

## 가나마이신 및 겐타마이신 비강 분무액을 아미카신 비강 분무액으로 바꾸는 방법

김 홍 집\*

호서대학교 벤처전문대학원  
(게재승인: 2009년 5월 29일)

### Exchange method of the nasal cavity spraying amikacin instead of kanamycin and gentamicin

Hong-Jib Kim\*

Venture Special Graduate School, Hoseo University, Asan 336-795, Korea  
(Accepted: May 29, 2009)

**Abstract :** Atrophic rhinitis (AR) is the one of important respiratory diseases and causes severe economic losses in pig industry. Severe attempts have been made to reduce the economic losses by preventing the disease. One of the methods is the spraying of antibiotics into nasal cavity of piglets. Recently, the efficacy of the spraying with kanamycin and gentamicin was reduced in the Korean swine industry. Therefore, the preventive methods have been required to be changed based on the antimicrobial susceptibility profiles of causative agents of swine AR. Based on the current situations of this disease, *Bordetella (B.) bronchiseptica* and *Pasteurella (P.) multocida* 4D were isolated from pigs with clinical signs of AR. The isolation rates of *B. bronchiseptica* and *P. multocida* 4D were 58.5% and 32.9%, respectively. In the antimicrobial susceptibility test, the bacteria were resistant to kanamycin and gentamicin which have been used as the spraying agents, but they were susceptible to amikacin. A new spraying agent was developed using amikacin using  $\beta$ -glucan and yakbaltag as supplementary agents. Field efficacy of the agent was carried out with different schedule. The results from this study suggested that the newly developed spraying agents might be helpful to prevent AR in swine.

**Keywords :** atrophic rhinitis, *B. bronchiseptica*,  $\beta$ -glucan, nasal cavity, *P. multocida*

### 서 론

돼지 위축성 비염(atrophic Rhinitis, AR)은 전 세계적으로 양돈산업에 막대한 경제적인 피해를 주는 질병으로, 주로 *Bordetella(B.) bronchiseptica*와 *Pasteurella(P.) multocida* 4D 혼합감염에 의해서 발병한다. *B. bronchiseptica*가 근본적인 병인체로 작용하여 비강점막상피에 자극을 줌으로써, *P. multocida* 4D가 2차적으로 감염을 증가시키는 역할을 함으로서 병증을 악화 시킨다 [8, 14-17].

돼지 위축성 비염은 국내에 1958년 미국에서 들어온 종돈에서 처음으로 보고된 후로 전국적으로 높은 발병율을 보이는 만성소모성 질병으로 자돈에서 발생하여 재채기 등 비염증세, 코 비틀림, 주둥이 위축 등 코와 안면골의 변형, 증체량 저하 등을 유발하여 양돈산업에 경제적으로 막대한 피해를 발생시키는 질병이다 [4, 5, 18].

위축성비염의 발생은 원인균에 따라서 감염연령과 밀접한 관련이 있어서 *B. bronchiseptica* 만에 의해서는 1~3주령까지의 어린자돈에 감염 시만 병변을 유발하나, *P. multocida* 4D는 12~16주령의 돼지에서도 심한 비감개골

\*Corresponding author: Hong-Jib Kim  
Venture Special graduate School, Hoseo University, Asan 336-795, Korea  
[Tel: +82-41-531-1636, Fax: +82-41-532-1636, E-mail: kimhongjib@hanmail.net]

위축을 유발한다. 그러나 *P. multocida* 4D는 비강 내에서 점막의 손상을 통해서만 정착, 증식될 수 있기 때문에 단독감염으로는 가벼운 증상을 일으킨다. *P. multocida* 4D의 주요 병원성인자는 외독소인 Dermonecrotxin (DNT) 임이 실험적 감염에 의해서 증명되었다 [6, 11, 12, 26, 28, 32, 34].

즉, 위축성 비염은 중요한 요인 중 하나인 *B. bronchiseptica*가 비강점막에 침투 정착해서 비강점막에 손상을 입히고, 그 손상된 부위에 *P. multocida* 4D가 복합 감염되어 DNT 독소를 생성함으로써 병증이 심화되고 진행성으로 연결된다 [12, 28, 30, 33, 35].

