

돼지에서 분리한 *Bordetella bronchiseptica*의 항생제 감수성

조 정 곤¹

전북대학교 수의과대학

Antimicrobial Susceptibility of *Bordetella bronchiseptica* Isolates from Pigs

Jeong-gon Cho

College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, chonju, 561-756, korea

ABSTRACT : Susceptibility or resistance of the *Bordetella bronchiseptica* was determined by using the broth microdilution method. Each *B. bronchiseptica* was tested for susceptibility with 7 different antimicrobial agents. A high prevalence of resistance (greater than 80%) was found when *B. bronchiseptica* was tested with amikacin (AK), ciprofloxacin (CF), gentamicin (GM), kanamycin (KM) and tobramycin (TM). However, the *B. bronchiseptica* were sensitive to chloramphenicol (CP) and tetracycline (TC). Three different combination of drug resistance were observed: AM-CF-GM-TM (1 strain), AM-CF-GM-KM-TM (45 strains), and AM-CF-GM-KM-TM-CP (3 strains). The MICs against *B. bronchiseptica* were 0.13 to >2.00 for TC, 4 to >648 for CP, 8 to >128 for CF, 16 to >256 for GM, 16 to >256 for TM, 32 to >256 for KM and 64 to 256 for AM.

Key words : *Bordetella bronchiseptica*, antibiotics susceptibility, minimal inhibitory concentration (MIC)

서 론

돼지의 위축성 비염(atrophic rhinitis)은 비갑개의 위축, 비곡, 안면이상 및 비출혈 등의 증상을 나타내는 만성 호흡기 질병이다^{3,6}. 이 질병의 원인균인 *Bordetella bronchiseptica*는 포도당 비발효성의 Gram음성 간균이며 돼지외에 개, 고양이, 토끼, guinea pig와 rat에서도 분리되고 있다. *Pasturella multocida* serotype D의 존재 여부가 위축성 비염의 증악과 매우 밀접한 관계가 있다고 보고되었다^{21,24}. 대부분의 *B. bronchiseptica*는 pili와 flagella를 가지고 있으며 호흡기의 상피세포에 친화성이 있어서 효과적으로 부착하고 adenylate cyclase를 생산하여 탐식작용을 방해하기도 한다¹⁵. 또한 145 Kd의 single-chain polypeptide인 dermatonecrotic toxin을 생산하여 osteoblast의 분화를 방해하고 이로 인해 비갑개의 위축에 이르게 한다^{2,7,10-13,18,20}.

통상적으로 이병의 치료 및 예방을 위해서 실시하고 있는 방법으로는 vaccine을 사용하고 있으나 홍보 부족으로 인하여 많은 농가에서 vaccine의 사용을 회

피하고 있으며 발병후에는 항균 및 화학요법에 의존하는 실정이나 무분별한 항균제의 남용 및 오용 등으로 인한 내성균의 증가로 인하여 치료에 어려움을 겪고 있는 실정이다.

이에 저자는 위축성 비염의 원인균인 *B. bronchiseptica*를 분리 동정하고 적절한 치료제의 선발을 위해 수종의 항생제에 대한 감수성 검사와 최소억제농도(minimal inhibitory concentration: MIC)를 조사하였던 바 그 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

균분리 재료

균주 분리재료는 1998년 1월부터 동년 4월까지 7차례에 걸쳐 전라북도 김제의 목우촌과 부안의 신동양도축장으로 반입된 400두의 돼지(5개월령) 비강으로부터 멸균면봉을 사용하여 채취하였고 멸균된 수송배지에 면봉을 넣어 냉장상태로 운반하였다.

균주 분리

실험실에 도착한 재료는 1% 포도당첨가 MacConkey

¹Corresponding author.

한천배지, 혈액배지 및 Smith-Baskerville 배지^{23,26} (SB: Bacto peptone 2 g, Glucose 1 g, Lactose 1 g, NaCl 0.5 g, bromthymol blue 0.008 g, Bacto agar 1.5 g에 증류수 100 ml를 가하여 멸균하고 penicillin 20 µg/ml, gentamycin 0.5 µg/ml, furaltadone 20 µg/ml를 첨가)에 접종하고 24-48시간 배양하여 Pittman등의 방법²²을 이용하여 순수배양 하였다.

