

## 가금 유래 병원성 대장균의 항균제 내성 및 R plasmid 전달 양상

성명숙<sup>1</sup> · 김진현<sup>1</sup> · 조재근<sup>2</sup> · 설성용<sup>3</sup> · 김기석<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>경북대학교 수의과대학, <sup>2</sup>대구시 보건환경연구원, <sup>3</sup>경북대학교 의학전문대학원  
(게재승인: 2008년 8월 1일)

### Antimicrobial resistance and transfer of R plasmid of pathogenic *Escherichia coli* isolated from poultry in Korea

Myung-Suk Sung<sup>1</sup>, Jin-Hyun Kim<sup>1</sup>, Jae-Keun Cho<sup>2</sup>, Sung-Yong Seol<sup>3</sup>, Ki-Seuk Kim<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea

<sup>2</sup>Health & Environmental Research Institute, Daegu 706-732, Korea

<sup>3</sup>Kyungpook National University School of Medicine, Daegu 700-422, Korea

(Accepted: August 1, 2008)

**Abstract:** Antimicrobial drugs are widely used in poultry industry as growth promoters or to control infectious diseases. However, this practice is reported to have caused high resistance to antimicrobial drugs in normal chicken flora and pathogens. Antimicrobial resistance to *Escherichia coli* (*E. coli*) from chicken has been mainly reported in normal flora, but rare in pathogenic organism in Korea, recently. Therefore, this study was conducted to investigate prevalence of antimicrobials resistance, transfer of R plasmid, and association between antimicrobial drug resistance and O serotype of 203 pathogenic *E. coli* from poultry in Korea during the period from April 2003 to December 2005. These isolates showed a high resistance to tetracycline (Tc, 93.6%), nalidixic acid (Na, 92.6%), streptomycin (Sm, 81.8%), ampicillin (Ap, 77.3%), ciprofloxacin (Ci, 70.9%), sulfisoxazole (Su, 66.5%), and trimethoprim (Tp, 58.1%). Two hundred-one (99.0%) of the isolates were resistant to one or more drugs. They showed 57 different resistant patterns, and the most prevalent resistant pattern among them was Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na. Sixty-eight (33.8%) of the isolates transferred all or a part of their antimicrobial resistant pattern to the recipient strain by R plasmid. The most common antimicrobial resistant pattern was Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na in serotype O78, O88 and O15, respectively. These results exhibit high individual and multiple resistance to antimicrobials of pathogenic *E. coli* from poultry in Korea. They also suggest the needs for surveillance to monitor antimicrobial resistance in pathogenic bacteria that can be potentially transmitted to humans from food animals and to regulate the abuse of antimicrobials on food-producing animals in Korea.

**Keywords:** antimicrobial resistance, Korea, pathogenic *Escherichia coli*, poultry, R plasmid

### 서 론

국내외를 막론하고 축산업 분야에 있어서 대장균증을 비롯한 각종 세균성 질병의 치료, 예방 및 동물의 성장 촉진 등을 목적으로 여러 가지 항균성 약제가 널리 효과적으로 사용되어 왔으나, 한편으로 최근에 이룰수록 이들 약제의 오·남용으로 인하여 이들 항균제에 내성

을 가진 다제내성 세균의 출현이 심각한 실정이다 [21-23, 43].

또한 사람에게 있어서는 근년에 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococci*, vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* 그리고 ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, sulfonamide 및 tetracycline 등에 대해 내성을 가지는 *Salmonella*

\*Corresponding author: Ki-Seuk Kim

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea  
[Tel: +82-53-950-5962, Fax: +82-53-950-5955, E-mail: kimkiseuk@knu.ac.kr]

*typhimurium* DT104 등의 출현으로 인하여 이들 질병 감염에 적절한 치료제의 부재라는 사회적인 문제가 초래되고 있다 [25, 29, 32, 34].

이러한 항균제 내성 문제를 해결하기 위한 방안의 하나로 전문가들은 제도적이며 광범위한 항균제 내성균 감시 시스템을 제안하였으며, 최근에는 가축에 있어서 항균제 사용과 food chain에서 출현하는 항균제 내성균과의 관련 가능성이 제기됨에 따라 세계보건기구에서도 가축위생 및 공중보건에 문제가 되는 항균제 내성균을 제어하기 위해 중요한 주제로 다루고 있다 [45, 46]. 또한 우리나라에서도 이미 2003년부터 향후 10개년 계획으로 「국가 항생제 내성 안전관리 사업」의 일환으로 축산용 항균제 내성 조사를 광범위하게 실시하고 있다 [12].

국내 가금 유래 대장균의 항균제 내성 현황을 보면 1980년대에 비교적 낮은 내성율을 나타내었던 ampicillin 등에 대하여 최근에는 상당히 높은 내성을 획득한 것으로 보고되었고, 또한 대부분 1990년 이후에 임상에도 입된 fluoroquinolone계 항균제에 대한 내성 출현도 증가 추세에 있는 실정이다 [5, 7, 15, 36].

한편, 각종 항균제에 대한 세균의 내성화 기전에 중요한 역할을 하고 있는 것으로 알려져 있는 R plasmid는 1950년대 말 일본의 환자 분변에서 분리된 대장균과 *Shigella*에서 최초로 발견되었으며 이 후 이들 R plasmid의 분포 및 전달 등에 관한 연구가 많이 수행되어왔다. 이들 R plasmid는 특히 대장균 등 장내세균 및 *Pseudomonas* 등 그람 음성균에서 균체간의 내성전달에 중요한 역할을 하고 있는 것으로 널리 알려져 있다 [19, 39, 41]. 또한 항균제 내성 및 R plasmid에 관한 연구 결과는 대장균, *Klebsiella* 및 *Salmonella* 등 그람 음성균의 역학조사에도 이용되고 있다 [9, 10].

