

: 말의 *Rhodococcus equi* 폐렴

>> 1. 머리말

*Rhodococcus equi*는 그람양성 통성세포내기생병원체(Gram positive facultative intracellular pathogen)이며, 3주에서 5개월 사이의 망아지에서 폐렴을 유발하는 가장 강력한 원인이다. 또한 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus)에 감염된 경우와 같이 면역이 억제된 사람에게 심각한 기회 감염을 일으킬 수 있다(1). 대부분의 말 목장에서 다양하게 감염되어있으며, 대부분의 말들에서 항체를 확인할 수 있다. 그러나 임상질환의 발생은 목장에 따라 다르게 나타난다. 어떤 목장은 지방병성(enzootic)으로, 어떤 목장은 산발성(sporadic)으로 발생하며, 대부분의 목장에서는 인식하지 못할 정도로 발생한다.

지방병성으로 발생하는 목장은 진단 및 치료비용, 망아지 폐사율 증가 등으로 큰 피해를 입게 된다. 이런 피해에 더불어, 회복된 망아지는 경주에 출전할 가능성이 낮아지기 때문에 *R. equi*는 장기적으로 말 산업에 악영향을 끼치게 된다(2).

R. equi 감염의 동물유행병학(epizootiology)과 발병기전(pathogenesis)에 대한 연구는 최근 몇 년 사이에 많은 발전을 이루었다. 이러한 발전은 신속한 진단 방법과 효과적인 질병예방전략 개발의 기반이 되고 있다. 최근 국내 말 생산 목장에서 종종 발생을 하고 있어 수의사들은 이 질병의 근절을 위하여 관심을 가질 필요성이 요구된다.

>> 2. 임상증상

망아지에 있어서 *R. equi* 감염의 가장 흔한 임상증상으로는 광범위한 농양을 동반한 만성화농성기관지폐렴(chronic suppurative bronchopneumonia)이다. 폐 감염의 느린 확산과 점진적으로 기능성 폐(functional lung)의 소실에 대한 망아지의 두드러진 보상 능력은 초기 임상적 진단을 어렵게 한다.

초기의 임상증상은 주로 약한 열(mild fever)과 약간의 호흡상승 뿐이며, 운동을 시키거나 핸들링에 의한 스트레스를 받을 때에만 보이는 경향이 있다. 폐렴이 진행됨에 따라 식욕감소, 기면(lethargy), 열, 빈호흡, 노력성 호흡 등의 임상증상을 보인다. 기침과 양측성 비루는 불규칙적으로 발견된다. 감염된 망아지 중 일부는 아급성형(subacute form)으로 발병한다. 아급성형의 경우 폐사체로 발견되기도 하며, 대부분 고열을 동반한 급성호흡곤란을 보인다. 적절한 치료가 이루어져도 아급성형의 예후는 좋지 못하다. *R. equi* 감염에서는 폐 이외의 임상증상도 관찰된다. *R. equi* 폐렴

서 중 필

서울대학교 수의과대학 수의사
hanl1004@snu.ac.kr



채 준 석

서울대학교 수의과대학 교수
jschae@snu.ac.kr



을 보이는 망아지를 부검하였는데, 약 50%에서 장병변을 확인할 수 있었다. 그러나 *R. equi* 폐렴을 보이는 대부분의 망아지는 장질환의 임상증상을 보이지 않았다. 연구에 따르면 4%의 망아지만이 폐렴 없이 장병변을 보였다. 장형(intestinal form) *R. equi* 감염의 특징은 다발성 궤양소장대장염(multifocal ulcerative enterocolitis), 파이어반점(Peyer's patch) 주변의 맹장염(typhlitis), 장간막과 결장 림프절의 육아종성(granulomatous) 혹은 화농성(suppurative) 염증이다. 간혹 단일의 대형 복부염증(주로 장간막 림프절)을 보이기도 하며, 대장 혹은 소장과 유착을 일으키는 원인이 된다.

