

수산에서 항생제 사용 - 2



임숙경
 농림축산검역본부
 세균질병과 수의연구관
 imsk0049@korea.kr

항세균성 약물

질병에 이환된 물고기를 성공적으로 치료하기 위해서는 정확한 진단과 원인체 동정이 필수적이다. 또한 환경 및 양식시스템 뿐 만 아니라, 국소성질병인지 아니면 전신성질병, 질병이환 개체의 호발부위나 어종의 종류 등과 같은 다양한 숙주인자를 고려해야 하며 약물의 특성도 고려해야 할 항목 중의 하나이다.

■ 항생제 선택

항균범위

모든 항생제는 효능에서 각각의 뚜렷한 스펙트럼을 가진다. 예를 들면 페니실린계(penicillins)와 매크로라이드계(macrolides) 항생제는 어류의 주요 병원성세균인 그람양성균의 치료에 유용하게 사용된다. 어류에서 중요한 그람양성 세균성 질병을 일으키는 원인체로는 Renibacterium과 Streptococcus가 있다.

항생제감수성검사

여러 종류의 항생제 중에서 가장 효능이 뛰어난 항생제를 선발하는 방법은 동정된 병원체에 대해 표준화된 방법으로 항생제감수성검사를 실시해야 한다. 항생제감수성검사는 치료를 위한 효과적인 항생제를 선발할 수 있을 뿐만 아니라 수산환경에 항생제가 치료농도 이하의 저 농도로 노출되어 내성이 유발되는 것을 억제할 수 있다. 물고기 유래 병원성 세균에 대한 항생제감수성검사방법은 육상동물 유래 세균과 다소 다르다. 최근에는 Clinical Laboratory Standards Institute(CLSI)에서 디스크 확산법과 액체배지희석법에 대해 국제적으로 인정된 표준방법을 제공해주고 있다. 물고기 유래 병원체는 일반적으로 배양 온도가 22° C, 28° C 또는 35° C로 포유동물 유래 병원체와 다르며 영양요구성 등도 다

르다. 특히 2가, 3가 금속성 이온의 농도가 높은 바닷물에서는 퀴놀론계(quinolones)와 테트라사이클린계(tetracyclines) 항생제의 활성이 저해된다. 따라서 물고기에서 사용하는 항생제의 적정농도를 결정할 때는 적절한 이온 농도가 함유된 배지에서 검사해야 한다.

■ 국내 수산용 항생제 판매 현황

이 부분은 “Use of antimicrobial agents in aquaculture”에서는 언급되지 않았지만 국내 수산 분야의 항생제 사용 및 내성 안전관리 전략을 세우기 위해서는 무엇보다도 국내 현황 파악이 필요가 있을 것으로 생각되어 추가하였다.

한국동물약품협회에서 조사한 국내 수산용 항생제 판매 현황(추정치)을 살펴보면 '07년부터 '11년까지 총 사용량은 연간 약 178톤 - 250톤 판매되는 것으로 조사되었다. 육상동물(소, 돼지, 닭)에서 항생제 판매량은 점차 감소 추세인 반면 수산용 항생제는 '08년부터 지속적으로 증가하고 있다. 전체 축산용으로 판매된 항생제 중에서 수산용 항생제가 차지하는 비율도 '07년에 16%에서 '11년에는 25%로 증가하였다.

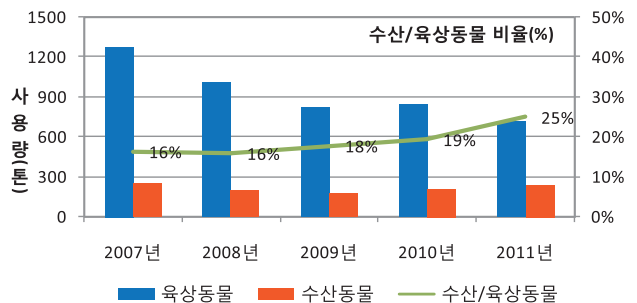


그림 1. 연도별 축산용 항생제 판매 실적(추정치) (자료제공: 한국동물약품협회)

항생제 종류는 아미노글리코사이드계(aminoglycosides) 등 9계열 이상의 다양한 항생제가 수산용으로 판매되고 있

었으며 그 중에서도 테트라사이클린(tetracyclines)이 전체 수산용 판매량의 약 80%를 차지하였다. 그 외 페니실린계(penicillins)와 마크로라이드계(macrolides) 항생제가 약 10%를 차지한 것으로 조사되었다.