위축성비염의 발생에 따라 다른 호흡기질환 원인체들이 폐에 침입이 용이해짐으로서 각종 폐렴증상들이 나타나며, 특히 유행성 폐렴의 발생율이 매우 높아지고, 파스튜렐라성 폐렴과 흉막 폐렴발생의 발생이 증가되어, 폐사율이 증가되며, 증체율이 저하됨으로서 양돈산업에 막대한 경제적 피해를 주게 된다 [4, 22].

현재까지 위축성 비염(AR) 방제는 다양한 종류의 백신 접종, 자돈시 항생제 비강분무접종, 사육환경 개선 등을 통해 이루어지고 있다 [30, 32, 33]. 현재 포유자돈에 비강내 분무용 약제로 kanamycin과 gentamicin만을 사용하고 있으나, 국내 양돈산업에서 무분별한 항생제 사용 등으로 내성균의 출현에 따라서 항생제 비강 분무접종법에 검토가 요구되고 있는 실정이다 [6, 19-21]. 또한 국내 양돈 산업의 사육체계상 접종 항생제 종류, 접종 방법, 접종시기 등에 대한 다양한 검토가 요구되고 있어서 본 연구에서는 국내 양돈산업에 막대한 경제적인 피해를 주는 돼지위축성 비염의 예방법중 하나인 비강분무법을 개선하고자 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 시험기간 및 시료 채취

본 연구는 국내의 일반적인 양돈장에서 2006년 6월부터 2007년 5월까지 1년간에 걸쳐 실시하였으며, 재채기, 비 출혈, 눈꼽, 코비틀림, 성장위축 등 돼지위축성비염의 임상증상을 나타내는 152두의 돼지 비강내 점액을 무균적으로 채취하여 공시하였다. 대상 돼지를 선발하

**Table 1.** Isolation Rates of *Bordetella (B.) bronchiseptica* and *Pasteurella (P.) multocida* 4D from pigs with atrophic rhinitis

Isolated organisms	No. of pigs examined	No. of pigs positive	%
<i>B. bronchiseptica</i>	152	89	58.5
<i>P. multocida</i> 4D	152	50	32.9

여 잘 보정 후 알콜면으로 비강부위의 오염물질을 완전히 제거한 후 약 15 cm 길이의 멸균면봉을 비강 깊숙이 삽입하여 비강점액을 채취한 후 멸균된 인산완충식염수(phosphate buffered saline)에 부유한 후, 4°C 냉장상태로 실험실로 운반하여 균 분리, 동정을 위한 재료로 사용하였다.

### 원인균 분리, 동정

채취한 재료는 5% 면양혈액첨가 혈액배지(Difco, USA) 및 1% Dextrose 첨가 MacConkey agar 한천평판배지(Difco, USA)에 도말한 후, 37°C에서 24-48시간동안 호기성 배양으로 실시하여 Cater [13]의 일반적인 방법에 의하여 순수분리 하였다. 순수 분리된 균은 Koneman [25], Boone와 Castenholz [10] 및 MacFaddin [27]의 생화학적 검사 방법 등에 준하여 동정하였다. 분리, 동정된 균은 PCR 방법에 의해 재확인 하였다 [31].

### 항생제감수성시험

순수분리된 *B. bronchiseptica* 및 *P. multocida* 4D에 대해서 Mueller Hinton 한천평판배지(Difco, USA)에 항생제 disc를 이용하여 Bauer 등 [9]의 방법으로 실시하였다. 공시된 항생제의 종류 및 함량은 Table 2와 같다.

### Amikacin의 유효 농도 결정

분리균주들에 대한 amikacin의 유효 농도결정은 순수 분리한 집락을 BHI broth에 접종한 후 37°C에서 24 h 배양하여 배양점종액 준비하였고, Mueller Hinton 한천평판배지에 amikacin 비강내 분무액(40 mg/ml)을 각각 0.1 ml, 0.5 ml, 1.0 ml, 2.0 ml, 5.0 ml 및 10.0 ml 첨가한 배지에 균배양액을 접종하여 24 h 배양 후 성장여부에 따라서 결정하였다. 위의 방법에 의해서 결정된 amikacin의 농도를 바탕으로 한 조성물 A(10배 희석 amikacin 10 ml), 조성물 B(10배 희석 amikacin 10 ml +  $\beta$ -glucan 10 ml), 조성물 C(10배 희석 amikacin 10 ml + 약발탁 10 ml), 조성물 D(10배 희석 amikacin 10 ml +  $\beta$ -glucan 10 ml + 약발탁 10 ml) 및 조성물 E(증류수 10 ml)가 첨가된 Muller-Hinton 한천배지에 *B. bronchiseptica* ( $2 \times 10^8$  CFU) 및 *P. multocida* 4D( $2 \times 10^8$  CFU)를 각각 접종한 후, 37°C에서 배양 후 균의 집락의 형성 여부를 관찰하여 감수성여부를 판정하였다. 이 실험은 1개월 간격으로 3회 반복실시 하였다.