최근 국내 닭 유래 대장균에 대한 항균제 내성균 조사는 대부분 건강 닭의 분변에서 분리한 대장균을 대상으로 매년 보고되고 있는 [6, 12-15, 17] 반면, 닭에서 대장균증을 일으켜 가금 산업에서 경제적으로 막대한 손실을 초래하는 병원성 대장균의 내성에 관한 연구는 1980년대 김 등 [2-5] 및 1997년 김 등 [7]의 보고 이후 조사된 바가 거의 없는 실정이다.

따라서 본 연구는 국내 사람과 동물에서 널리 사용되어 온 각종 항균제에 대하여 가금유래 병원성 대장균의 약제별 내성빈도와 접합을 통한 R plasmid의 전달능 등을 파악하고, 아울러 분리균의 O혈청형과 약제 내성형 간의 상관성 분석을 통하여 금후 가금 대장균증의 역학적 조사를 위한 기초자료를 얻고자 본 실험을 수행하였다.

## 재료 및 방법

### 시험균

2003년 4월부터 2005년 12월까지 강원도, 경기도, 경상북도, 경상남도 및 충청북도 등에 소재하는 가금사육 농장으로부터 경북대학교 조류질병학 연구실에 병성감정 의뢰되어 가금 대장균증으로 진단된 가금의 실질장기로부터 세균을 분리하여 성 등 [11]에 의해 생화학적 성장검사와 O혈청형 조사를 통하여 대장균으로 동정된 203주를 실험에 제공하였다.

### 항균제 감수성 검사

공시균의 각 항균제별 최소억제농도(Minimal inhibitory concentration; MIC)는 평판 희석법으로 측정하였으며, 검사방법 및 내성균의 판정은 National Committee for Clinical Laboratory Standards [38] 및 Voogd 등 [44]의 기준에 준하였다. 512 µg/ml부터 1 µg/ml까지 계단 희석된 약제가 함유된 Mueller Hinton agar(MHA; Difco, USA) 평판배지위에 trypticase soy broth(TSB; Difco, USA)에서 37°C로 18-20시간 배양한 균액을 생리식염수로 100배 희석하여 multi-inoculator로 접종하고 37°C에서 18-24시간 배양한 다음 접종부위에서 균의 발육유무를 보아 MIC를 결정하였다. 시험에 사용한 항균제는 ampicillin (Ap; USB, USA), aztreonam(Az), ceftazidime(Cd), cefotaxime(Ct), cefepime(Cf; Boryung Inc, Korea), cefoxitin (Cx), kanamycin(Km; Duchefa, Netherlands), gentamicin (Gm), amikacin(Ak), nalidixic acid(Na), ciprofloxacin(Ci, Fluka, Switzerland), chloramphenicol(Cm), tetracycline(Tc; Sigma Chemical, USA), streptomycin(Sm), sulfisoxazole (Su) 및 trimethoprim(Tp; ICN Biomedicals, USA)등 16종이었다. 공시균에 대한 MIC가 Ak, Ct 및 Km에서 64 µg/ml, Ci에서 4 µg/ml, Gm, Sm, Tc 및 Tp에서 16 µg/ml, Ap, Az, Cd, Cf, Cm, Cx 및 Na에서 32 µg/ml, 그리고 Su에서 512 µg/ml 일 때 각각 내성균으로 판정하였다.

### 항균제 내성전달 시험

내성전달시험은 Bradley 등 [27]의 방법에 준하여 실시하였으며, 내성 공여균으로는 평판희석법에 의해 1종 이상의 약제에 내성을 나타내는 201주를 공시하였고, 피전달균으로는 *Escherichia coli* (*E. coli*) RG488(rifampin 내성) 및 *E. coli* J53(sodium azide 내성)을 사용하였다. TSB 20시간 배양한 공여균과 피전달균을 각각 4 ml 용량의 TSB에 접종하고 37°C의 항온수조에서 4시간 진탕 배양한 다음 공여균과 피전달균을 1:4의 비율로 혼합하여 37°C에서 20시간 배양하였다. 이 혼합배양액을 rifampin(yuhan, Korea) 50 µg/ml과 sodium azide (Sigma,

USA) 200 µg/ml 그리고 각 약제별로 8~256 µg/ml의 농도를 함유하는 MHA에 도말 접종하여 37°C에서 20시간 배양한 후, 집락형성 유무를 보아 내성전달을 판정하였다. 내성을 전달받은 피전달균의 집락을 각 약제별로 8개씩 임의로 취하여 MacConkey(Difco, USA) 한천평판 배지에 순수 배양하였으며 각 항균제에 대한 내성을 평판 회석법으로 MIC를 측정하여 내성전달 양상을 보았다 [38, 44]. 이때 매번 실험에서 공여균과 내성을 전달받지 않은 피전달균은 해당 선택배지에서 증식할 수 없음을 확인하였다.

## 결 과

### 분리 대장균의 항균성 약제 내성률

시험균 203주의 각종 항균제에 대한 약제별 내성빈도를 알아보기 위하여 사람과 가축에서 상용되고 있는 Ap 등 16종의 항균제에 대하여 약제 감수성 시험을 실시한 결과 Tc에 내성을 가진 균이 93.6%로 가장 많았으며, 다음으로 Na, Sm, Ap, Ci, Su, 및 Tp에 대하여 각각 92.6%, 81.8%, 77.3%, 70.9%, 66.5%, 58.1%가 내성을 나타내어 내성률이 높았으나, Cm, Km 및 Gm에는 각각 20.7%, 18.7% 및 14.8%로 낮게 나타났다. 다음 Az, Cd, Ct 및 Cx의 약제에 대해서는 각각 1.5~0.5%로 극소수만이 내성을 가졌으며 Ak와 Cf에 대해서는 전 균주가 감수성

을 나타내었다(Table 1).

한편 육계, 산란계 및 오리 등 가금 품종별로 분리균의 항균제 내성률을 비교해 보면 전체적으로는 품종에 따른 분리균의 내성률에 큰 차이가 없다고 하겠으나, Sm, Ap 및 Ci 약제에 있어서는 육계 유래 분리균의 내성률이 각각 89.6%~83.2%로 높았던 반면에 산란계 유래 시험균은 각각 51.1%~37.8%의 비교적 낮은 내성률을 나타내었다.