복부형(abdominal form)과 관련된 임상증상은 열, 우울증(depression), 식욕부진, 체중감소, 산통, 설사 등이 있다. 복수의 단백질 농도 증가 또는 저단백혈증에 의한 위장관계의 림프관 폐쇄는 복수(ascite)를 증가시켜 항아리배(pot-belly, 복부팽만) 체형을 나타내게 한다. 이러한 망아지는 결장의 점막 또는 점막밑층과 장간막림프절의 과도한 육아종성 염증으로 인해 예후가 좋지 않다.

R. equi 폐렴 환마의 약 1/3에서 면역복합체 침착에 의한 다발윤활막염(다발성 활액막염, polysynovitis)이 발생된다(3). 주로 발생하는 부위는 경골뿔발목관절(tibiotarsal joint)과 슬관절(stifle joint)이며, 다른 관절에도 발생할 수 있다. 관절 삼출(diffusion)은 다양한 정도로 나타나며, 대부분의 경우 파행은 보이지 않고 약간의 경직된 보행(stiff gait)만을 보인다. 윤활액의 세포학적 검사(cytologic examination)상 비감염성 단핵백혈구증가증(non-septic mononuclear pleocytosis)을 확인할 수 있고, 윤활액의 세포배양은 음성을 타나낸다. 윤활막의 조직학적검사상 림프형질세포성 활액막염(lymphoplasmacytic synovitis)이 확인된다(7). 병증을 앓고 있는 망아지 3마리의 활액막을 형광표지된 항마 면역글로불린(fluoresceinlabeled anti-equine IgG)으로 염색해본 결과 면역글로불린(immunoglobulin)의 침착이 확인되었다. 비감염성 관절삼출과 *R. equi* 폐렴을 보이는 망아지의 윤활액에서는 류마디스 인자들(Rheumatoid factors, 즉 항체가 면역글로불린의 자가 혹은 이종유래의 Fc 부분을 직접적으로 방해하는 것) 역시 발견된다.

관절삼출은 항생제 치료에 의한 원발감염이 치료됨에 따라 자연적으로 해소되기 때문에 병발 관절에 대한 국소적인 치료는 지시되지 않는다. 3주에서 6개월 령의 망아지에서 비감염성 다발성 활액막염은 *R. equi* 감염이 크게 의심되며, 추가적인 조사를 할 필요성이 있다. 면역복합체의 침착은 포도막염(uveitis), 빈혈, 저혈소판증(thrombocytopenia) 등을 유발시키기도 한다.

폐 또는 장관의 세균확산(bacterial spread)에 의한 감염성 관절염과 골수염이 발생할 수 있다. 또한 폐나 다른 부위의 감염원을 동반하지 않는 감염성 관절염, 골수염이 발생할 수도 있다. 감염성

관절염 환축에서 발생하는 파행은 면역매개성 다발성 활액막염과 구분된다. 감염성 관절염의 경우 보다 심한 파행을 보이게 된다.

구분이 애매한 경우, 윤활액의 세포학적 검사 및 세균배양을 통한 감별을 해야 한다. 왜냐하면 감염성 관절염, 골수염의 경우 전신적인 항생제 치료와 함께 공격적인 국소적 치료가 꼭 필요하기 때문이다. 척추골수염(vertebral osteomyelitis) 또는 추간판척추염(diskospondylitis)의 발생으로 척수가 압박되는 예도 보고되어 있다.

드물게 폐 외 임상증상으로는 전체안구염(panophthalmitis), 후낭고름집(guttural pouch empyema), 부비동염(sinusitis), 심장막염(pericarditis), 신장염(nephritis), 간과 신장의 농양(hepatic and renal abscessation), 궤양성 림프관염(ulcerative lymphangitis), 연조직염(cellulitis), 피부밑 농양(subcutaneous abscess) 등이 있다. 성마에서 *R. equi* 감염은 드물고, 산발적으로 발생하는 경우가 간혹 있다. 원인모를 면역결핍을 가진 성마에서 *R. equi* 폐혈증과 폐농양이 발생한 예가 있으며, 불임증 말과 유산태아에서 균분리가 된 예도 있다(4).