### $\beta$ -glucan의 유효 농도를 결정

$\beta$ -glucan의 유효농도는 PT-K75 세포주를 이용하여  $\beta$ -glucan의 최종농도가 2%, 0.4%, 0.2%, 0.1%, 0.02% 및 0.002%가 되도록 첨가한 후 porcine cytomegalovirus를

**Table 2.** Susceptibility of *B. bronchiseptica* and *P. multocida* 4D isolated pigs with atrophic rhinitis

Antimicrobial agents	Potency/disc	<i>B. bronchiseptica</i> (n = 89)		<i>P. multocida</i> (n = 50)	
		Susceptibility	%	Susceptibility	%
Amikacin	30 µg	89	100.00%	50	100.00%
Amoxicillin	30 µg	65	73.03%	44	86.27%
Ampicillin	10 µg	2	2.25%	3	5.88%
Ceftiofur	30 µg	47	52.81%	24	47.06%
Cephalothin	30 µg	18	20.22%	31	60.78%
Ciprofloxacin	5 µg	35	39.33%	33	64.71%
Colistin	10 µg	78	87.64%	46	90.20%
Doxycycline	30 µg	1	1.12%	0	0.00%
Gentamicin	10 µg	22	24.72%	9	17.65%
Kanamycin	30 µg	12	13.48%	19	37.25%
Lycospectin	30 µg	31	34.83%	11	21.57%
Neomycin	30 µg	15	16.85%	26	50.98%
Norfloxacin	10 µg	37	41.57%	33	64.71%
Penicillin	10 U	0	0.00%	1	1.96%
Streptomycin	10 µg	0	0.00%	1	1.96%
Sulfamethoxazole + Trimethoprim	1.25 + 23.75 µg	18	20.22%	16	31.37%
Tetracycline	30 µg	0	0.00%	0	0.00%

배양하여 이 바이러스가 성장이 억제되는 최종 희석배수를 유효농도로 결정하였다.

만곡 여부를 확인하였고 비갑개골과 안면뼈사이 간격이 8 mm 이상이면 양성으로 판정 하였다 [17, 26].

**돼지에서의 amikacin 비강 분무액의 효능 시험**

위의 실험을 통하여 결정된 유효농도를 바탕으로 4 종류의 비강 분무액[조성물 1(황산 kanamycin 40 mg/ml), 조성물 2(황산 gentamicin 100 mg/ml), 조성물 3(10배 희석 amikacin 10 ml + β-glucan 10 ml) 및 조성물 4(10배 희석 amikacin 10 ml + β-glucan 10 ml + 약발탁 10 ml)]을 제조하여 농장 당 20두씩 국내 3 개 농장에서 효능을 시험하였다. 접종 시기는 kanamycin과 gentamicin 은 1일령(8시간 이내), 1주령, 2주령, 3주령 및 4주령에 비강내 분무하였고, amikacin 은 1일령(8시간 이내), 3일령, 10일령 및 이유 시에 비강 분무하였다. 실험 제조한 비강 분무액에 대한 부작용 발생여부는 분무 후 구토, 사료섭취 감소, 움추림 등의 증상여부를 바탕으로 부작용여부를 판단하였다. 또한 10배 희석 amikacin과 동량의 β-glucan 으로 비강 분무액을 제조하여 야외 10개 농장에서 각기 다른 3가지 투여 방법 즉, 방법 1, 1일령(8시간 이내), 3일령, 10일령 및 이유시의 4회를 7개 농장에서, 방법 2는 1일령(8시간 이내), 3일령, 및 10일령 등 3회를 2 개 농장에서, 방법 3은 1일령(8시간 이내)에만 분무하는 방법을 1 개 농장에서 실시하였다. 비갑개 위축에 대한 비강 분무액의 효능은 실험군이 40~50일령에 도달 하였을 때 제 1 전구치와 제2 전구치 사이를 절단하여 비갑개골의 위축 및 비중격의