### 분리 대장균 및 transconjugants의 약제내성 양상

Table 2에서 시험균의 약제내성을 내성약제수별로 비교해 보면 공시균의 99.0%가 1종 이상의 약제에 내성을 가지고 있었으며 이 중 2~10종의 약제에 내성을 가진 다제내성균이 96.6%이었고, 단제내성균은 2.4%이었다. 다제내성균 중에는 7제 및 6제 내성균이 각각 27.1% 및 24.6%로 가장 많았고, 다음으로 8제 및 5제 내성균이 각각 14.3% 및 10.8%로 비교적 많은 것으로 나타났다.

이들 내성균의 내성양상은 매우 다양하여 57종의 상이한 내성유형이 나타났으며, 그 중 Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na의 7제 내성균이 20.2%로 가장 빈번하였으며, 다음으로 Tc, Sm, Ap, Tp, Ci, Na의 6제 내성균이 9.9%로 비교적 많았다.

한편 1종 이상의 약제에 내성을 가진 시험균 201주를 대상으로 *E. coli* RG488 및 *E. coli* J53을 피전달균

**Table 1.** Antimicrobial drugs resistance of 203 *Escherichia coli* poultry isolates

Classification	Antimicrobial drugs	No. (%) of isolates by breeds			
		Broiler	Layer	Duck	Total
β-lactams	Ampicillin	125(83.9)	23(51.1)	9(100)	157(77.3)
	Aztreonam	1(0.7)	0	0	1(0.5)
	Cefepime	0	0	0	0
	Cefotaxime	1(0.7)	1(2.2)	0	2(1.0)
	Cefoxitin	2(1.3)	0	0	2(1.0)
	Ceftazidime	3(2.0)	0	0	3(1.5)
Aminoglycosides	Amikacin	0	0	0	0
	Gentamicin	22(14.8)	8(17.8)	0	30(14.8)
	Kanamycin	23(15.4)	10(22.2)	5(55.6)	38(18.7)
	Streptomycin	134(89.6)	23(51.1)	9(100)	166(81.8)
Quinolones	Ciprofloxacin	124(83.2)	17(37.8)	3(33.3)	144(70.9)
	Nalidixic acid	144(96.6)	36(80.0)	8(88.9)	188(92.6)
Others	Chloramphenicol	31(20.8)	10(22.2)	1(11.1)	42(20.7)
	Sulfisoxazole	107(71.8)	25(55.6)	3(33.3)	135(66.5)
	Tetracycline	142(95.3)	39(86.7)	9(100)	190(93.6)
	Trimethoprim	91(61.1)	18(40.0)	9(100)	118(58.1)
Total		149(100)	45(100)	9(100)	203(100)

**Table 2.** Drug resistant patterns of 203 *Escherichia coli* isolates and transconjugants

Multiplicity of resistance	Resistance patterns of donor*	No. of donor	No. of donor with R plasmid	Resistance patterns of transconjugant	No. of transconjugant	
10	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Gm, Ci, Na	1	1	Cm, Tc, Ap, Tp, Km, Gm Cm, Ap, Gm	1 1	
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na, Cx, Cd	2	2	Ap, Cx, Cd	2	
9	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Gm, Ci, Na	2	1	Tp	1	
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Ci, Na	1				
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Gm, Na	1	1	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp Cm, Tc, Ap, Tp	1 1	
	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Gm, Ci, Na	4	2	Sm, Su, Ap, Tp, Km, Gm	2	
	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Gm, Na, Ct	1	1	Tc, Sm, Su, Ap, Km Tc, Sm, Ap, Ct Ap	1 1 1	
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Gm, Ci, Na	2	1	Tc, Sm, Gm	1	
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Km, Ci, Na	2	2	Sm, Su, Ap, Km Sm, Ap	1 1	
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na	9	5	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp Tc, Sm, Su, Ap	4 1	
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Na	2	1	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km Tc, Sm, Su, Ap	1 1	
	Tc, Sm, Ap, Ci, Na, Ct, Az, Cd	1	1	Tc, Sm, Ap, Ct, Az, Cd Sm, Ap	1 1	
8	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Gm, Ci, Na	5				
	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Ci, Na	7	1	Tc, Sm, Su, Ap, Tp Sm, Su, Ap, Tp Tc, Km Tc	1 1 1 1	
	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Gm, Na	1				
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Ci, Na	1				
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Gm, Na	1	1	Tc, Sm, Su	1	
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Na	6	6	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp Cm, Tc, Sm, Su, Ap Tc, Ap	5 2 1	
	Tc, Sm, Su, Ap, Km, Ci, Na	6				
	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na	41	6	Tc, Sm, Su, Ap, Tp Tc, Sm, Su, Ap Tc, Sm, Ap Sm, Su, Tp	1 5 1 1	
	6	Cm, Sm, Su, Gm, Ci, Na	3	2	Sm, Su, Gm Sm, Gm	1 1
		Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Na	4	1	Tc, Sm, Su, Ap	1
Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp		1	1	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp	1	
Cm, Tc, Sm, Su, Ci, Na		1				
Tc, Sm, Ap, Km, Ci, Na		1				
Tc, Sm, Ap, Tp, Ci, Na		20				
Tc, Sm, Ap, Tp, Km, Na		5	5	Tc, Km	5	
Tc, Sm, Su, Ap, Ci, Na		8	2	Tc, Sm, Su, Ap	2	
Tc, Sm, Su, Ap, Km, Na		1				
Tc, Sm, Su, Km, Ci, Na		2				
Tc, Sm, Su, Km, Gm, Na	3	3	Tc, Sm, Su, Gm	3		
Tc, Sm, Su, Tp, Ci, Na	1					

