. abortus* DNA의 검출**

치료기간 중 Group A, B와 C에서 인공감염시킨 세균의 존재여부를 확인하고자 AMOS-PCR로 DNA를 증폭

**Table 2.** Results of AMOS-PCR in specimens of rats infected with *Brucella abortus* after antibiotics treatment

Group	Organs	Detection of DNA by PCR during treatment				
		1 PI	3 PI	5 PI	7 PI	13 PI
Group A <sup>1</sup>	Liver	+ <sup>4</sup>	- <sup>5</sup>	-	-	+
	spleen	+	+	-	+	+
Group B <sup>2</sup>	Liver	+	-	-	-	-
	spleen	+	-	-	-	-
Group C <sup>3</sup>	Liver	+	+	+	+	+
	spleen	+	+	+	+	+

PI: Post Infection  
 Group A<sup>1</sup>: administered orally with rifampin for 12 weeks  
 Group B<sup>2</sup>: administered orally with rifampin and intramuscularly with streptomycin for 12 weeks  
 Group C<sup>3</sup>: administered with no antibiotic  
 +<sup>4</sup>: Positive -<sup>5</sup>: Negative.



**Fig. 2.** Amplification of DNA in the AMOS PCR assay. lane 1. 1,000 base pairs DNA marker; lane 2. DNA extracted from standard *B. abortus* colony; lane 3. DNA extracted from spleen of rat untreated with antibiotics; lane 4. DNA extracted from spleen of rat treated with rifampin for 12 weeks; lane 5. No DNA extracted from spleen of rat treated with rifampin combined with streptomycin for 12 weeks.

시켰던 바, Table 2에서 보는 바와 같이 투약 1주 후의 Group A, B 그리고 C에서는 간장과 비장의 가검물에서 모두 498 bp 크기의 DNA의 증폭을 관찰할 수 있었으나, Group A와 B에서는 인공감염 5주 후에는 DNA의 증폭을 관찰할 수 없었으나, 7주 후에는 Group A의 비장에서만 DNA 증폭을 관찰하였다. 그러나 투약 12주 후에는 Fig. 2에서 보는 바와 같이 Group A와 C의 비장에서 DNA를 추출, 증폭시켰던 바, lane 3과 4에서와 같이 498 bp의 *Brucella* DNA를 관찰할 수 있었다. 그러나 Group B의 투약 12주 후(인공감염 13주)의 흰쥐 비장의 DNA를 추출, 증폭하였으나 498 bp를 관찰할 수 없었다.

## 고 찰

최근 소 부루셀라병이 사람에서 발병되고 있어, 인수 공통전염병으로서 중요시되고 있다. 사람 부루셀라병은 제 3군 법정전염병으로서 파상열, 부고환 및 고환염 [15, 31], 전립선염 [33], 빈혈 및 백혈구 감소증 [19], 결절성 홍반 [29], 간경화 [35], 간 비대 [38], 신경계 질환 [17, 34], 복막염 [25], 척수염 [41], 난소 농양 [23, 24] 그리고 폐렴 [27] 등을 야기한다.

인체 부루셀라병은 소 부루셀라병 발생과는 밀접한 역학적 관계가 있다. 즉, 2002년 경기도 파주에서 생우유를 통한 감염 예와 2003년 정읍지역의 소 부루셀라병 발생 농가와 임상 수의사에서 발병된 예가 있다. 소 부루셀라병은 2000년 1,249두(271건), 2001년 754두(131건), 2002년에는 845두(110건) 그리고 2003년 1,088두(172건)가 발병되었음을 미루어 보건데 [1] 감염 환자는 더 있을 것이다. 이처럼 많은 수의 소가 부루셀라병으로 살처분되고 있음에도 불구하고 근절되지 않는 것은 양성 우와 동거한 소가 다른 축산 농가에 입식과 축사 환

경으로부터의 감염이 가능하기 때문이다. 우리나라에서의 인체 부루셀라병 발병 보고 예를 보면 발열성 환자와 목축업자, 유제품 가공업 종사자, 공수의 등 407의 예에서 부루셀라병 항체 양성 반응 예(1:80이 3건, 1:320 1건) [7], 동물과 접촉한 96명에 대한 혈청학적 조사에서는 양성 반응(항체가 1:100이상)한 2예 [3] 그리고 1975년부터 1997년 제주지역의 2,372명에서 항체 양성율이 0.59%로서 200명 가운데 1명이 항체를 갖고 있다는 보고 예[8] 등을 미루어 보면, 인체 부루셀라병의 예방을 위하여서는 우선적으로 소 부루셀라병 근절을 위한 대책(예방접종) 수립이 시급할 것이다.