>> 3. 병인론

R. equi 는 통성 세포내 병원체로 시험관내의 감염성은 단핵구큰포식세포 계통에(monocyte-macrophage lineage) 한정된다. *R. equi* 의 세포내 잔류 능력 및 파괴시키는 능력과 폐포대식세포(alveolar macrophage)가 발병기전의 기초를 이루는 것으로 보인다.

병원체의 세포내 잔류는 포식소체-용해소체 융합(phagosome-lysosome fusion) 결손과 관련되어 있으며, 대식세포에 의한 *R. equi* 포식작용은 기능성순간산소과소비(functional respiratory burst)와 관련이 없다. 상주대식세포(resident macrophage)와 달리, 인터페론감마(IFN- γ , interferon- γ)에 감작된 마우스 대식세포는 활성산소(ROI, reactive oxygen)와 활성질소(RNI, reactive nitrogen) 중간물을 모두 생산한다.

이 두 물질은 합쳐져서 *R. equi*를 효과적으로 사멸시킬 수 있는 과산화아질산염(peroxinitrite)를 형성한다. 또한 각각의 물질도 충분히 *R. equi*를 사멸시킬 수 있다. 시험관내에서 *R. equi*와 마우스 대식세포가 효과적으로 결합하기 위해서는 보체가 필요하고, 이 결합은 백혈구 보체 수용체 3형(leukocyte complement receptor type 3; CR3, CD11b/CD18)에 의해 매개된다.

대식세포 내로 들어온 미생물은 순간산소과소비(oxidative burst) 과정에 의한 독성반응을 회피할 수 있다. 특이항체에 의한 *R. equi*의 옵소닌화(opsonization)는 포식소체-용해소체 융합을 증가시켜 대식세포의 병원체 사멸 능력을 크게 향상시킨다. 대식세포와 달리 호중구(neutrophil)는

완전한 살균능력을 가지며, 특이옵소닌화항체(specific opsonizing antibody)에 의해 *R. equi* 사멸 기능이 증대된다.

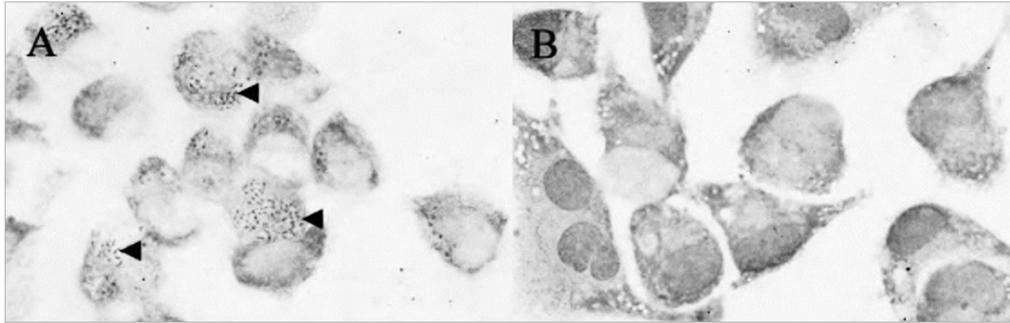


Fig 1. 대식세포 내에서 *R. equi*의 생존과 복제능력에 대한 대형 플라스미드의 역할. 마우스 복강 대식세포에 플라스미드를 가지며 VapA 발현하는 103+계통과 플라스미드를 가지지 않는 103- 계통을 각각 감염시켰다(세균:대식세포 = 5:1) 48시간 후 관찰에서 103+ 계통으로 감염시킨 그룹은 심한 세포내 감염을 보인 반면(A, 화살표), 103-로 감염시킨 그룹은 세포내 감염이 거의 없었다(B). (Infect Immun 1999;67:3548-3557).