Table 2. Continued

Multiplicity of resistance	Resistance patterns of donor	No. of donor	No. of donor with R plasmid	Resistance patterns of transconjugant	No. of transconjugant
5	Cm, Tc, Ap, Ci, Na	1	1	Cm, Tc, Ap	1
	Cm, Tc, Su, Ci, Na	1			
	Sm, Su, Gm, Ci, Na	3	3	Sm, Gm	3
	Tc, Ap, Tp, Ci, Na	2	1	Tc, Ap, Tp	1
				Ap, Tp	1
	Tc, Sm, Ap, Ci, Na	6	6	Tc, Sm, Ap	6
				Sm, Ap	2
				Ap	1
	Tc, Sm, Su, Ap, Na	1			
	Tc, Sm, Su, Ap, Tp	2			
	Tc, Sm, Su, Gm, Na	3			
Tc, Sm, Su, Tp, Na	1				
Tc, Su, Tp, Ci, Na	2				
4	Cm, Tc, Sm, Su	1	1	Cm, Tc, Sm, Su	1
	Tc, Ap, Ci, Na	2	1	Tc, Ap	1
	Tc, Sm, Ap, Na	1			
	Tc, Sm, Ci, Na	1	1	Tc, Sm	1
3	Tc, Ci, Na	5	2	Tc	2
	Tc, Sm, Na	1			
	Tc, Su, Ap	1	1	Tc, Ap	1
2	Ap, Na	1			
	Su, Na	1	1	Su	1
	Tc, Ap	3	1	Tc, Ap	1
				Tc	1
1	Tc, Ci	1			
	Tc, Na	10			
	Ap	1			
0	Na	1			
	Tc	3	3	Tc	3
Total		203	68		86

\*Ap, ampicillin; Az, aztreonam; Cd, ceftazidime; Ct, cefotaxime; Cf, cefepime; Cx, cefoxitin; Km, kanamycin; Gm, gentamicin; Ak, amikacin; Na, nalidixic acid; Ci, ciprofloxacin; Cm, chloramphenicol; Tc, tetracycline; Sm, streptomycin; Su, sulfisoxazole; Tp, trimethoprim.

으로 하여 접합에 의한 내성전달시험을 실시한 결과 그 중 33.8%(68주)가 시험균 내성양상의 전부 또는 일부를 피전달균에 전달하여 34종의 내성유형을 나타내는 86주의 transconjugants가 확인되었다.

내성균의 약제별 내성빈도와 내성 전달을 비교

내성균 201주의 약제별 내성빈도와 접합에 의한 내성 전달율을 비교해 보면 Table 3에서와 같이 Tc, Sm 및 Ap에 내성인 균은 각각 94.5%, 82.6% 및 78.1%로 많았으나, 이들 중 내성 전달균은 각각 33.7%, 35.5% 및 36.3%로 적었다. 다음으로 Su 및 Tp에 내성인 균 역시 각각 67.2% 및 58.7%로 많았으나, 내성전달균은 각각 29.6% 및 18.6%로 적었다. 반면에 Cm, Km 및 Gm에 대한 내성균은 각각 20.9%, 18.9% 및 14.9%로 적었으나, 내성 전달균은 각각 45.2%, 42.1% 및 43.3%로 비교

Table 3. Transferability of individual antimicrobial drug resistance in 201 *Escherichia coli* isolates

Antimicrobial drugs	No. (%) of resistant isolates	No. (%) of isolates with resistance transferred
Ampicillin	157(78.1)	57(36.3)
Aztreonam	1(0.5)	1(100)
Cefotaxime	2(1.0)	2(100)
Cefoxitin	2(1.0)	2(100)
Ceftazidime	3(1.5)	3(100)
Chloramphenicol	42(20.9)	19(45.2)
Ciprofloxacin	144(71.6)	0
Gentamicin	30(14.9)	13(43.3)
Kanamycine	38(18.9)	16(42.1)
Nalidixic acid	188(93.5)	0
Streptomycin	166(82.6)	59(35.5)
Sulfisoxazole	135(67.2)	40(29.6)
Tetracycline	190(94.5)	64(33.7)
Trimethoprim	118(58.7)	22(18.6)

**Table 4.** Patterns of antimicrobial drug resistance according to O serotypes of 141 *Escherichia coli* isolates

O serotype	Resistance patterns of isolates*	No. of isolates
O78	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Ci, Na	1
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Gm, Ci, Na	1
	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Gm, Ci, Na	2
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Na	1
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Km, Ci, Na	1
	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na	23
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Na	3
	Tc, Sm, Ap, Tp, Km, Na	5
	Tc, Sm, Ap, Tp, Ci, Na	18
	Tc, Ci, Na	2
	Tc, Na	8
	Tc, Ci	1
	O88	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na, Cx, Cd
Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na		1
Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Gm, Ci, Na		2
Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Gm, Ci, Na		4
Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na		5
Tc, Sm, Su, Ap, Ci, Na		2
O15	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na	7
	Tc, Sm, Su, Ap, Km, Ci, Na	1
	Cm, Sm, Su, Gm, Ci, Na	1
	Tc, Sm, Ap, Km, Ci, Na	1
	Tc, Sm, Ap, Tp, Ci, Na	1
	Cm, Tc, Ap, Ci, Na	1
	Tc, Sm, Su, Gm, Na	1
	Tc, Ap, Ci, Na	1
O141	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Gm, Na	1
	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Ci, Na	1
	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Gm, Ci, Na	1
	Tc, Sm, Su, Km, Gm, Na	2
	Tc, Sm, Su, Ap, Ci, Na	2
	Sm, Su, Gm, Ci, Na	1
	Tc, Sm, Ap, Ci, Na	2
	Tc, Sm, Su, Tp, Na	1
	Tc, Su, Tp, Ci, Na	1
	Tc, Na	1
O158	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Na	2
	Tc, Sm, Su, Ap, Na	1
	Tc, Su, Tp, Ci, Na	1
	Su, Na	1
-†	1	
O8	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Gm, Na	1
	Cm, Tc, Sm, Su, Ci, Na	1
	Tc, Su, Ap	1
	Tc, Ap	1
O161	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Na	1
	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Na	2
	Tc, Sm, Ap, Na	1
O20	Cm, Tc, Su, Ci, Na	1
	Tc, Sm, Su, Gm, Na	1
	Tc, Ci, Na	1

Table 4. Continued

O serotype	Resistance patterns of isolates	No. of isolates
O125	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Km, Ci, Na	1
	Cm, Sm, Su, Gm, Ci, Na	1
	Ap	1
O2	Tc	2
O6	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Gm, Ci, Na	1
O18	Cm, Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na	1
O24	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Km, Ci, Na	1
O46	Tc	1
O76	Tc, Ap, Ci, Na	1
O109	Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na	1
O119	Tc, Sm, Su, Km, Ci, Na	1
O138	Tc, Sm, Ap, Ci, Na, Ct, Cf, Az, Cd	1
O139	Tc, Sm, Su, Ap, Km, Ci, Na	1
O148	Tc, Sm, Su, Ap, Ci, Na	1

\*See the footnote of Table 2.