**결 과**

**돼지 위축성비염 원인균의 분리, 동정**

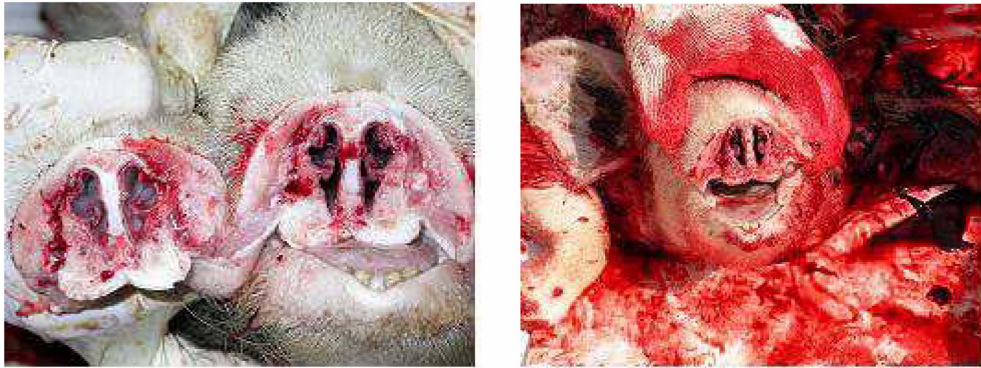
돼지 위축성비염의 임상증상을 보이는 돼지 152 두의 비강으로 가검물을 채취하여 원인균 분리를 시도한 결과 *B. bronchiseptica*는 89 두(58.5%) 로부터 분리 되었고, *P. multocida* 4D는 50두(32.9%)로부터 분리되었다 (Table 1).

**원인균의 항생제 감수성 검사**

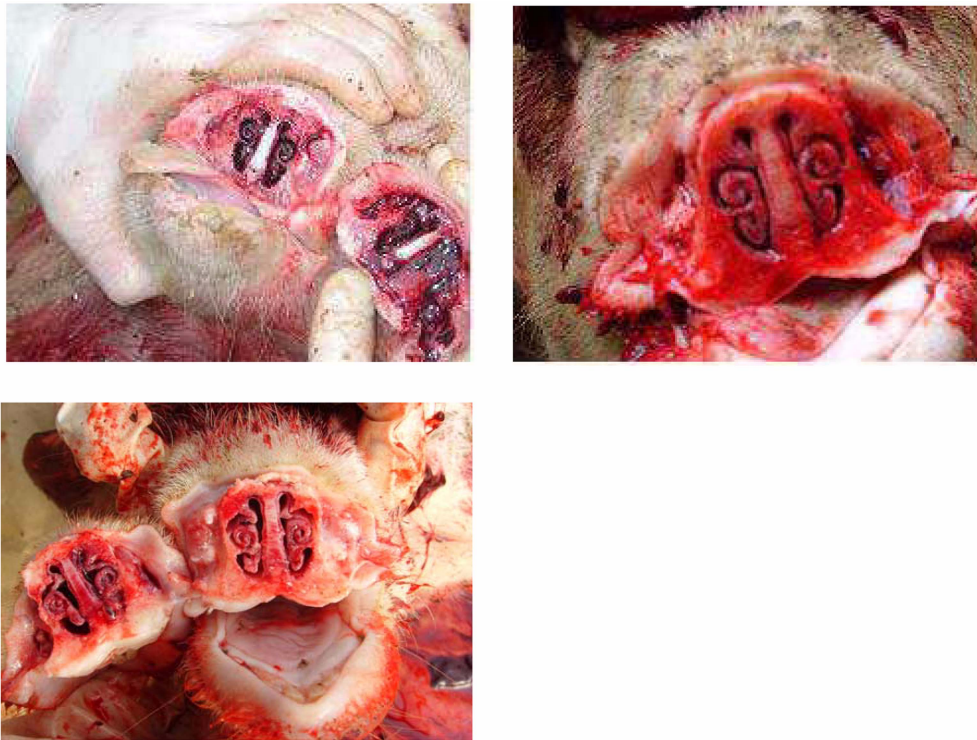
국내 돼지 위축성 비염 원인균 *B. bronchiseptica*에 대한 항생제 감수성 검사를 실시한 결과 amikacin, amoxicillin, colistin에 대하여 높은 감수성을 나타낸 반면, 국내 양돈장에서 비강 분무액으로 사용중인 gentamicin과 kanamycin에 대하여는 높은 저항성을 나타내었다. *P. multocida* 4D는 amikacin, amoxicillin, colistin 에 대하여 높은 감수성을 나타낸 반면 역시 gentamicin 과 kanamycin에 대하여는 높은 저항성을 나타내었다 (Table 2).