균주 동정

선택배지를 이용하여 순수배양된 집락을 Gram염색 하여 음성임을 확인한후 세균동정기(MicroStation system: Biolog, Inc. USA 및 Microscan: Baxter, Inc. USA)를 사용하여 *B. bronchiseptica*로 동정하였으며 양성 대조군으로는 *B. bronchiseptica* ATCC 31437을 사용하였다.

항생제

공시한 항생제로는 ciprofloxacin (CF; 유니화학), gentamicin (GM; 한성약품), kanamycin (KM; 동아제약) tobramycin (TM; 동신제약), norfloxacin (NF; 한독약품), chloramphenicol (CP; Bayer), amikacin (AM; 보령제약), tetracycline (TE; pfizer)를 사용하였다. 이때 각각의 약제를 적당한 용매로 용해한 후 멸균 증류수로 희석하여 사용하였다¹⁷.

항생제 감수성 및 최소 억제 농도

항생제 감수성 및 최소억제 농도는 microtube broth dilution method⁹를 사용하였다. 즉, 멸균된 생리식염수에 세균을 희석하여 625 nm의 파장에서 McFarland 0.5 standard가 되게 조정하여 균일한 세균수를 유지하여 공시하였다. 96 well microplate에 항생제를 적당한 농

도로 2배 계열 희석한 후 적절한 농도의 Mueller-Hinton broth를 가하고 세균액 100 µl를 분주하여 총량이 0.2 ml이 되도록 조정하여 24시간 배양하였다. 배양된 microplate를 경시적으로 관찰하여 배지가 포함되어 있지 않은 대조군과 비교하여 증식정도를 측정하였다. 또한, ELISA reader를 이용하여 60초 동안 진탕한 후 625 nm의 파장에서 OD 수치를 측정하여 세균의 증식여부를 관찰하였다. 항생제에 대한 감수성 및 저항성은 Table 1에 의거하여 산출하였고 세균이 증식되지 않은 well의 항생제 농도를 최소 억제 농도로 표시하였다¹⁶. 기타 요소에 의해 유발될 수 있는 데이터 오류를 방지하기 위하여 1개 균주당 동일한 실험을 3회 반복하였다.

결 과

*B. bronchiseptica*의 검출율

1% 포도당첨가 MacConkey 한천배지, 혈액배지 및 Smith-Baskerville 배지에 접종한 후 순수배양하고 MicroStation system과 Microscan을 이용하여 *B. bronchiseptica*를 분리한 결과는 다음과 같다. 즉, 400두의 돼지의 비강에서 *B. bronchiseptica*로 확인된 균은 49개의 균주가 분리되어 25.0%의 감염율을 나타내었다.

*B. bronchiseptica*의 항생제 내성율

돼지의 비강으로부터 분리한 49개의 *B. bronchiseptica*에 대하여 microtube broth dilution method를 이용하여 항생제 감수성을 조사한 결과는 Table 2와 같다. GM (100%), KM (100%), TM (100%), AM (100%), CF (88%)에서는 고빈도의 내성율을 보였으며, CP (6%), TE (0%)에는 내성을 보이지 않았다.

*B. bronchiseptica*의 항생제 내성유형

*B. bronchiseptica*의 항생제 내성유형은 제3표와 같

Table 1. Interpretive minimal inhibitory concentration (MIC) breakpoint for organisms^a

Antimicrobial agent	MIC Breakpoints (µg/ml)	
	Resistant	Susceptible
Amikacin	≥ 32	≤ 16
Chloramphenicol	≥ 32	≤ 8
Ciprofloxacin	≥ 4	≤ 1
Gentamicin	≥ 8	≤ 4
Kanamycin	≥ 25	≤ 6
Tetracycline	≥ 16	≤ 4
Tobramycin	≥ 8	≤ 4

^aFrom NCCLS susceptibility documents M2-T4. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. Ed 4.

Table 2. Drug resistance of *Bordetella bronchiseptica* isolated from pigs

Antimicrobial agent	Resistant strain	
	Number	Percentage
Amikacin	49	100
Chloramphenicol	3	6
Ciprofloxacin	43	88
Gentamicin	49	100
Kanamycin	48	100
Tetracycline	0	0
Tobramycin	49	100

Table 3. Multiple drug resistance pattern of *B. bronchiseptica* isolated from pigs

Resistatnce pattern	Number of individual
AM-CF-GM-TM	1 (2.1)
AM-CF-GM-KM-TM	45 (91.8)
AM-CF-GM-KM-TM-CP	3 (61.1)

다. 즉 내성유형은 AM-CF-GM-TM, AM-CF-GM-KM-TM, AM-CF-GM-KM-TM-CP 등 3유형으로 대부분의 군주에서 4제 이상의 다제내성을 보였으며, CF-GM-TM-AM-KM 유형이 고빈도(91.8%)의 출현을 보였다.