가축에 있어서 부루셀라병은 *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis* 그리고 *B. ovis* 등에 의하여 발병되는 질병이다. 부루셀라균은 그람 음성의 세포내 기생세균으로서 직사광선에서 5시간 동안 생존하며, 흙 37일간, 물 57일간, 식육 65일간(0~-20°C) 그리고 분뇨 퇴비 120일간(12°C) 생존하고 있어 [32], 감염 차단은 용이하지 않다.

우리나라에서 소를 제외한 다른 가축에서의 부루셀라병 발병 보고 예는 접할 수 있다 [2, 4, 6, 9]. 즉, 전남에서 유·사산을 일으키는 번식 건 62두 중 28두가 양성 반응을 보여 minomycin으로 4주간 치료하면서 1차와 2차로 나누어 1~7일과 24~30일 간 streptomycin을 추가적으로 투여한 후, 혈액 검사에서 균이 검출되지 않았다. 그러나 양성 반응율은 1차 치료에서는 64.2%, 2차 치료에는 35.7%이었다. 그 6개월 후에는 모두 음성으로 전환되었다 [2]. 사람인 경우에는 항체가 음성으로 전환 하는데 약 2년간 소요되는 것으로 알려져 있기도 하다 [10, 11]. 본 예에서의 항체가는 Table 1에서 보는 바와 같이 치료 초기부터 급속히 감소하는 것으로 미루어 보아 흰쥐, 개 그리고 사람은 각기 다름을 알 수 있다.

FAO/WHO(1986)의 부루셀라병 전문위원회에서는 인체 부루셀라병 치료에는 doxycycline과 rifampin을 혼합, 투여를 권장하고 있다 [34, 37, 41]. 그러나 여러 가지 요인에 의하여 치료제가 바뀌고 있다. 성인의 급성 폐혈증에는 doxycycline 200 mg과 rifampin 900 mg을 45일간 매일 경구 투약하거나 doxycycline을 200 mg 씩 45일간 매일 투약하면서 streptomycin을 1 g 씩 3주간 매일 근육주사를 한 예가 있다. 그 밖에도 trimethoprim과 sulfamerazine을 320~1600 mg 씩 투여하면서 추가로 rifampin을 900 mg 씩 45일간 매일 투여한 예가 있다 [37]. 골관절염 환자에게는 doxycycline과 rifampin을 3~6개월 투여하는데 처음 2~3주에 streptomycin은 매우 효과적이라고 한다 [16]. 물론 streptomycin 대신에 tetracycline, aminoglycoside, sulfonamide, erythromycin,

ampicilin, fluoroquinolones 등도 사용할 수 있으며, 치료에 따른 항체 유지율은 치료한지 3개월 후에는 항체의 저하를 가져 온 예는 8.3%에 달하지만 2년 후에도 71.4%가 항체를 유지하고 있어 [11] 항체의 소멸 여부나 저하만을 근거로 완치 여부를 판단하지 않아야 할 것이다.

인체 부루셀라병의 치료 시험에서 가장 중요한 것은 재발 여부로서 doxycycline과 rifampin을 각각 단독 투여군과 이들 약제를 혼합 투여한 군에서는 29%, 7.1% 그리고 8.4%가 재발하고 있어 [26] streptomycin, rifampicin 그리고 doxycycline을 5개월간 함께 투여해도 7.9%가 재발한 예 [21]가 있다.

본 연구자 등은 *B. abortus*를 흰쥐에게 인공 감염시킨 Group B에서의 체온 변동을 관찰하였던 바, Fig. 1에서 보는 바와 같이 감염 전의 체온은  $36.5 \pm 0.07^\circ\text{C}$  이었으나, 감염 2일째부터  $38.38 \pm 0.49^\circ\text{C}$ 로 상승 후, 6일 후부터는  $36.86 \pm 0.23^\circ\text{C}$ 의 정상 체온으로 회복되고 있었으며, 7일 이후부터는  $36.5^\circ\text{C}$  전후의 정상 체온을 유지하고 있었다. 즉, 흰쥐에게 *B. abortus*를 인공 감염시 감염 초기에 체온이 상승할 뿐, 보통 7일경에는 정상체온으로 회복되고 있었는데 이는 전보 [14]와 비슷하였다.