**Amikacin의 유효 농도 결정**

Amikacin의 유효 농도를 결정하기 위하여 amikacin 희석액(40 mg/ml)을 각각 0.1 ml, 0.5 ml, 1.0 ml, 2.0 ml,



**Fig. 1.** Cross sections of snouts of pigs sprayed with compound 1 (left) and compound 2 (right). Note, severe turbinate hypoplasia and deformations of the turbinates and nasal bone in the nasal cavity were observed. Compound 1 and 2 were Kanamycin and gentamicin, respectively.



**Fig. 2.** Cross sections of the snouts of pigs sprayed with compound 3 (two pictures in the left side panel) and compound 4 (right side panel). Note, normal turbinate bones were observed in the upper panel, but slight hypoplasia of turbinate was observed in the lower panel. Compound 3 consisted of 10 ml of 10 $\times$  diluted amikacin and 10 ml of  $\beta$ -glucan. Compound 4 was added 10 ml of yagbaltag to compound 3.

5.0 ml, 및 10.0 ml 첨가한 배지에 균배양액을 접종한 후 24시간 배양한 결과 *B. bronchiseptica* 및 *P. multocida* 4D 모두 amikacin 배양액 첨가 배지에서는 성장하지 않아 모든 희석액에서 100% 살균 효과가 있는 것으로 3회 반복 실험에서 모두 확인되었다.

#### $\beta$ -glucan 의 유효 농도 결정

$\beta$ -glucan의 유효 농도 결정은  $\beta$ -glucan을 최종 농도가 2%, 0.4%, 0.2%, 0.1%, 0.02% 및 0.002%가 되도록 첨가한 후 porcine cytomegalovirus의 성장억제정도를 측정 한 결과 0.2%까지에서 porcine cytomegalovirus의 발육

이 억제 되었다.

#### Amkacin 비강 분무 접종액의 야외 농장 적용 시험

현재 국내에서 사용 중인 kanamycin(조성물 1) 및 gentamicin(조성물 2)을 이용한 비강 분무액의 사용은 현재 국내 양돈장의 일반적인 사육체계에 대하여 부가적인 작업이 필요할 뿐만 아니라, 비갑개골 검사에서 비강이 완전히 소실된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 1). 반면 amikacin을 포함한 비강 분무액을(조성물 3 과 4) 접종한 경우 비갑개골 검사에서 정상적인 형태로 존재하는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2). 또한 모든 실험 돈에서 3회 이상 동일한 비강에 분무하여도 구토, 침울 등의 부작용을 나타내지 않았다.

본 비강 분무액을 출생 후 즉시, 3 일령, 10일령 및 이유 시 등 4회 분무한 경우는 시험군 140 두 모두에서 비갑개의 이상이 검출되지 않았으나, 이유 시에 접종을 하지 않은 3 회 분무한 시험군에는 10%의(40두 중 4두) 비갑개 이상을 관찰할 수 있었고, 출생 후 즉시 한번만 비강 분무액을 접종한 실험군의 50%에서(20두 중 10두) 비갑개 이상을 관찰할 수 있었다.