표 1. 항생제별 수산용 항생제 판매 실적(추정치)

항생제(계열)	연도별 항생제 판매실적 (kg)				
	2007년	2008년	2009년	2010년	2011년
Aminoglycosides	2,108	1,554	1,754	4,365	4,042
Cephalosporins	495	311	257	260	325
Folate pathway inhibitors	6,342	6,629	4,982	6,116	7,134
Lincosamides	1,367	1,075	409	955	1,294
Macrolides	11,821	12,236	7,205	8,862	8,541
Penicillins	20,590	12,886	5,804	12,437	17,688
Phenicols	759	813	1,219	1,815	2,453
Quinolones	8,219	10,175	5,341	6,342	7,940
Tetracyclines	198,943	147,753	151,356	162,313	189,893
Others	11	64	45	25	6
합계	250,655	193,496	178,372	203,490	239,316

(자료제공: 한국동물약품협회)

항균기전

어류에서 사용하는 약물의 활성 부위는 일반적으로 혈액 순환이 활발한 장점막과 아가미이다. 만약 항생제를 구강으로 투여한다면 장내세균총 변화에 대해서도 고려해야 한다.

테트라사이클린 (Tetracyclines)

테트라사이클린은 광범위 정균성 항생제로 chlortetracycline (CTC)과 oxytetracycline(OTC)은 Streptomyces로부터 얻은 천연항생제이며 다른 테트라사이클린은 반합성항생제에 속한다. 테트라사이클린은 단백질 합성을 저해함으로써 항균작용을 나타내는데 30S 리보솜과 가역적으로 결합하여 aminoacyl-tRNA와 리보솜 A부위의 결합을 방해하여 polypeptide 합성을 저해한다. 수산에서는 천연 테트라사이클린인 옥시테트라사이클린과 클로르테트라사이클린이 다른 광범위 항생제에 비해 값이 싸고 다양하게 사용할 수 있어 물고기 세균성 질병 치료에 첫 번째 선택 약물로 사용되어 왔다. 그러나 오랜 기간 많은 양을 사용한 결과, 항생제 내성이 문제가 되고 있다.

옥시테트라사이클린의 단점은 모든 어류에서 생물학적 활성도가 낮고 Ca²⁺과 Mg²⁺ 등의 금속이온과 결합하여 킬레이

트 화합물을 형성하기 때문에 일반적으로 물고기에 사용하는 것은 적절하지 않다. 물고기에서 양이온은 삼투압 조절을 위해 필요한 성분으로 물고기는 끊임없이 물을 마시기 때문에 바닷물에 의해 소화관 내용물이 쉽게 변화된다. 이러한 양식조건에서는 옥시테트라사이클린이 금속 이온과 킬레이트 복합체를 형성하고 생물학적 활성도가 낮기 때문에 고용량을 투여해야 한다. 또한 테트라사이클린은 어류에서 대사가 잘 되지 않기 때문에 실질적으로 많은 양이 환경으로 배설되기도 한다. 민물과 바닷물을 비교해 볼 때 민물고기들은 물을 잘 마시지 않으며 민물의 양이온 농도는 바닷물보다 낮기 때문에 민물에서의 영향은 크지 않다.

페니실린 (Penicillins)

페니실린은 Penicillium 곰팡이에서 유래된 베타락탐계(β -lactam)에 속하는 항생제로 세균 세포벽의 peptidoglycan 교차 결합을 방해하여 세포벽 합성을 억제함으로써 항균효과를 나타낸다. 베타락탐계에 속하는 cephalosporins(세팔로스포린)계 항생제는 물고기에서는 사용되지 않는다. 페니실린은 아미노글루코사이드계(aminoglycosides) 항생제와 병용 사용시 상승효과를 나타내는 것으로 잘 알려져 있다. 페니실린은 세포벽 합성을 방해하여 아미노글루코사이드계 항생제의 세포막 투과성을 높인다. 이러한 결과로 세포질 내 아미노글루코사이드 항생제 농도를 높여 단백질 합성을 방해함으로써 항균 효과를 나타낸다. 이러한 두 항생제의 상승효과는 감수성세균에서 최소 정균성 농도를 낮출 수 있다. 또한 페니실린과 같이 베타락탐아제(beta-lactamase) 효소에 감수성이 있는 항생제와 이 효소 저해제로 알려진 clavulanic acid와 함께 투여 시에도 상승효과가 있다.