Rifampin과 streptomycin을 단독 및 혼합하여 투여한 흰쥐에 있어서 항체역가의 변화는 Table 1에서와 같이 Group A와 B에서는 치료 시작한 1주부터 3주까지는 비교적 높은 항체 역가를 유지하고 있었지만(1:400), 5주 후에는 저하되기 시작하여 rifampin만을 단독 투여한 Group A에서는 1:100을 나타내었으며, rifampin과 streptomycin을 투여한 Group B에서는 1:50의 항체 역가를 나타내고 있었다. 그러나 대조군에 있어서는 1주, 3주, 5주 그리고 7주 후에는 1:400, 1:800, 1:1600 그리고 1:400의 높은 항체 역가를 나타내었으며, 13주 후에는 1:200의 항체 역가를 나타내었다.

설치류에서의 rifampin과 streptomycin을 이용한 치료 시험한 예를 보면 다음과 같다. 즉, 흰쥐(Balb/C mice)에 *B. melitensis*를 감염시킨 후 doxycycline과 streptomycin으로 치료한 예 [20], 생쥐에게 *B. melitensis*를 인공 감염시킨 후, doxycycline과 rifampicin, doxycycline과 streptomycin을 혼합 투여한 예 [36], 그리고 생쥐에게 *B. melitensis*를 인공감염 시킨 후, doxycycline이나 rifampin을 streptomycin과 함께 투여한 예 [28] 등이 있다. 혼합 약제의 선택과 그 치료 효과는 동물의 종류에 따라서 다른 것으로 판단되고 있다.

본 연구에서는 치료 여부나 재발 여부 확인을 위해서 간 및 비장 등의 장기로부터 *Brucella* DNA를 AMOS PCR 방법 [22]에 의하여 전보 [14]에서 관찰되었던 498 bp DNA의 증폭 여부를 관찰하였던 바, Table 2에서 보

는 바와 같이 rifampin을 단독 투여한 경우와는 다르게 streptomycin과 rifampin을 함께 투여한 예에서 *Brucella* DNA가 관찰되지 않아 완치되었거나 재감염이 되지 않았음을 알 수 있었다.

이처럼 부루셀라균을 인공 감염시킨 후, 간과 비장 조직에서의 부루셀라균 DNA의 재 검출과 항체가 변동됨을 보는데 향후 우리나라에서의 *B. abortus*의 인체 감염 환자에 대한 치료 방법 결정에 활용되길 바란다.

## 결 론

부루셀라병에 감염된 소에서 분리한 균주에 대한 치료 시험을 위하여 흰쥐 30두에게 *B. abortus*를  $1.0 \times 10^9$  CFU로 인공 감염시킨 후, rifampin(15 mg/kg, 경구 투여)과 streptomycin(15 mg/kg, 근육 주사)을 매일 단독 및 혼합투여하면서 그 치료 효과를 13주간에 걸쳐서 항체 역가와 AMOS-PCR의 방법으로 관찰하였던 바, 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

(1) *Brucella abortus*를 인공 감염시킨 후, 체온 상승은 인공감염 2일부터 관찰되었으며, 6일에는 정상체온으로 회복되었다.

(2) *Brucella abortus* 인공 감염 후, rifampin과 streptomycin을 함께 투여한 군에서의 항체 역가를 TAT로 측정하였던 바, 투약 3주에는 1:400에서 저하되어 5주 후부터 1:50의 항체 역가를 나타내었으며, 간장과 비장에서는 부루셀라균의 DNA를 AMOS-PCR로 증폭 관찰할 수 없었다.

(3) *Brucella abortus*를 인공감염 후, rifampin을 단독 투여한 후의 항체 역가는 3주 후 1:400에서 감소되어 13주 후에는 1:100으로 관찰되었으며, 13주 후에는 간과 비장에서 DNA의 증폭이 다시 관찰되었다.

(4) 그러나 항생제를 투여하지 않은 군에서 1주 후, 3주 후 그리고 5주 후의 항체 역가는 1:400, 1:800 그리고 1:1,600으로 측정되었으며, 13주 후에는 1:200이었다. 전 기간에 걸쳐서 간장과 비장에서 DNA의 증폭을 관찰할 수 있었다.