망아지에서 *R. equi*에 의한 질병 발생은 숙주 요소(host factor)와 미생물 요소(microbial factor)에 의해 결정된다. 병독성 플라스미드(virulence plasmid)가 발견되기 전까지 *R. equi*의 병독성 기전에 대한 지식은 확실치가 않았다(4).

자연계에 있는 *R. equi*와 달리 폐렴에 이환된 망아지에서 분리한 *R. equi*는 병독성과 관련된 단백질들(virulence-associated proteins, VapA, VapC-VapH)을 인코딩(encoding) 하는 80~90 kb의 정형적인 플라스미드를 가지고 있었다(4). VapA는 세균 표면에 발현하며, 온도에 따라 발현이 조절된다. 주로 34~41°C에서 발현하며, VapC, D, E 역시 같은 온도에서 발현한다.

플라스미드가 제거된 *R. equi*는 복제능력과 대식세포내 생존능력을 잃는다(Fig. 1)(5). 플라스미드가 제거된 *R. equi*를 망아지의 기관지내로 접종해본 결과 폐렴을 유발하지 못했으며, 2주안에 모두 제거되었다.

이를 통해 플라스미드가 *R. equi*의 병독성에 핵심적인 부분임일 확인할 수 있었다(Fig. 2)(5-6). 야생형 수준의 VapA 발현이 가능하도록 재조합된 플라스미드를 가진 *R. equi* 역시 복제능력과 대식세포내 생존 능력이 없었다(5). 결국 병독성을 가지기 위해서는 모든 종류의 Vap가 필요한 것으로 생각된다. 아직 각각의 Vap가 가진 기능은 밝혀져 있지 않다.

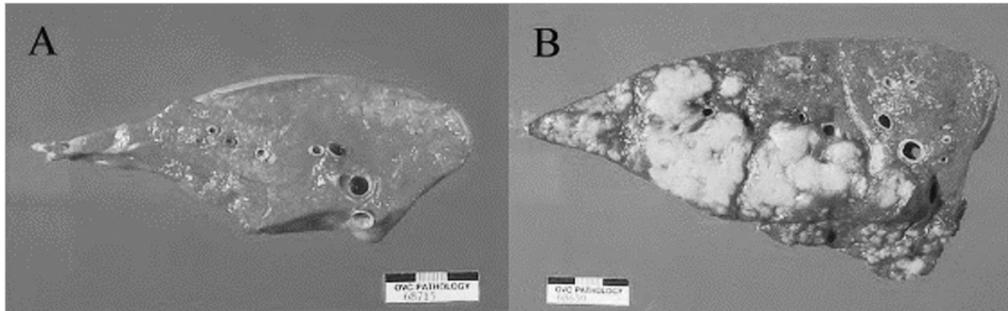


Fig 2. 기관지내로 103+과 103- 계통을 감염시킨 망아지의 병리학적 병변. (A) *R. equi* 103-로 감염시킨 망아지의 전복측(cranioventral) 폐엽 종단면(14일후): 특이병변없음. (B) *R. equi* 103+로 감염시킨 망아지의 전복측(cranioventral) 폐엽 종단면(14일후): 폐의 경화된 부분에 다발결절이 보임. (Vet Microbiol 1997;56:301-312).

세포벽에 있는 마이콜산함유 당지질(cell wall mycolic acid-containing glycolipids) 또한 *R. equi*의 병독성에 기여한다. 긴 탄소 고리의 미콜산을 가진 균주가 보다 병독성이 크다. 기타 의심되는 병독성 인자에는 캡슐다당류(capsular polysaccharide), 콜레스테롤 산화효소(cholesterol oxidase), 콜린 인산화효소(choline phosphohydrolase), 포스포리파아제 C 세포외효소(phospholipase C exoenzyme) 등이 있다. 그러나 캡슐과 세포외효소는 비병독성 균주에서도 생산되기 때문에 병독성에 대한 기능은 의문시 된다.