벤질페니실린(benzylpenicillin, penicillin G)은 penicillium notatum에서 생산되는 천연 항생제로 주로 그람 양성세균에 효과가 있으며 항균범위가 좁기 때문에 수산에서는 거의 사용되지 않는다. 다른 반합성(semi-synthetic) 페니실린제제, 암피실린(ampicillin), 아목사실린(amoxicillin)은 벤질페니실린과 같이 주로 그람양성세균에 효과가 있는 등 유사한 항균 효과를 갖고 있지만 항균범위가 넓기 때문에 수산에서 널리 사용된다. 이들 항생제는 가격적인 부분도 비싸지 않고 양이온과 복합체를 형성하지 않기 때문에 클로르테트라사이클린에 비해 민물보다는 바닷물에서 사용하기가 좋다. 반합성 페니실린제제는 대부분의 양어장에서 양식하는 어종에 사용된다.

마크로라이드계 (Macrolides)

마크로라이드계 항생제는 주로 그람양성세균에 효과가 있으며 중간정도의 항균범위를 나타내지만 페니실린보다는 항균범위가 넓기 때문에 대체로 많이 사용된다. 또한 페니실린과는 다르게 마크로라이드계 항생제는 마이코플라스마(mycoplasma), 마이코박테리아(mycobacteria), 클라미디아(chlamydia), 리케치아(rickettsias)에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 마크로라이드계 항생제의 항균 기전은 클로람페니콜과 유사하게 단백질 합성을 방해함으로써 항균효과를 나타내는 것으로 알려져 있으며 50S 리보솜에서 peptidyl과 t-RNA의 결합을 방해하거나 리보솜의 전위를 저해함으로써 항균효과를 나타낸다. 그러나 어류에서 주로 문제가 되고 있는 병원성세균은 그람음성세균이므로 마크로라이드계 항생제는 특수한 경우에 제한적으로 사용된다. 수산에서 사용되는 마크로라이드계 항생제로는 에리스로마이신(erythromycin), 스피라마이신(spiramycin), 조사마이신(josamycin) 등이 있다.

퀴놀론계 (Quinolones)

퀴놀론계 항생제는 세균 DNA의 초나선 구조에 DNA 쉘의 절단과 재결합을 촉진하는 DNA 자이레이즈(gyrase)의 활성을 저해하여 DNA 합성을 방해함으로써 항균작용을 나타낸다. 퀴놀론계 항생제 중 날리딕시에이드(nalidixic acid)가 첫 번째로 개발되었으나 일본에서만 사용되었다. 주요 항균범위는 그람음성세균이지만 실지로 어류에서는 대부분의 병원체를 대상으로 한다. 퀴놀론계 항생제 중 일부 quinolone제제가 수산에서 사용되도록 개발되었으며 이 중 oxolinic acid는 일본에서 개발된 것으로 주로 물고기에 사용된다.

설펜아미이드계 (Sulfonamides)

설펜아미이드계 항생제는 설펜아미이드(sulfanilamide) 유도체와 화학적으로 연관된 합성항균제로 어류에서는 특히 피부상처, 찰과상, 궤양 등에 효과가 있으며 그 외 다양한 세균성 질병에 사용되는 광범위 항생제이다. 또한 아가미를 통해 흡수되는 장점이 있어 침지투여도 가능하여 특히 치어에 사용할 수 있다. 그러나 치료 농도와 독성을 나타낼 수 있는 농도 간에 큰 차이가 없으며 여러 세균에서 내성을 쉽게 획득하는 단점이 있다. 설펜아미이드계 항생제와 트리메토프림(trimethoprim)과 같은 folate pathway 저해제와 사용 시 두 항생제를 각각 사용할 때보다 항균효과가 크게 높아진다.

니트로푸란 (Nitrofurans)

니트로푸란은 합성항균제로 그람음성, 그람양성, 기생충성 질병 등 다양한 병원체에 효과가 있으며 일반적으로 정균성이지만 농도를 높이면 살균성으로 작용한다. 그러나 고농도로 투여 시 폐 독성과 같은 부작용이 있다. 특히 말라카이트 그린(malachite green)이나 겐티아나 바이올렛(gentian violet)과 약물에 함께 오랜 기간 노출 시 실험동물에서 암을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 수산에서는 푸라졸리돈(furazolidone)과 니푸르피리놀(nifurpirinol)이 널리 사용되며 푸라졸리돈은 대부분의 니트로푸란계와는 다르게 어류에 의해 흡수되고 사료에 정상적으로 투여되지만 장관에서는 거의 흡수 되지 않는다. 또한 니트로푸란토닌은 흡수되지만 바로 배출되어 요로감염증에 유용하게 사용된다.