## 고 찰

돼지 위축성 비염은 *B. bronchiseptica*가 일차적으로 감염된 후 *P. multocida* 4D가 감염되어 외독소인 DNT를 분비함으로써 돼지의 비갑개 위축, 비출혈, 코와 안면의 변형 및 증체율 저하 등으로 국내 외 양돈 산업에 막대한 경제적인 피해를 주는 만성 소모성 질병이다. 이 질병의 감염율은 지역 및 시대에 따라 다양하다. 즉, 돼지의 비강으로부터 *B. bronchiseptica*의 분리율을 살펴보면, 미국에서는 돈군별 분리율로는 54% 및 25%를 나타내었지만 개체별로는 41%의 분리율을 보고하였고 [21], 영국에서는 도축장 도살돈에서 50%의 분리율을 [12], 일본에서는 1970년에 임상적으로 정상돈에서 0%, AR감염돈에서 17.2%를 분리하여 보고하였다 [23, 24, 29]. 또한 국내 육성돈에서 35.7%, 도살돈에서 50.4%의 차이를 보였다 [7]. 국내양돈장에서의 분리율은 야외 감염 예에서 71.7% [1], 박 등 [3]은 6개 양돈장에서 18.4%로서 양돈장별로는 0~34%로 다양하고 또 병변이 인정된 감염 예에서는 53.5%라고 보고하였으며, 신 등 [4]과 이 등 [5]은 3개 지역에서 46.5%로서 지역별로는 0~55%까지 다양하게 분리된다고 보고하였다. 또한 장과 김 [7]은 돈군에 있어서는 90%이상의 분리율을 보였다. 본 연구에서 개체별 분리율이 58.5%에 달한 것은 과거의 분리율과 유사한 결과로서 그동안 *B. bronchiseptica*의 예방을 위하여 많은 노력을 하였음에

도 불구하고 국내 양돈 산업에 많은 피해를 주는 균으로 판단된다.

반면 *P. multocida*의 분리율은 1954년에 정상돈에서 4.3%, AR돈에서 8.0%라고 보고하였고 [22], 1962년에 5%에서 1967년에 9%로 증가하였다고 보고한바있다 [21]. Kang 등 [23-25, 29]은 임상적 정상돈에서 0%, AR 감염 돈에서 9.1%라고 보고하였다. 또한 김 등 [2]은 4~12주령 자돈의 비갑개골에서 *B. bronchiseptica*균과 *P. multocida*균의 분리율은 각각 21.5%와 31.4%이었고, 출하 돈에서는 각각의 분리율이 27.6%와 46.7%로서 *P. multocida*가 우세하게 분리되었다. 이러한 보고는 지역과 시기에 따라 다양한 결과를 나타내고 있으나 본 연구에서 분리율 32.9%는 과거의 결과와 매우 유사하여 현재까지도 국내 양돈 산업에서 돼지 위축성비염에 의한 경제적 피해가 크다는 것을 암시하고 있다.

분리된 152균주에 대한 항생제 감수성 시험 결과 과거의 항생제 결과 감수성이 높은 것으로 나타난 sulfonamide, kanamycin 등 [4, 6, 13, 21, 22]이 본 연구에서는 매우 낮은 감수성을 나타내었다. 이는 국내 양돈장에서 그동안 이러한 약제의 많은 사용으로 인한 내성균출현에 의한 것으로 판단된다. 현재 까지 국내에서 돼지 위축성 비염 원인균에 대하여 kanamycin과 gentamicin이 효능이 높은 것으로 알려져 있으나, 본 연구결과 이들에 대한 높은 내성이 관찰되었고, amikacin에 대하여 높은 감수성을 보여 이 항생제로 대체한 실험을 실시하였다.

$\beta$ -glucan은 정상적인 세포의 면역기능을 활성화시켜 돼지의 체내에서 면역강화물질을 많이 배출하도록 자극하여, 바이러스 등에 대한 돼지의 면역력을 강화시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 비강 분무액은 amikacin과  $\beta$ -glucan의 적정량을 물에 용해 또는 현탁시켜 분무하기에 적절한 농도로 제조 하였다. 이때 비강 분무액에 비강 내로의 침투성을 높이고 비강 내 부착성을 높이는 것으로 알려진 전착제(약발탁)를 포함하여 사용하였다.

Kanamycin 및 gentamicin을 이용한 기존의 방법과 amikacin을 이용하여 실험적으로 제조한 비강 분무액을 야외 농장에서 적용한 결과를 볼 때 현재 국내 돼지 사육체계에서 한단계를 줄일 수 있으며 또한 비갑개의 위축으로 판단할 때에 우수한 효과를 나타낸 것으로 판단된다.