†Susceptible to all antimicrobials tested.

적 많았으며, 더욱이 Cd, Cx, Ct 및 Az에 대해 내성인 균은 1.5%~0.5%로 극히 적었던 반면에 이들 약제의 내성은 모두 피전달균에 전달되었다.

#### 시험균의 O혈청형별 약제 내성양상 비교

분리균 203주중 O혈청형이 동정된 141주 [11]를 대상으로 항균제 내성유형을 분석한 결과는 Table 4에서와 같다. 공시균 중 O혈청형의 분리빈도가 높았던 O78(66주), O88(16주) 및 O15(14주)에서 공통으로 Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na의 7제 내성유형이 각각 34.8%, 31.3% 및 50%로 가장 많았고 다음으로는 O78에서 Tc, Sm, Ap, Tp, Ci, Na의 6제 내성유형이 27.3%로 많았다. 이 외에 O141을 포함한 각종 다른 혈청형에서는 다수의 상이한 내성유형이 각각 1~2주씩 다양하게 나타났다.

## 고 찰

본 연구에서 제시된 가금병원성 대장균의 항균제 내성율은 최근 국내 건강 닭 분변에서 분리한 대장균에 비해 대부분의 항균제에 대한 내성율이 높은 것으로 나타났다 [6, 15, 17]. 근년 국내 축산 및 수산 분야에서 항균제 사용량은 2001년부터 2006년까지 매년 약 1,500톤의 항균제가 사용되었으며, 이들 항균제 중 양계분야에서 사용량은 전체 사용량의 19~24% 정도로 돼지(54~57%) 다음으로 많은 실정이다 [12-14, 20]. 이러한 많은 항균제의 사용은 가금의 병원성 세균은 물론 장내 정상세균의 항균제 내성율을 높이는 요인으로 보고되고 있으며 [22, 23], 특히 국내 가금에서 발생 및 피해가 많

은 병원성대장균 감염증과 같은 질병의 치료 및 예방을 위하여 보다 많은 항균제에 노출되었기 때문에 본 연구에서와 같은 결과가 초래된 것으로 사료된다.

또한 캐나다 [40], 미국 [48] 등 축산 선진국에 비해 가금병원성 대장균에 대한 항균제 내성율이 전반적으로 높게 나타났다. 이는 이들 축산 선진국에서는 이미 오래 전부터 항균제 오남용에 의한 내성균 출현 모니터링을 실시하여 그 결과를 바탕으로 항균제에 대한 내성율의 증감을 분석하여 항균제 사용량 통제 등 철저한 관리를 실시한 결과로 판단된다 [28, 37, 42].

국내 사람과 동물에서 상용되고 있는 항균제별 약제 내성율을 비교해 본 결과 본 연구에서 Tc에 대한 내성율이 93.6%로 가장 높게 나타났다. 외국의 경우 캐나다 88% [40], 미국 87% [48], 스리랑카 80.8% [33], 중국 100% [47] 등으로 나라마다 차이는 있지만, 중국 다음으로 우리나라의 내성율이 비교적 높은 것으로 나타났다.

Quinolone계 약제 중 Na에 대해서는 국내 병계 유래 대장균에서 1980년대 후반에는 0%의 내성율을 보였으나 [3], 1990년대 후반에 80.6%로 급격하게 내성이 증가하였고 [7], 본 연구에서는 92.6%의 더욱 높은 내성율을 나타내었다. 또한 Ci에 대한 내성율은 1997년에 병계 유래균에서 13.9%로 국내에서 처음 보고된 [7] 이후, 본 연구에서 70.9%로 크게 증가된 것으로 나타났는데, 이는 fluoroquinolone계의 각종 항균제가 1990년 이후에 가금분야 임상에도 도입된 이후 국내에서 세균성 질병의 치료 및 예방목적으로 무분별하게 사용된 결과에 기인하는 것으로 판단된다 [15].

Aminoglycosides계 항균제 중에서는 Sm이 81.8%로

높은 내성율을 나타내었으며, 이는 1980년대의 병계 유래 대장균에서 보고한 75.4~85.0%와 유사하여 국내에서 Sm에 대한 내성율이 지속되고 있음을 알 수 있었다 [2, 3, 5]. Sm 제제는 소, 돼지에 비해 가금에서 여전히 많이 사용되고 있는 약제로서 [12-14, 20] integron과 관련하여 주로 다제내성균의 형태로 plasmid를 통해 다른 균에 전달되는 것으로 보고되고 있다 [24, 47].

$\beta$ -lactam계 항균제중 Ap에 대한 내성율은 국내 병계 유래균에서 1980년대와 1990년대에 28.9~38.9%로 낮게 나타났으나 [2, 4, 5, 7], 본 연구 결과에서 77.3%로 높게 나타난 바, 2000년 이후에 Ap에 대한 내성율이 크게 증가된 것임을 확인할 수 있었다. 한편 Az, Cf, Ct, Cx 및 Cd에 대한 내성율은 0~1.5%로 다른 항균제에 비해 상대적으로 내성율이 매우 낮았는데, 이는 최근까지 국내 가금에서 이들 약제의사용이 거의 없었기 때문인 것으로 사료된다.