클로람페니콜 (Chloramphenicol)

클로람페니콜은 광범위 항생제로 정균성으로 작용하며 수 의에서 널리 사용되어 왔으나 독성과 내성 문제로 더 이상 사용되지 않는다. 클로람페니콜은 마크로라이드계 항생제와 유사하게 세균 리보솜의 peptidyl transferase의 활성을 저해하여 단백질합성을 방해한다. 클로람페니콜은 Aerobacterium liquefaciens에 의한 잉어의 dropsy 예방과 송어에서 Haemophilus piscium에 의한 궤양, A. salmonicida에 의한 부스럼증 치료에 사용된다.

위해와 규제

■ 안전성

수산분야에서 약물을 사용하는 방법이나 사육시스템이 육상 동물과는 차이가 많다. 물고기에서 사용되는 항생제가 환경이나 다른 동물에 쉽게 노출될 수 있으며 치료한 물고기에 잔류한 약물이 수산물을 소비하는 사람에게도 영향을 미칠 수 있다.

소비자의 안전성

물고기에 투여된 약물은 사람이 주로 먹는 물고기의 조직에 대사산물이나 투여된 약물 그대로 축적될 수 있다. 휴약기간은 물고기에 약물의 잔류를 막기 위해 식품으로 유입되기 전에 일정기간 약물을 사용하지 않는 시간으로 투여된 약물, 어종, 환경 온도 등에 따라 결정된다. 휴약기간 설정은 약물

의 잔류허용한도(maximum residue limit, MRL) 및 약물의 대사체와 밀접한 관련이 있다. 각 나라별로 잔류 위험을 줄이고 안전한 수준을 얻기 위해 서로 다른 휴약기간이나 허용 기준을 적용하고 있다. MRL은 일일섭취허용량(acceptable daily intake ADI)과 최대 무 작용량(maximum no-effect level, NOEL)과 같은 다양한 요소들을 고려하여 결정된다.

MRL 결정 과정은 어류보다는 포유류에서 보다 더 잘 확립되어 있다. 일반적으로 어류의 휴약기간은 근육, 피부의 두 조직에서 고려되지만 trimethoprim과 같이 물고기 피부에 선택적으로 축적하는 특별한 약물은 휴약기간 설정시 다른 조직에 대한 잔류 자료가 필요하다. 또한 각 약물의 약동학적 변수는 어종에 따라 다양하며 수온도 중요한 변수중의 하나로 높은 온도는 높은 흡수율, 분포, 대사, 배출율과 관련이 있다.

환경에 대한 안전성

수산에서 항생제 사용으로 항생제나 그 대사산물이 수질을 오염시킬 수 있는 또 다른 환경문제를 야기할 수 있다. 물고기에 완전히 흡수되거나 대사되는 약물은 거의 없으므로 접종한 약물을 전부 회수하는 것은 불가능하다. 친유성 화합물은 물 표면에 슬리스를 형성하는 경향이 있으며 용해성 화합물은 물속에 넓게 퍼지는 특성이 있다.

■ 항생제내성

약물의 독성과 더불어 항생제내성 문제는 수산물을 섭취하는 사람뿐만 아니라 환경에 유출된 항생제로 인한 항생제 내성균 선택으로 세계적인 문제로 대두되고 있다. 수산에서 항생제내성과 관련된 두 가지 잠재적 위험은 어류로부터 항생제 내성균이 직접 전파되는 것과 어류 세균으로부터 내성에 관련된 유전자가 사람의 병원성세균으로 수평 전파되는 것이다.

유도내성

물고기를 포함하여 동물 유래 세균 중 인간에 감염 시 질병을 일으키는 인수공통전염병세균의 항생제 내성은 수산분야에서도 주요한 관심사이다. 예를 들면 Salmonella, Vibrio와 같은 식중독세균은 수산폐기물이나 수산식품 등에서 빈번하게 검출되며 이들 세균에서 항생제 내성이 최근에 보고되고 있다. 물고기에서 florfenicol의 사용과 floR 유전자를 가지고 있는 살모넬라 DT104 출현은 관련이 있는 것으로 추정하고

있다. 물고기 유래 세균이 사람에게 감염시 질병을 일으키는 병원체의 종류가 육상동물에 비해 많지 않고 분포률도 낮은 것으로 알려져 있으나 사람에게 위해 정도가 상대적으로 적거나 또는 없는지에 대해서는 논란의 여지가 있다.