## 결 론

국내 양돈 산업에 큰 경제적 피해를 주는 돼지 위축성비염의 예방법을 개선하기 위하여 국내 돼지에 돼지

위축성비염의 원인균을 분리, 동정하였고 이에 대한 항생제 감수성 검사를 실시한 결과, *B. bronchiseptica*는 58.5%의 분리율을 *P. multocida* 4D는 32.9%의 분리율을 나타냈다. 기존에 비강분무액에 사용되는 kanamycin과 gentamicin에 대하여는 높은 저항성을 나타내었으나, amikacin에 대하여는 높은 감수성을 나타내었다.

Amikacin 및  $\beta$ -glucan의 유효농도를 결정하였고, 이를 기준으로 비강 분무액을 제조하여 야외 농장에서 비교한 결과 임상 병리학적으로 우수한 결과를 나타내었으며, 야외 농장에서의 투여 방법을 비교 하여 돼지 위축성비염을 예방할 수 있는 비강 분무액의 조성 및 투여 방법을 설정 하였다. 이 실험을 통하여 확립된 비강 분무액을 투여방법에 의하여 투여시 돼지 위축성비염예방에 우수한 효과를 나타낼 것으로 사료된다.

### 참고문헌

1. 강병규. 전염성 위축성 비염돈으로부터 분리한 *Bordetella bronchiseptica*의 화학요법에 대한 감수성 시험. 대한수의학회지 1980, **20**, 159-165.
2. 김봉환, 탁연빈, 조길재, 장희경. 돼지 전염성 위축성 비염의 임상학적 및 세균학적 연구. 대한수의학회지 1991, **31**, 457-469.
3. 박정문, 석호봉, 이현수, 윤용덕. 돼지의 전염성 위축성 비염에 관한 연구. 1. 돼지에 대한 *B. bronchiseptica*의 항체, 균분리 및 병변조사. 가축위생연구소 시험 연구 보고서. 1976.
4. 신나리, 김중만, 유한상. 돼지 위축성 비염, 파스튜렐라성 폐렴 및 홍막폐렴 원인균의 주요 항원에 대한 IgG와 IgY의 상관 관계 분석. 대한수의학회지 2002, **42**, 371-376.
5. 이성희, 위성하, 김승중, 강병규. 돈의 전염성 위축성 비염의 발생 역학적 조사와 약제치 료시험. 대한수의학회지 1979, **15**, 323-330.
6. 이정민. 돼지 위축성 비염 단위 백신 개발을 위한 재조합 파스튜렐라 독소 단백질의 면역 원성 검증. 대한수의학회지 2007, **47**, 59-65.
7. 장희경, 김봉환. 영남지방 돼지의 *Bordetella bronchiseptica* 감염상황 및 분리균의 생화학적 특성. 대한수의학회지 1988, **28**, 75-81.
8. Alexander TJ, Thornton K, Boon G, Lysons RJ, Gush AF. Medicated early weaning to obtain pigs free from pathogens endemic in the herd of origin. Vet Rec 1980, **106**, 114-119.
9. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J Clin Pathol 1966, **45**, 493-496.
10. Boone DR, Castenholz RW. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Vol. 1. pp. 140-598. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984.
11. Brockmeier SL, Register KB, Magyar T, Lax AJ, Pullinger GD, Kunkle RA. Role of the dermonecrotic toxin of *Bordetella bronchiseptica* in the pathogenesis of respiratory disease in swine. Infect Immun 2002, **70**, 481-490.
12. Cameron RD, Giles CJ, Smith IM. The prevalence of *Bordetella bronchiseptica* and turbinate (conchal) atrophy in English pig herds in 1978-79. Vet Rec 1980, **107**, 146-149.
13. Cater GR. Diagnostic procedures in Veterinary Bacteriology and Mycology. 4th ed. pp. 12-476, Thomas CC, Springfield, 1984.
14. Cater GR, Rundell SW. Identification of type A strains of *P. multocida* using staphylococcal hyaluronidase. Vet Rec 1975, **96**, 343.
15. Cross RF. *Bordetella bronchiseptica*-induced porcine atrophic rhinitis. J Am Vet Med Assoc 1962, **141**, 1467-1468.
16. Davies RL, MacCorquodale R, Baillie S, Caffrey B. Characterization and comparison of *Pasteurella multocida* strains associated with porcine pneumonia and atrophic rhinitis. J Med Microbiol 2003, **52**, 59-67.
17. DeJong MF. Progressive and nonprogressive atrophic rhinitis. In: Straw BE (ed.). Diseases of Swine. 8th ed. pp. 355-384, Iowa State University Press, Ames, 1999.
18. Done JT, Upcott DH, Frewin DC, Hebert CN. Atrophic rhinitis: Snout morphometry for quantitative assessment of conchal atrophy. Vet Rec 1984, **114**, 33-35.
19. Giles CJ, Smith IM. Vaccination of pigs with *Bordetella bronchiseptica*. Vet Bull 1983, **53**, 327-337.
20. Gois M, Barnes HJ, Ross RF. Potentiation of turbinate atrophy in pigs by long-term nasal colonization with *Pasteurella multocida*. Am J Vet Res 1983, **44**, 372-378.
21. Harris DL, Ross RF, Switzer WP. Incidence of certain microorganisms in nasal cavities of swine in Iowa. Am J Vet Res 1969, **30**, 1621-1624.
22. Harris DL, Switzer WP. Turbinate atrophy in young pigs exposed to *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, and combined inoculum. Am J Vet Res 1968, **29**, 777-785.
23. Kang BK, Koshimizu K, Ogata M. Studies on the etiology of infectious atrophic rhinitis of swine. II. Agglutination test on *Bordetella bronchiseptica* infection. Nippon Juigaku Zasshi 1970, **32**, 295-306.
24. Kang BK, Koshimizu K, Ogata M. Studies on the