»» 4. 역학

*R. equi*는 토양균이며, 단순영양요구성(simple growth requirements) 세균이다. 오염된 풀 섭취를 통해 장관으로 유입될 수 있으나, 3개월령 이하 망아지의 장관에서만 증식이 가능하다(7). 망아지의 장관에서 분변 1그램당 105 집락형성단위(CFU, colony forming unit)까지 증식할 수 있다. 따라서 *R. equi*에 감염된 망아지의 분변은 핵심적인 전파 요인으로 작용하게 된다. 적당한 환경(여름의 고온 환경)에서 *R. equi*는 2주 이내에 10,000배로 늘어날 수 있기 때문에, 1g의 오염된 토양은 수백만의 병원체를 가지게 된다. 병독성 *R. equi*를 포함한 먼지를 흡입하는 것이 폐렴 감염의 주요 경로이다. *R. equi* 섭취도 병원체 유입의 주요한 경로이기는 하지만, 상당한 양의 반복적 노출이 없이는 폐렴을 유발하지 않는다. 많은 양의 병원체에 반복적으로 노출되면 혈행감염(hematogenous infection)을 통해 폐렴이 유발될 수도 있다. 모든 말 목장이 *R. equi*에 노출되어 있지만 임상질환의 발생 정도는 농장마다 차이가 있다. 이것은 각 목장의 환경과 관리의 차이, *R.*

*equi*의 병독성 차이에서 기인한다. 목장 환경에 존재하는 총 *R. equi*의 숫자가 같더라도, 토착형으로 발생하는 목장에서 병독성 *R. equi*에 보다 심각하게 감염된다. 일본에서 이루어진 한 연구에 따르면, 번식 목장의 토양 샘플 대부분에서 *R. equi*가 102-105 CFU로 발견되었고, 대부분의 *R. equi*는 플라스미드를 가지지 않는 비병독성 병원체였다. 80-90 kb의 플라스미드를 가지는 병독성 *R. equi*는 총 31개 목장 중 24개소에서 발견되었으며, 이들 목장에서 병독성 *R. equi*가 차지하는 비율은 총 *R. equi*의 1.7~23.3%로 나타났다(8).

» 5. 면역억제 사람에서의 *R. equi* 분리

후천성면역결핍증후군(AIDS)에 의한 면역결핍 또는 기타 다른 원인에 의한 면역결핍을 가진 사람에서 분리한 39건의 *R. equi*를 분석한 결과, 오직 8건만이 80-90 kb의 플라스미드를 지니고 있었으며, 8건의 경우 마우스 접종에서 병독성을 보였다(9). 이 결과는 면역결핍 사람 환자의 기회감염이 마우스-병독성(mouse-virulent) 균주와 비병독성 *R. equi* 균주 모두에 의해 이루어짐을 뜻한다. 따라서 면역억제 환자에서의 *R. equi* 감염 병인론은 항상 병독성 *R. equi*가 발견되는 망아지의 경우와 차이를 보인다. 최근 면역결핍 환자에서 분리된 19건의 *R. equi*의 특성 분석을 통해 *R. equi*의 새로운 범주를 정의하였다.