*B. bronchiseptica*의 최소억제농도

분리된 *B. bronchiseptica*의 항생제에 대한 최소억제농도는 제4표와 같다. Ciprofloxacin의 최소억제농도의 범위는 8->128 µg/ml이며, gentamicin은 16->256 µg/ml, kanamycin은 32->256 µg/ml, tobramycin은 16->256 µg/ml, chloramphenicol은 4->64 µg/ml, amikacin은 64->256 µg/ml, tetracycline은 0.13->2.00 µg/ml이었다.

고 찰

위축성 비염은(AR) 돼지 유행성 폐렴, *Actinobacillus pleuropneumonia*에 의한 흉막폐렴과 함께 돼지의 3대 호흡기 질병의 하나이다. 이 질병의 특징적인 병변은 비갑개의 위축이며 그 정도에 따라 비곡, 안면이상, 비출혈 등으로 나타난다. 치사율은 낮고 이환율은 높으며 발육의 지연이나 사료효율이 저하됨으로 양돈에 있어서 피해가 크다^{2,7,10-13,18-20}.

위축성 비염은 1830년에 중부 유럽에서 발생이 인정된 후 수입돈이 늘어남에 따라 각국에서 발생하고 있다. 우리나라에서는 1959년에 처음 발생이 보고되었으며 도축돈의 40%가 비갑개골의 위축이 인정되고 있다. 비오염돈군에 이 원인체가 침입하는 것은 보균돈의 도입에 의하며, 모돈은 그 자돈에게 감염원이 되고 감염된 자돈은 다른 돼지에 감염원이 되어 수평감염에 의한 감염이 확대된다. 독소생산성 *Pasturella multocida*의 존재가 위축성 비염의 발병과 밀접한 관계가 있다^{21,24}. 실험적으로도 이 균의 독소를 비경구적

Table 4. Minimal inhibitory concentration (MIC) of antibiotics against *B. bronchiseptica*

Antibiotic	Range (µg/ml)	No. of isolates with MIC (µg/ml)				
		32	64	128	256	>512
Amikacin	64 to 256	0	10	27	12	0
Antibiotic	Range (µg/ml)	No. of isolates with MIC (µg/ml)				
		8	16	32	64	>128
Ciprofloxacin	8 to >128	1	5	20	18	5
Antibiotic	Range (µg/ml)	No. of isolates with MIC (µg/ml)				
		4	8	16	32	>64
Chloramphenicol	4 to >64	3	36	7	0	3
Antibiotic	Range (µg/ml)	No. of isolates with MIC (µg/ml)				
		16	32	64	128	>256
Gentamicin	16 to >256	4	18	18	8	1
Antibiotic	Range (µg/ml)	No. of isolates with MIC (µg/ml)				
		32	64	128	256	>512
Kanamycin	32 to >256	1	12	25	11	0
Antibiotic	Range (µg/ml)	No. of isolates with MIC (µg/ml)				
		0.13	0.25	0.50	1.00	>2.00
Tetracycline	0.13 to >2.00	1	6	34	3	5
Antibiotic	Range (µg/ml)	No. of isolates with MIC (µg/ml)				
		16	32	64	128	>256
Tobramycin	16 to >256	3	15	16	13	2

으로 투여에 의하여 3주령의 돼지에 심한 비감개의 위축을 일으킬 수 있었음을 보고하고 있다. 그러나, *P. multocida* 단독으로는 비강내에 정착하지 않으며 비점막의 손상을 일으킬 다른 요인이 있어야 정착·증식하여 독소를 산생하게한다. 이와같이 *P. multocida* (serotype D) 단독으로는 위축성 비염의 기병성을 나타내지 않으나 *B. bronchiseptica*와 혼합 감염됨으로써 이 질병을 현저히 악화시킨다^{21,24}. 비강에서 *B. bronchiseptica*를 검출하는 방법이 정확한 진단법이며, 이 세균이 분리되었다고해서 반드시 위축성비염으로 진단되었다고 진단 할 수는 없다.