사람에서 골수 억제와 재생 불량성 빈혈 등의 부작용으로 우리나라를 포함한 세계 각국에서 가축에 사용이 금지된 Cm은 [8, 30] 본 연구 결과에서 20.7%의 내성율을 나타내어 국내에서 Cm 사용이 금지되기 전의 27.3~33.3% 보다는 다소 낮게 나타났다 [2, 4, 7]. Cm의 내성유전자는 다른 여러 가지 약제 내성 유전자와 더불어 복합 transposon을 형성하여 plasmid 등에 의해 다른 균에 전달되어 이 약제의 사용이 중단된 이후에도 계속적으로 출현되는 것으로 보고되고 있으며 [41], 본 연구에서도 주로 Tc, Sm, Ap 및 Su 등과 함께 다제내성 형태로 나타났다.

가금 품종별 항균제 내성양상을 비교한 결과 전체적으로는 품종에 따른 분리균의 내성율에 큰 차이가 없다고 하겠으나, Sm, Ap 및 Ci 약제에 있어서는 육계 유래 분리균의 내성율이 산란계 유래균에서 보다 높은 내성율을 나타내었으며, 특히 Ci에 대한 내성율이 산란계 유래균(37.8%)에 비해 육계 유래균(83.2%)에서 현저히 높았다. 근년 Ci를 비롯하여 사람에서 중요한 치료제로 사용되어 온 fluoroquinolone계 약제가 가축 및 가금 유래균에서 높은 내성율을 나타내고 있으며, 식육이나 알 등 축산물을 통해 내성유전자가 사람에게 전달될 가능성이 있는 것으로 밝혀짐에 따라 미국과 유럽연합 등의 국가들에서는 중요하게 규제 관리하고 있으며, 특히 산란중인 닭에서는 이들 약제의 사용이 금지되었다 [46]. 우리나라에서도 2001년부터 이와 같은 조치를 취하였다 [1].

본 연구에 공시된 203균주 중 2종 이상의 약제에 내성을 나타내는 다제내성균은 96.6%로 매우 많았으며, 이 중 7제(27.1%) 내성균이 가장 많았고, 다음으로 6제(26.6%) 및 8제(14.3%) 내성균의 순이었으며, 또한 10제 내성균도 3주가 분리되었다. 1980년대에 국내 가금 병

원성 대장균의 경우 주로 3~4제 내성균의 출현이 가장 빈번한 것 [2, 3, 5]과 비교하여 본 연구에서는 7제 내성균이 가장 많아 최근 가금 병원성 대장균에서 다제내성이 상당히 심각한 수준임을 알 수 있었다.

대장균을 비롯한 장내세균과 기타 그람 음성균에 있어서 R plasmid의 전달에 관한 보고는 많으며, 이 중 하등 [19]은 사람 유래 대장균에서 75.3%, 최 등 [18]은 양돈장 유래 살모넬라에서 52.2%, 정 등 [16]은 돼지 유래 대장균에서 64.7%, 김 등은 닭 유래 대장균에서 73.9% [3] 및 61.1% [5], Kanai 등 [35]은 닭 유래 대장균에서 48%로 보고하였다. 본 연구에서는 공시한 내성균 201주 중 33.8%가 내성양상의 전부 또는 일부를 피전달균에 전달하여 R plasmid에 의한 내성 전달율이 상기 보고자들과 비교하여 다소 낮게 나타났다. 연구자에 따라서 이러한 R plasmid 전달율의 차이는 시험균의 종류 및 분리원 그리고 연구자의 시험방법 등 여러 가지 요인에 의한 결과로 생각된다.

Bebora 등 [26]은 가금 유래 대장균의 R plasmid가 사람 유래 병원균에 전달될 가능성을 보고하였고, 본 연구에서도 주로 인의에서 사용이 빈번한 Az, Cd, Ct, 및 Cx 등에 대한 내성균이 육계와 산란계에서 분리되었을 뿐만 아니라 plasmid를 매개로 피전달균에 내성이 모두 전달됨으로써 가금 유래 대장균에서 사람 유래 병원성균으로 이들 약제 내성 인자의 전달 및 확산이 가능할 것으로 추정되며 이러한 경우 사람의 세균성 질병 치료에 심각한 난관을 초래할 수 있을 것으로 추측된다. 따라서 앞으로 가축 및 가금에서 2~3세대 cephalosporin계 약제에 대한 내성균 및 R plasmid 등에 대한 광범위한 모니터링이 신속히 이루어져야 할 것으로 사료된다.

Giraud 등 [31]은 O78혈청형 대장균의 대부분은 항균제에 대해 다제내성을 나타내는 것으로 보고하였으며, 본 실험에서도 대부분이 6제 이상 항균제에 내성을 나타내어 유사한 결과를 얻었다. 분리된 O78 대장균 중에서 Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na(7제) 내성균이 가장 많았으며 또한 이 내성유형은 O88 및 O15에서도 가장 많은 분포를 차지하는 것으로 나타나, 앞으로 분자역학적 차원에서 이들 혈청형에 따른 약제내성유형과의 상관성 여부에 관한 보다 심도 있는 연구가 요구된다.

이상의 연구의 결과로 보아 국내 가금 병원성 대장균의 항균제 내성은 일부 항균제에 있어서 심각한 수준에 이르고 있으며, 또한 다제내성균 출현율도 높아 가금의 질병 치료에도 어려울 뿐만 아니라, R plasmid를 통한 세균 간의 내성 전달이 사람의 건강에 유해를 초래할 가능성이 있으므로 미국 및 유럽 선진국에서와 같이 가금 유래 세균의 약제 내성 방지를 위한 항균제 오·남용에 대한 규제 및 엄격한 취급 등에 관한 대책을 시급히 강



구하여야 할 것으로 사료된다.