## 참고문헌

1. 농림부. 가축전염병 발생 월보. 2000, 2001, 2002, 2003.
2. 문진산, 오기석, 박인철, 강병규, 이채용, 정석찬, 박용호, 신쌍재. *Brucella canis*에 감염된 개의 항생제 치료 효과. 대한수의학회지. 1999, 39, 1106-1111.
3. 박노찬, 김상윤, 조광현, 도재철, 김영환, 신상희, 조민희, 오강희, 김우현, 김정화, 김종식, 김수용, 김봉환. 경북지역의 브루셀라병에 관한 연구. 한국가축위

- 생학회지. 1998, **21**, 451-465.
4. **박동건**. 축산시험장에서 발생한 돈의 유산증에 대한 병원학적 조사 연구. 가축위생연구보고. 1963, **9**, 34-39.
  5. **박동건, 이창희**. 우리나라에서 발생한 축우 *Brucella* 증에 대하여. 수의계. 1959, **3**, 392-195.
  6. **박정규, 오지연**. 대구 지역 개의 *Brucella canis* 감염에 대한 세균학적 및 혈청학적 조사. 대한수의학회지. 2001, **41**, 67-71.
  7. **손준강, 이길웅, 강제창, 박만석**. Zoonosis 브루셀라증에 관한 연구. 국립보건원보. 1986, **23**, 281-295.
  8. **시사저널**. 부루셀라병, 죽음도 부른다. 시사저널. 1999, **484**, 32-35.
  9. **탁연빈, 김훈기**. 유산 견 태아로부터 *Brucella suis*의 분리. 대한미생물학회지. 1972, **7**, 17-20.
  10. **Almuneef, M. and Memish, Z. A.** Persistence of *Brucella* antibodies after successful treatment of acute brucellosis in an area of endemicity. Clin. Microbiol. 2002, **40**, 2313.
  11. **Almuneef, M. and Memish, Z. A.** Prevalence of *Brucella* antibodies after acute brucellosis. J. Chemother. 2003, **15**, 148-151.
  12. **Alton, G. G., Jones, L. M. and Pietz, D. F.** Laboratory techniques in brucellosis. 2nd. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1973.
  13. **Baek, B. K., Lim, C. W., Rahman, M. S., Kim, C. H., Oluoch, A. and Kakoma, I.** *Brucella abortus* infection in indigenous Korean dogs. Can. J. Vet. Res. 2003, **67**, 312-314.
  14. **Baek, B. K., Rahman, M. S., Mastuda, K., Lee, J. Y., Hur, J., Lim, C. W. and Kakoma, I.** Infection of *Brucella abortus* Biotype 1 to pregnant Sprague-Dawley rat. Korean J. Vet. Publ. Hlth. 2001, **25**, 301-308.
  15. **Bayindir, Y., Sonmez, E., Aladag, A. and Buyukberber, N.** Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of brucella spondylitis: a prospective, randomized study. J. Chemother. 2003, **15**, 466-471.
  16. **Bertrand A.** Antibiotic treatment of brucellosis. Press. Med. 1994, **23**, 1128-1131.
  17. **Bodur, H., Erbay, A., Akinci, E., Colpan, A., Cevik, M. A. and Balaban, N.** Neurobrucellosis in an endemic area of brucellosis. Scand. J. Infect. Dis. 2003, **35**, 94-97.
  18. **Catlin, J. E. and Sheehan, E. J.** Transmission of bovine brucellosis from dam to offspring. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1986, **188**, 867-869.
  19. **Cesur, S., Albayrak, F., Ozdemir, D., Kurt, H., Sozen, T. H. and Tekeli, E.** Thrombocytopenia cases due to acute brucellosis. Mikrobiyol. Bul. 2003, **37**, 71-73.
  20. **Domingo, S., Diaz, R. and Gamazo, C.** Antibiotic treatment induces an increase of the specific antibody levels in *Brucella melitensis* infected mice. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1995, **12**, 91-95.
  21. **El Miedany, Y. M., El Gaafary, M., Baddour, M. and Ahmed, I.** Human brucellosis: do we need to revise our therapeutic policy? J. Rheumatol. 2003, **30**, 2666-2672.
  22. **Ewalt, D. R. and Bricker, B. J.** Validation of the abbreviated *Brucella* AMOS PCR as a rapid screening method for differentiation of *Brucella abortus* field strain isolates and the vaccine strains, 19 and RB51. J. Clin. Microbiol. 2000, **38**, 3085-3086.
  23. **Fenkci, V., Cevrioglu, S. and Yilmazer, M.** Ovarian abscess due to *Brucella melitensis*. Scand. J. Infect. Dis. 2003, **35**, 762-763.
  24. **Fensterbank, R.** Congenital brucellosis in cattle associated with localization in a hygroma. Vet. Rec. 1978, **103**, 283-284.
  25. **Gursoy, S., Baskol, M., Ozbakir, O., Guven, K., Patiroglu, T. and Yucesoy, M.** Spontaneous bacterial peritonitis due to *Brucella* infection. Turk J. Gastroenterol. 2003, **14**, 145-147.
  26. **Hall, W. H.** Modern chemotherapy for brucellosis in humans. Rev. Infect. Dis. 1990, **12**, 1060-1099.
  27. **Kochar, D. K., Sharma, B. V., Gupta, S., Jain, R., Gauri, L. A. and Srivastava, T.** Pulmonary manifestations in brucellosis: a report on seven cases from Bikaner(north-west India). J. Assoc. Physicians. India. 2003, **51**, 33-36.
  28. **Lang, R., Shasha, B. and Rubinstein, E.** Therapy of experimental murine brucellosis with streptomycin alone and in combination with ciprofloxacin, doxycycline, and rifampin. Antimicrob. Agents and Chemotherapy. 1993, **37**, 2333-2336.
  29. **Mazokopakis, E., Christias, E. and Kofteridis, D.** Acute brucellosis presenting with erythema nodosum. Eur. J. Epidemiol. 2003, **18**, 913-915.
  30. **OIE Manual.** Bovine brucellosis. In Manual of Standards for Diagnostic Test and Vaccine. Office International des Epizooties. World Organization for animal health. Paris. 2000.
  31. **Papatsoris, A. G., Mpadra, F. A., Karamouzis, M. V. and Frangides, C. Y.** Endemic brucella epididymo-orchitis: a 10-year experience. Scand. J. Infect. Dis.