항생제 내성 전파

비록 물고기에서 분리된 많은 병원체가 숙주범위가 좁지만 내성 및 병원성 유전자가 물고기나 다른 동물의 세균으로 전달되어 사람으로 전파될 수 있기 때문에 사람의 건강에 영향을 미칠 수 있다. 물고기에서 항생제를 사용함으로써 생긴 수산환경유래 세균은 전달성 내성 유전자의 보균자로 작용하여 다른 세균이나 특히 사람의 병원체에 내성유전자를 전파시킬 수 있는 위험이 있다. 수산에서 항생제 사용으로 내성 유전자의 출현이 증가되고 이러한 유전자가 비교적 높은 효율로 수산세균으로부터 육지세균으로 전달될 수 있다는 연구가 보고되었다. 그러나 내성유전자의 이동 방향은 한 가지 방향만 있는 것이 아니라 반대 방향의 전달도 가능하기 때문에 항생제의 신중사용은 사람, 육지동물 및 수산동물 모두에서 강조되어야 한다.

■ 규제와 관리

최근에는 수산분야에서도 위해 분석을 통한 항생제 사용 규제 및 가이드라인 확립 등 항생제내성 관리에 대한 관심이 높아지고 있다. 국제기구에서도 공중보건을 위해 동물에서 항생제의 오·남용을 줄이고 수의에서 항생제의 신중사용 및 책임 있는 사용에 대해서 아래와 같이 권장사항을 제시하고 있다.

- WHO :the Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended for Food.
- OIE :the International Standards on Antimicrobial Resistance
- CODEX :the Code of Practice to Minimize and Contain Antimicrobial Resistance (CAC/RCP 61-2005), the Code of Practice for Fish and Fishery Products (Section 6 Aquaculture Production) (CAC/RCP 52-2003)

미국에서는 수산에서 사용하는 모든 항생제는 FDA(Food and Drug Administration)에서 승인받아야 한다. 미국에서 현재 합법적으로 수산에서 사용할 수 있는 약물은 5종으로 이 중 항생제는 oxytetracycline HCl, sulfamerazine, sulfamerazine-ormetoprim 합제 등 총 3종이다. FDA에서는 성분, 제조사, 어종, 접종경로, 약물형태, 휴약기간 등의 정보를 제공한다. 항생제 치료는 정확한 질병진단, 효능이 있는 항생제 선택, 화학합법 투여 원칙에 의해 사용되어야 하며 경험적 치료 및 예방적 사용은 내성 출현의 원인이 되기도 한다. 수산분야의 항생제 사용량에 대한 자료는 대부분의 나라에서 가지고 있지 않지만 선진국에서는 항생제를 제한적으로 사용하고 있으며 그 결과 일부 국가에서는 사용량이 점차 감소하고 있다. 그럼에도 불구하고 많은 항생제가 여러 국가에서는 전문가의 처방이나 감독없이 사용되고 있다.

항생제 사용에 대한 정부의 강력한 규제가 부족하거나 정부차원의 관리가 부실한 국가에서 생산되는 수산물이 세계적으로 상당 부분을 차지하고 있어 최근에는 이에 대한 문제가 대두되고 있다. 일부 국가에서는 등록된 항생제도 효능에 문제가 있어 불법적인 사용을 하게 되는 원인이 되기도 한다.

수산분야의 항생제 내성을 관리하기 위해서는 무엇보다도 물고기의 세균성 질병을 방어하고 관리하는데 사용되는 항생제를 최소화하는 것이 필수적이다. 따라서 효과적인 백신개발과 개발된 백신을 쉽게 접종할 수 있는 시스템 개발이 시급하다. 수산분야의 항생제 내성 관리를 위해서는 무엇보다도 국가차원의 항생제 사용량과 수산 동물과 수산 환경유래 세균에 대한 항생제 내성 모니터링 시스템을 구축하고 지속적으로 운영해야 한다. 또한 모든 관련 종사자가 항생제의 중요성을 인식하고 항생제내성이 공중보건에 미치는 영향 등에 대한 인식을 높이는 의사소통 등의 활동이 활발하게 이루어질 수 있도록 장려하는 것이 필요하다.