**결 론**

최근 가금유래 병원성 대장균의 항균성 약제별 내성 빈도와 접합을 통한 R plasmid의 전달능 등을 파악하고, 아울러 분리균의 O형질형과 약제내성형 간의 상관성 분석을 통하여 금후 가금 대장균증의 역학적 조사를 위한 기초자료를 얻고자 국내 가금 농장에서 분리한 203주를 대상으로 시험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

Tetracycline에 대해 내성인 균이 93.6%로 가장 많았으며, 다음으로 nalidixic acid 92.6%, streptomycin 81.8%, ampicillin 77.3%, ciprofloxacin 70.9%, sulfisoxazole 66.5% 및 trimethoprim 58.1%의 순으로 높은 내성을 나타내었다.

육계, 산란계 및 오리 등 가금 품종에 따른 분리균의 내성율에 큰 차이가 없었으나 Sm, Ap 및 Ci 약제에 있어서는 육계유래 분리균의 내성율(89.6%~83.2%)이 산란계(51.1%~37.8%)에서 보다 높게 나타났다.

시험균의 99.0%가 한 종류 이상의 약제에 내성을 가졌으며 총 57종의 내성유형을 나타내었다. 그 중 Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na의 7제 내성균이 20.2%로 가장 빈번하였다.

내성전달 시험 결과 내성균 201주 중 33.8%가 R plasmid에 의해 피전달균에 내성을 전달하였다.

O형질형별로 약제 내성 유형을 분석한 결과 분리 빈도가 높았던 O78, O88 및 O15에서 Tc, Sm, Su, Ap, Tp, Ci, Na(7제) 유형의 다제내성균이 가장 많았다.

본 연구 결과 국내 가금 병원성 대장균의 높은 항균제 내성을 및 다제내성화 경향을 확인할 수 있었으며, 향후 식용동물에서 사람으로 전파될 가능성이 있는 병원성 세균 내 항균제 내성의 모니터링과 항균제 오·남용에 대한 규제 및 대책이 신속히 수립되어야 할 것으로 사료된다.

**참고문헌**

1. 국립수의과학검역원. 동물용의약품등 제조업 및 품목 허가지침. 국립수의과학검역원고시 제2001-9호. 국립수의과학 검역원, 안양, 2001.
2. 김기석, 남궁선. 닭 대장균의 특성에 관한 연구: I. 혈청형 및 항균성 약제 내성. 한국수의공중보건학회지 1987, 11, 13-20.
3. 김기석, 남궁선. 닭 대장균의 특성에 관한 연구: II. 약제내성 양상, 전달성 R Plasmid의 분포 및 비적합성균, Colicin 산생 및 Col Plasmid의 전달, 혈구응집능. 한국수의공중보건학회지 1988, 12, 63-83.
4. 김기석, 남궁선, 김상희. 닭 대장균의 항균성약제 감

- 수성 및 인공 감염계에 있어서의 Oxolinic acid의 치료 효과. 한국수의공중보건학회지 1989, 13, 63-70.
5. 김기석, 탁연빈. 계유래 병원성 대장균에 관한 연구 2. 대장균감염 병계로부터 분리한 대장균의 항균성 약제내성 및 전달성 내성인자(R. Plasmid). 한국수의공중보건학회지 1984, 8, 1-10.
6. 김에란, 조영미, 임숙경, 허문, 정우석, 정석찬, 권준현. 가축 유래 지표 세균에 대한 항생제 내성 양상 조사 3. 닭 분변 유래 대장균 및 장구균의 항생제 내성 양상 조사. 한국수의공중보건학회지 2007, 31, 41-49.
7. 김종만, 진남섭, 김종완, 진영화, 이희수, 권창희, 우승룡, 이해천, 박종명, 김재학, 이재진. 가축의 설사변에서 분리한 대장균과 살모넬라균의 항균물질 감수성과 마우스에서의 치료효과. 대한수의학회지 1997, 37, 389-403.
8. 농림부. 동물용 의약품등 취급 규칙. 농림부고시 제 1372호. 농림부, 과천, 2000.
9. 설성용, 김기영, 정영숙, 강희영, 유하선, 김봉환, 조동택, 이유철, 이재철. 1998년부터 2000년 사이 경북 지역 농장의 돼지로부터 분리한 *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium의 역학조사. 대한미생물학회지 2005, 35, 87-92.
10. 설성용, 조동택, 이유철, 신행섭, 장희경, 김광만. 항균제내성의 분석에 의한 *Klebsiella*의 역학조사. 대한미생물학회지 1997, 32, 467-485.
11. 성명숙, 김진현, 하중수, 조제근, 설성용, 김기석. 가금 유래 병원성대장균의 생화학적 특성 및 혈청형. 대한수의학회지 2008, 48, 145-151.
12. 식품의약품안전청. 축산용 항생제 관리시스템 구축. 식품의약품안전청, 서울, 2004.
13. 식품의약품안전청. 축산용 항생제 관리시스템 구축. 식품의약품안전청, 서울, 2005.
14. 식품의약품안전청. 축산 항생제내성 및 항생제 사용실태 조사. 식품의약품안전청, 서울, 2007.
15. 이영주, 김에란, 정석찬, 송시욱, 김재홍. 닭 분변 유래 *E. coli* 및 *Salmonella* spp.의 항생제 내성 패턴. 대한수의학회지 2005, 45, 75-83.
16. 정수관, 정석찬, 최원필. 돼지 유래 대장균의 생물학적 특성과 plasmid profile에 대하여. 대한수의학회지 1990, 30, 287-295.
17. 조제근, 하중수, 김기석. 소, 돼지 및 닭으로부터 분리한 대장균의 항균제 내성. 한국수의공중보건학회지 2006, 30, 9-18.
18. 최원필, 이희석, 여상근, 이현준, 정석찬. 양돈장에 있어서 *Salmonella* 감염증의 역학적인 연구 : 2. *Salmonella* 속균의 약제내성 및 전달성 R plasmid. 대한수의학회지 1986, 26, 229-235.
19. 하경임, 서성일, 박종욱, 서민호. 대장균의 R plasmid의 특성과 항균제 내성. 대한미생물학회지 1990, 25, 19-26.
20. 하준일, 홍기성, 송시욱, 정석찬, 민영식, 신형철, 이기욱, 임경중, 박종명. 축산 및 수산분야의 항생물질 사용실태 조사. 한국수의공중보건학회지 2003, 27, 205-217.
21. Al-Ghamdi MS, El-Morsy F, Al-Mustafa ZH, Al-