통상적으로 이병의 치료 및 예방을 위해서 실시하고 있는 방법으로는 vaccine을 사용하고 있으나 홍보 부족으로 인하여 많은 농가에서 vaccine의 사용을 회피하고 있으며 발병후에는 항균 및 화학요법에 의존하는 실정이나 무분별한 항균제의 남용 및 오용 등으로 인한 내성균의 증가로 인하여 치료에 어려움을 겪고 있는 실정이다.

1% 포도당첨가 MacConkey 한천배지, 혈액배지 및 Smith-Baskerville 배지에 접종한 후 순수배양하고 MicroStation system과 Microscan을 이용하여 *B. bronchiseptica*를 분리 동정한 결과 400두의 돼지 비강에서 49개의 *B. bronchiseptica*가 분리되어 25.0%의 감염율을 나타내었다. 일반적으로 비강에서 *B. bronchiseptica* 분리율은 3개월까지는 90%이상이지만 이후에는 분리율이 저하된다²⁸. 이러한 결과는 실험대상 도축장에 반입되는 5개월령 이상이기 때문에 세균의 분리율이 저하되었으리라 사료된다.

돼지의 비강으로부터 분리한 49개의 *B. bronchiseptica*에 대하여 microtube broth dilution method를 이용하여 항생제 감수성을 Table 1에 의거하여 조사한 결과는 Table 2와 같다. AM (100%), GM (100%), KM (100%), TM (100%), CF (88%)에서는 매우 높은 내성율을 보였으며, CP (6%), TE (0%)에는 내성을 보이지 않았다. Aminoglycosides계열 항생제(AM, GM, KM, TM)에 대하여 *B. bronchiseptica*는 감수성이 전혀 없었으며 nucleic acid의 합성을 억제하여 항균작용을 나타내는 quinolones계열의 항생제(ciprofloxacin)에 대하여도 매우 높은 내성을 나타내었다.

Aminoglycosides에 내성을 나타내는 기전⁵은 첫째, aminoglycoside가 ribosome에 결합하는 작용의 비활성화, 둘째, 세포벽을 통과하는 transport 기전의 비활성화, 셋째, aminoglycoside를 변화시키는 효소의 작용을 들 수 있으나 본 실험만으로는 이러한 기전까지 명확하게 설명할 수 없었다. 그러나, 50S ribosomal subunit

에 결합하여 단백질 합성을 방해하여 항균작용을 갖는 chloramphenicol (CP)에 대해서는 6%의 내성만을 나타내었고, 30S ribosomal subunit에 결합하여 tRNA의 작용을 억제하여 정균작용을 나타내는 tetracycline에 대해서는 전혀 내성을 나타내지 않았다. 이러한 결과는 *B. bronchiseptica*에 의해서 발병되는 위축성 비염의 임상적 치료를 위하여 tetracycline과 chloramphenicol이 우선적으로 선택할 수 있음을 의미한다.

Aminoglycosides 계열의 항생제는 *Micromonospora* spp.에서 유래된 gentamicin, sisomicin, netilmycin과 *Streptomyces* spp.에서 유래된 kanamycin, tobramycin, streptomycin 등으로 대별된다⁴. *B. bronchiseptica*의 항생제 내성유형은 AM-CF-GM-TM, AM-CF-GM-KM-TM, AM-CF-GM-KM-TM-CP 등 3가지 유형이었다. 모든 균주에서 4제 이상의 다제내성을 보였으며, CF-GM-TM-AM-KM 유형이 고빈도(91.8%)의 출현을 보였다. 이러한 결과는 AM, GM, KM, TM이 공히 aminoglycoside계열로서 교차내성이 인정된 결과로 생각된다.

항생제의 최소억제농도는 microtiter plate에 접종된 세균의 성장을 억제하는 항생제의 최소농도이다. 최소억제농도는 항생제의 사용시 효과적인 투여 용량, 투여 기간, 투여 방법을 결정하는 지표가 된다¹. 분리된 *B. bronchiseptica*에 대한 amikacin의 최소억제농도 범위는 64-256 µg/ml, ciprofloxacin은 8->128 µg/ml, chloramphenicol은 4->64 µg/ml, gentamicin은 16->256 µg/ml, kanamycin은 32->256 µg/ml, tobramycin은 16->256 µg/ml, tetracycline은 0.13->2.00 µg/ml이었다. 본 실험 결과와 Kurzynski의 성적¹⁴(ciprofloxacin: 1-4 µg/ml, tetracycline: 4-128 µg/ml)을 비교하면 ciprofloxacin은 매우 높은 MIC농도를 가지고 있었으나, tetracycline은 매우 낮은 MIC농도를 나타내어 반대의 결과를 나타내었다.