■ 요약

수산업은 최근 급속도로 발전하고 있는 분야로 소비자에게 식품을 공급 하는데 중요한 역할을 해오고 있다. 항생제 내성은 사람뿐만 아니라 식용동물에서도 문제가 되고 있으며 최근에는 수산에서 사용하는 약물로 인한 문제가 중요한 이슈가 떠오르고 있다. 육상동물과 수산동물은 항생제 투여방법, 사육(관리)방법 등 사양관리에 있어서 많은 차이점이 있다. 물고기에서 항생제 사용으로 수산물에 잔류된 약물은 소비자

에게 중대한 영향을 미칠 수 있으며, 수산 환경으로 방출된 항생제로 인해 항생제 내성균이 발현될 수 있다. 더욱 문제가 되는 것은 항생제 내성균이나 내성 유전자가 사람으로 전달될 수도 있다는 것이다. 국제기구 및 각국 정부에서는 항생제 사용과 관련된 위험을 줄이기 위해 항생제 사용 안전 관리에 대한 규제나 정책 등 다양한 방법을 강구해오고 있다. 더불어 백신 개발, 양식시스템 개선 등을 통해 물고기에서 세균성 질병의 발생을 억제하고 더불어 항생제 사용량 및 내성에 대한 지속적인 모니터링 등을 수행하고 있다. ♡

참 고 문 헌

- Burke A. & Cunha M.D. (1988).-Nitrofurantoin: current concepts. *Urology*, 32 (1), 67-71.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2006). - Methods for antimicrobial disk susceptibility testing of bacteria isolated from aquatic animals; approved guideline. M42-A, Vol. 26, No. 23. CLSI, Wayne, Pennsylvania.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2006). - Methods for broth dilution susceptibility testing of bacteria isolated from aquatic animals; approved guideline. M49-A, Vol. 26, No. 24. CLSI, Wayne, Pennsylvania.
- Codex Alimentarius Commission (2003). - Code of practice for fish and fishery products (Section 6-Aquaculture Production)(CAC/RCP 52-2003). Available at: www.codexalimentarius.net/download/standards/10273/CXP_052e.pdf(accessed on 7 February 2012).
- Codex Alimentarius Commission (2005).- Code of practice to minimize and contain antimicrobial resistance (CAC/RCP 61-2005). Available at: www.codexalimentarius.net/download/standards/10213/CXP_061e.pdf (accessed on 7 February 2012).
- Karpman E. & Kurzrock E.A.(2004).-Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J. Urol.*, 172 (2), 448-453.
- Noga E.J. (2010).-Fish disease, diagnosis and treatment, 2nd Ed. Iowa State Press, Ames, Iowa, 9-48.
- Smith P. (2008). - Antimicrobial resistance in aquaculture. In *Changing trends in managing aquatic animal disease emergencies* (E.-M. Bernoth, ed.). Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 27 (1), 243-264.
- United States Food and Drug Administration (FDA) (2001).-Chapter 22: Aquaculture drugs. In *Fish and fishery products hazards and controls guide*, 2nd Ed. FDA, Washington, DC. Available at: seafood.ucdavis.edu/haccp/compenmdium,chap22.htm (accessed on 19 September 2011).
- United States Food and Drug Administration (FDA) (2008).- Enhanced aquaculture and seafood inspection: report to congress. FDA, Washington, DC. Available at: www.fda.gov/food/foodsafety/product-specificinformation/seafood/seafoodregulatoryprogram/ucm150954.htm (accessed on 19 September 2011).
- World Health Organization (WHO) (2000).- Global Principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food. Report of a WHO Consultation with the participation of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the Office International des Epizooties, 5-9 June, Geneva, WHO, Geneva.
- World Health Organization (WHO)/Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/World Organisation for Animal Health (OIE) (2006).-Antimicrobial use in aquaculture and antimicrobial resistance. Report of a joint FAO/OIE/WHO expert consultation on antimicrobial use in aquaculture and antimicrobial resistance, 13-16 June, Seoul, Republic of Korea.
- World Organisation for Animal Health (OIE) (2003).-OIE International Standards on Antimicrobial Resistance, 2-4 October 2001, Paris. OIE publication with the participation of the OIE Collaborative Centre on Veterinary Medicinal Products, Fougères, OIE, Paris.