- Ramadhan M, Hanif M.** Antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolated from poultry workers, patients and chicken in the eastern province of Saudi Arabia. *Trop Med Int Health* 1999, **4**, 278-283.
22. **Allan BJ, van den Hurk JV, Potter AA.** Characterization of *Escherichia coli* isolated from cases of avian colibacillosis. *Can J Vet Res* 1993, **57**, 146-151.
23. **Amara A, Ziani Z, Bouzoubaa K.** Antibioresistance of *Escherichia coli* strains isolated in Morocco from chickens with colibacillosis. *Vet Microbiol* 1995, **43**, 325-330.
24. **Bass L, Liebert CA, Lee MD, Summers AO, White DG, Thayer SG, Maurer JJ.** Incidence and characterization of integrons, genetic elements mediating multiple-drug resistance, in avian *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, **43**, 2925-2929.
25. **Beam JW, Buckley B.** Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Prevalence and risk factors. *J Athl Train* 2006, **41**, 337-340.
26. **Bebora LC, Oundo JO, Yamamoto H.** Resistance of *E. coli* strains, recovered from chickens to antibiotics with particular reference to trimethoprim-sulfamethoxazole (septrin). *East Afr Med J* 1994, **71**, 624-627.
27. **Bradley DE, Taylor DE, Cohen DR.** Specification of surface mating systems among conjugative drug resistance plasmids in *Escherichia coli* K-12. *J Bacteriol* 1980, **143**, 1466-1470.
28. **Chulasiri M, Suthienkul O.** Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated from chickens. *Vet Microbiol* 1989, **21**, 189-194.
29. **Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, Willey BM, Williams G, Faur Y, Eisner W, Warren S, Kreiswirth B.** Emergence of vancomycin-resistant *enterococci* in New York City. *Lancet* 1993, **342**, 76-79.
30. **Gilmore A.** Chloramphenicol and the politics of health. *CMAJ* 1986, **134**, 423-435.
31. **Giraud E, Leroy-Sétrin S, Flaujac G, Cloeckert A, Dho-Moulin M, Chaslus-Dancla E.** Characterization of high-level fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* O78:K80 isolated from turkeys. *J Antimicrob Chemother* 2001, **47**, 341-343.
32. **Glynn MK, Bopp C, Dewitt W, Dabney P, Mokhtar M, Angulo FJ.** Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104 infections in the United States. *N Engl J Med* 1998, **338**, 1333-1338.
33. **Gomis SM, Gomis AI, Horadagoda NU, Wijewardene TG, Allan BJ, Potter AA.** Studies on cellulitis and other disease syndromes caused by *Escherichia coli* in broilers in Sri Lanka. *Trop Anim Health Prod* 2000, **32**, 341-351.
34. **Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, Fukuchi Y, Kobayashi I.** Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997, **350**, 1670-1673.
35. **Kanai H, Hashimoto H, Mitsuhashi S.** Drug resistance and conjugative R plasmids in fecal *Escherichia coli* strains isolated from healthy younger animals (chickens, piglets, calves) and children. *Microbiol Immunol* 1983, **27**, 1031-1041.
36. **Lee YJ, Cho JK, Kim KS, Tak RB, Kim AR, Kim JW, Im SK, Kim BH.** Fluoroquinolone resistance and *gyrA* and *parC* mutations of *Escherichia coli* isolated from chicken. *J Microbiol* 2005, **43**, 391-397.
37. **Mathew AG, Saxton AM, Upchurch WG, Chattin SE.** Multiple antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* isolates from swine farms. *Appl Environ Microbiol* 1999, **65**, 2770-2772.
38. **National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).** Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved standard. 6th edition. NCCLS document M7-A. NCCLS, Villanova, 2003.
39. **Oppegaard H, Steinum TM, Wasteson Y.** Horizontal transfer of a multi-drug resistance plasmid between Coliform bacteria of human and bovine origin in a farm environment. *Appl Environ Microbiol* 2001, **67**, 3732-3734.
40. **Peighambari SM, Vaillancourt JP, Wilson RA, Gyles CL.** Characteristics of *Escherichia coli* isolates from avian cellulitis. *Avian Dis* 1995, **39**, 116-124.
41. **Snyder L, Champness W.** Molecular Genetics of Bacteria. Korean ed. pp 159-346, Life Science, Seoul, 2003.
42. **Sørum H, Sunde M.** Resistance to antibiotics in the normal flora of animals. *Vet Res* 2001, **32**, 227-241.
43. **Tabatabaei RR, Nasirian A.** Comparison of plasmid profile analysis, serotyping and antimicrobial resistance patterns of *E. coli* isolated from poultry in Tehran. *Food*

- Sci Biotechnol 2004, **13**, 100-103.
44. **Voogd CE, Schot CS, van Leeuwen WJ, van Klingeren B.** Monitoring of antibiotic resistance in *Shigellae* isolated in the Netherlands 1984-1989. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992, **11**, 164-167.
45. **World Health Organization (WHO).** The medical impact of antimicrobial use in food animals. In: Report of a WHO meeting. WHO, Geneva, 1997.
46. **World Health Organization (WHO).** Use of quinolones in food animals and potential impact on human health. In: Report of a WHO Meeting. WHO, Geneva, 1998.
47. **Yang H, Chen S, White DG, Zhao S, McDermott P, Walker R, Meng J.** Characterization of multiple-antimicrobial-resistant *Escherichia coli* isolates from diseased chickens and swine in China. J Clin Microbiol 2004, **42**, 3483-3489.
48. **Zhao S, Maurer JJ, Hubert S, De Villena JF, McDermott PF, Meng J, Ayers S, English L, White DG.** Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of avian pathogenic *Escherichia coli* isolates. Vet Microbiol 2005, **107**, 215-224.