- etiology of infectious atrophic rhinitis of swine: III. Field survey by agglutination test in relation to incidence of *B. bronchiseptica* and turbinate atrophy. Nippon Juigaku Zasshi 1971, **33**, 17-23.
25. **Koneman EW, Allen SD, Dowell VR, Sommers HM.** Diagnostic Microbiology. 2nd ed. pp. 57-458, JB Lippincott, Philadelphia, 1983.
  26. **Koshimizu K, Kodama Y, Ogata M, Sanbyakuda S, Otake Y, Mimura T.** Studies on the etiology of infectious atrophic rhinitis of swine: V. Experimental *Bordetella bronchiseptica* infection in conventional piglets. Nippon Juigaku Zasshi 1973, **35**, 223-229.
  27. **MacFaddin JF.** Biochemical Tests for Identification of Medical Bacteria. 2nd ed. pp. 1-439. Williams & Wilkins, Baltimore, 1980.
  28. **Nakai T, Sawata A, Kume K.** Intracellular locations of dermonecrotic toxins in *Pasteurella multocida* and in *Bordetella bronchiseptica*. Am J Vet Res 1985, **46**, 870-874.
  29. **Ogata M, Koshimizu K, Kang BK, Atobe H, Yamamoto K, Kino T, Ideda A.** Studies on the etiology of infectious atrophic rhinitis of swine: I. Relationship between the disease and bacterial flora of nasal cavity of pigs. Nippon Juigaku Zasshi 1970, **32**, 185-199.
  30. **Pejsak Z, Wasińska B, Markowska-Daniel I, Hogg A.** Field evaluation of thirteen regimens for the control of progressive atrophic rhinitis. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 1994, **17**, 125-132.
  31. **Register KB, DeJong KD.** Analytical verification of a multiplex PCR for identification of *Bordetella bronchiseptica* and *Pasteurella multocida* from swine. Vet Microbiol 2006, **117**, 201-210.
  32. **Rutter JM, Luther PD.** Cell culture assay for toxigenic *Pasteurella multocida* from atrophic rhinitis of pigs. Vet Rec 1984, **114**, 393-396.
  33. **Rutter JM, Mackenzie A.** Pathogenesis of atrophic rhinitis in pigs: a new perspective. Vet Rec 1984, **114**, 89-90.
  34. **Rutter JM, Rojas X.** Atrophic rhinitis in gnotobiotic piglets: Differences in the pathogenicity of *Pasteurella multocida* in combined infections with *Bordetella bronchiseptica*. Vet Rec 1982, **110**, 531-535.
  35. **Sakano T, Okada M, Taneda A, Mukai T, Sato S.** Effect of *Bordetella bronchiseptica* and serotype D *Pasteurella multocida* bacterin-toxoid on the occurrence of atrophic rhinitis after experimental infection with *B. bronchiseptica* and toxigenic type A *P. multocida*. J Vet Med Sci 1997, **59**, 55-57.