최근에 *B. bronchiseptica*에서 ampicillin, tetracycline, sulfonamides, streptomycin에 내성을 나타내는 resistance plasmid를 분리하였고, 이 plasmid는 pLV 1400과 pLV 1401이며 *E. coli* K12에 전달되는 것으로 보고되었다^{8,25,27}. 이러한 결과는 다제내성을 갖는 *B. bronchiseptica*는 내성을 보이지 않는 *B. bronchiseptica*에게 전달할 수 있음을 암시하며 최종적으로는 약제의 선택을 제약할 것이다.

이러한 내성균의 출현은 항생제의 부적절한 사용, 다양한 경로를 통한 각종 항균제에 대한 지속적인 노출이 주요한 원인이기 때문에 무분별한 항생제의 사용규제 방안이 검토되어야 할 것으로 사료된다. 또한,

돼지 사육시 *B. bronchiseptica* 뿐 아니라 다른 세균성 질병의 예방 및 치료에도 많은 어려움이 예상된다. 그러므로, 내성균의 확산을 방지하기 위하여 항생제의 선택시 정확한 검사 및 적절한 용량을 사용하도록 권장하여야 한다.

결 론

위축성 비염의 원인균인 *B. bronchiseptica*를 분리 동정하고 적절한 치료제의 선발을 위해 수종의 항생제에 대한 감수성 검사와 최소억제농도(minimal inhibitory concentration: MIC)를 조사하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다. 400두의 돼지의 비강에서 *B. bronchiseptica*로 확인된 균은 49개의 균이 분리되어 25.0%의 감염율을 나타내었다.

B. bronchiseptica 49개의 균주에 대하여 microtube broth dilution method를 이용하여 항생제 감수성을 조사한 결과는 GM (100%), KM (100%), TM (100%), AM (100%), CF (88%)에서는 고빈도의 내성을 보였으며, CP (6%), TE (0%)에서는 내성을 보이지 않았다.

B. bronchiseptica 내성유형은 AM-CF-GM-TM, AM-CF-GM-KM-TM, AM-CF-GM-KM-TM-CP 등 3유형으로 대부분의 균주에서 4제 이상의 다제내성을 보였으며, CF-GM-TM-AM-KM유형이 고빈도(91.8%)의 출현을 보였다. 또한, ciprofloxacin의 최소억제농도의 범위는 8 → 128 µg/ml이며, gentamicin은 16 → 256 µg/ml, kanamycin은 32 → 256 µg/ml, tobramycin은 16 → 256 µg/ml, chloramphenicol은 4 → 64 µg/ml, amikacin은 64 → 256 µg/ml, tetracycline은 0.13 → 2.00 µg/ml이었다.