- 2003, **35**, 94-97.
32. **Plommet, M.** Survival of *Brucella abortus* in bovine mature. Ann. Rech. Vet. 1972, **3**, 621-632.
  33. **Rosales Leal, J. L., Tallada Bunuel, M., Espejo Maldonado, E., Cozar Olmo, J. M., Vicente Prados F. J., Martinez Morcillo, A., Buitrago Sivianes, S., Rodriguez Herrera, F. and Ortiz Gorraiz, M.** Acute prostatitis as the 1st symptom of brucellosis. Arch. Esp. Urol. 2003, **56**, 527-529.
  34. **Samdani, P. G. and Patil, S.** Neurobrucellosis. Indian Pediatrics. 2003, **40**, 565-568.
  35. **Selimoglu, M. A. and Ertekin, V.** Autoimmune hepatitis triggered by *Brucella* infection or doxycycline or both. Int. J. Clin. Pract. 2003, **57**, 565-566.
  36. **Shasha, B., Lang, R. and Rubinstein, E.** Efficacy of combinations of doxycycline and rifampin in the therapy of experimental mouse brucellosis. J. Antimicrob. Chemotherapy. 1994, **33**, 545-551.
  37. **Solera, J., Rodriguez-Zapata, M., Geijo, P., Largo, J., Paulino, J., Saez, L., Martinez-Alfaro, E., Sanchez, L., Sepulveda, M. A. and Ruiz-Ribo, M. D.** Doxycycline-refampicin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. Antimicrob. Agents Chemother. 1995, **39**, 2061-2067.
  38. **Tasbakan, M. I., Yamazhan, T., Gokengin, D., Arda, B., Sertpolat, M., Ulusoy, S., Ertem, E. and Demir, S.** Brucellosis: a retrospective evaluation. Trop. Doct. 2003, **33**, 151-153.
  39. **Timoney, J. F., Gillespie, J. H., Scott, F. W. and Barlough, J. E.** Hagan and Bruner's Microbiology and Infectious Diseases of domestic animals. pp. 138-152, 8th, Comstock Publishing Associates. A division of Cornell University Press, 1988.
  40. **Young, J. E.** An overview of human brucellosis. Clinical. Infect. Dis. 1995, **21**, 283-290.
  41. **Zormpala, A., Skopelitis, E., Thanos, L. L., Artinopoulos, C., Kordossis, T. and Sipsas, N. V.** An unusual case of brucella spondylitis involving both the cervical and lumbar spine. J. Clin. Imag. 2000, **24**, 273-275.