참 고 문 헌

1. Atlas RM. Treatment of infectious diseases In: Microorganisms in our world. 1994: 512-513.
2. Bemis DA and Wilson SA. Influence of potential virulence determinants on *Bordetella bronchiseptica*-induced ciliostasis. *Inf and Immunity* 1985; 50: 35.
3. Bemis DA, Carmichael LE, and Appel MFG. Naturally occurring respiratory disease in a kennel caused by *Bordetella bronchiseptica*. *Cornell Vet* 1977; 67: 282.
4. Carter GR, Chengappa MM, Robert AW, William Mlaus G, Rikihisa Yasuko. Introduction of bacteriology and mycology. In: Essentials of veterinary microbiology. 5th ed Williams and Wilkins 1995: 85.
5. Carter GR, Chengappa MM, Robert AW, William Mlaus G, Rikihisa Yasuko. Introduction of bacteriology and mycology. In: Essentials of veterinary microbiology. 5th ed Williams and Wilkins 1995: 86.
6. Daniel MG, et al. An up-to-date review of atrophic rhinitis. *Vet med* 1986; 81: 735.
7. Goodnow RA. Biology of *Bordetella bronchiseptica*. *Microbial Rev* 1980; 44: 722.
8. Graham AC, Abruzzo Gk. Occurrence and characterization of plasmids in field isolates of *Bordetella bronchiseptica*. *Am J Vet Res* 1982; 43(10): 1852-1855.
9. Hannan PC, Windsor HM, Ripley PH. In vitro susceptibilities of recent field isolates of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Mycoplasma hyosynoviae* to valnemulin (Econor), tiamulin and enrofloxacin and the *in vitro* development of resistance to certain antimicrobial agents in *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Res Vet Sci* 1997; 63(2): 157-160.
10. Horichi Y, Nakai T, and Kume K. Effects of *Bordetella bronchiseptica* dermonecrotic toxin on the structure and function of osteoblastic clone MC3-E1 cells. *Infect Immun* 1991; 59:1112.
11. Horiguchi Y, et al. *Bordetella bronchiseptica* demonecrotizing toxin suppress *in vivo* antibody response in mice. *FEMS Microbiol Letters* 1992; 90: 229.
12. Ishikawa H, and Isayama Y. Evidence for sialyl glycoconjugates as receptors for *Bordetella bronchiseptica* on swine nasal mucosa. *Inf and Immunity* 1987; 55: 1607.
13. Kobisch M, and Novotny P. Identification of a 68-kilodalton outer membrane protein as the major protective antigen of *Bordetella bronchiseptica* by using specific-pathogen-free piglets. *Infect Immun* 1990; 58: 352.
14. Kurzynski TA, Boehm DM, Rott-Petri JA, Schell RF, and Akison PE. Antimicrobial susceptibilities of *Bordetella bronchiseptica* species isolated in a multi-center pertussis surveillance project. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 137-140.
15. Lee sw, Way AW, and Osen EG. Purification and subunit heterogeneity of pili of *Bordetella bronchiseptica*. *Inf and Immunity* 1986; 51: 586.
16. Lorian Victor. Disk susceptibility test. In: Antibiotics in laboratory medicine. Williams and Wilkins, Baltimore 1991; 18-19.
17. Lorian Victor. Susceptibility of antimicrobials in liquid media. In: Antibiotics in laboratory medicine. Williams and Wilkins, Baltimore 1991; 61.
18. Magyar T, et al. The pathogenesis of turbinate atrophy in pigs caused by *Bordetella bronchiseptica*. *Vet Microbiol* 1988; 18: 135.
19. Oliveira AS and Gil-Turnes C. Studies on the antigenic relationships of six adherent isolates of *Bor-*

- detella bronchiseptica*. Vet Microbiol 1988; 18: 325.
20. Papasian CJ, et al. *Bordetella bronchiseptica* bronchitis. J Clin Microbiol 1987; 25: 575.
 21. Pijoan C, et al. Bacterial adhesion to mucosal surfaces with special reference to *Pasteurella multocida* isolates from atrophic rhinitis. Can J Vet Res 1990 Apr; 54 Suppl: S16-S21.
 22. Pittman M. Genus *Bordetella*. Bergey's manual of determinative bacteriology. In: Krieg NR and Holt JG (Editors). Williams and Wilkins Baltimore and London 1984: 388-393.
 23. Quinn PJ, Carter ME, Markey B, Carter GR. A systems approach to infectious diseases on a species basis. Culture and Transport Media In: Clinical veterinary microbiology. 1994: 622.
 24. Sakano T, et al. 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 Jan; 59(1): 55-57.
 25. Shimizu M, Kuninori K, Inoue M, Mitsugashi S. Drug resistance and R plasmids in *Bordetella bronchiseptica* isolates from pigs. Microbiol Immunol 1982; 25(8): 773-786.
 26. Smith IM, and Baskerville AJ. A selective medium facilitating the isolation and recognition of *Bordetella bronchiseptica*. Res Vet Sci 1979; 27: 187.
 27. Speakman AJ, Binns SH, Osborn AM, Corkill JE, Kariuki S, Saunders JR, Dawson S, Gaskell RM, Hart CA. Characterization of antibiotic resistance plasmids from *Bordetella bronchiseptica*. J Antimicrob chemother 1997; 40(6): 811-816.
 28. 최원필, 송희중, 김순재, 가축전염병학. 1판. 경북대학교 출판부. 1994: 267-271.