AIDS 환자에서 분리된 *R. equi*는 다음의 두 가지 그룹으로 구분된다. 첫 번째는 병독성(마우스를 치사시키기 위해 106개의 세균이 필요)을 지니며, VapA를 인코딩하는 80~90kb의 플라스미드를 가지는 그룹이며, 두 번째는, 중간병독성(intermediate virulence, 마우스를 치사시키기 위해 107개의 세균이 필요)을 가지며, 총 플라스미드 중 25%는 20-kDa의 VapB를 인코딩하는 구분되는 큰 플라스미드를 가지는 그룹이다. AIDS가 아닌 면역결핍 환자에서 분리된 *R. equi*는 대부분 비병독성(마우스를 치사시키기 위해 108개 이상의 세균이 필요)이며, Vap와 같은 항원을 발현하지 않았다. 다른 연구에 따르면 일본의 공원 115곳과 운동장 49곳에서 채취한 토양샘플의 73.5%에서 *R. equi*가 발견(10-105 CFU/1g)되었다. 발견된 1294개의 *R. equi* 모두 VapA나 VapB의 발현이 없었으며, 이는 인간의 주변환경이 병독성 *R. equi* 감염의 원인이 아님을 말해준다(10). 반면, 돼지의 상악골하림프절(submaxillary lymph node)에서 발견된 *R. equi*는 대부분 VapB를 발현하고, 마우스에서 중간병독성을 보였다. 이것은 돼지 또는 돼지 주변 환경이 인간의 *R. equi* 기회 감염의 원인일 수 있음을 보여준다(11). 지금까지 망아지에서 중간병독성의 *R. equi* 감염은 찾아볼 수 없었으며, 실험적으로 기관지내 투여를 통해 폐렴을 일으키기 위해서는 VapA 균주보다 월등히 많은 양의 세균이 필요했다.

>> 6. 면역

항체매개성면역

망아지의 *R. equi* 폐렴에 대한 면역은 항체와 세포매개성 요소들에 의해 결정된다. 하지만 아직까지 정확한 기전은 밝혀져 있지 않다. 망아지의 *R. equi* 폐렴 발생 시기는 모체이항항체가 소실되는 시기와 연관이 있을 것으로 생각된다. 항체의 방어력에 대한 가장 강력한 증거는 *R. equi* 고면역(HI, hyperimmune)혈장 이식을 통한 부분적인 방어력 형성이다. HI 혈장 이식을 통한 면역형성 기전은 확실히 밝혀져 있지 않다. 면역형성에 영향을 끼칠 가능성이 있는 물질에는 섬유결합소(fibronectin), 도우체성분(complement component), 콜렉틴(collectin), 시토카인(cytokine), 급성병기단백질(acute phase protein) 등이 있다. HI 혈장에 있는 특이 항체에 의한 *R. equi*의 옵소닌화(opsonization)는 폐포대식세포에 의한 탐식 및 살균 능력을 향상시킨다. HI 혈장의 방어능력을 평가하는 모든 연구에서 공여동물(donor)은 전세포백신(whole cell vaccine) 또는 다양한 수용성 항원혼합물(mixture of several soluble antigen)로 면역을 형성시켰다. 따라서 항체가 특정 항원에 어떻게 작용하는지는 확인할 수 없다.

최근 Vap(병독성 관련 단백질) 특이 항체에 의한 면역형성 연구가 많이 이루어졌다. 연구에 따르면, VapA에 대한 단클론성항체(monoclonal antibody)와, 부분정제된 VapA(partially purified VapA)로 면역을 형성시킨 말의 혈청은 옵소닌화 능력을 갖는다(12). 게다가 부분정제된 VapA로 면역을 형성시킨 말의 정제된 면역글로불린(purified immunoglobulin)은 마우스에서 병독성 *R. equi*에 대한 방어력을 형성시켰다. 또 다른 연구에서는 재조합 VapA와 VapC(recombinant VapA and VapC)로 면역을 형성시킨 말의 정제된 면역글로불린을 혈관주사한 후, *R. equi*로 실험 감염을 시켜보았는데, 폐렴 발생의 정도가 줄어드는 것이 확인되었다. 이 실험에서의 방어력 형성 정도는 상업적 HI 혈장을 이용했을 때와 비슷했다.

또한 임신한 말에 면역을 형성시켜 망아지에게 항체를 전달하려는 시도도 있었다. 면역이 형성된 암말은 분만 후 초우에서 다량의 항체가 검출되었지만 망아지의 방어력 형성에는 큰 역할을 하지 못했다.

세포매개성면역

*R. equi*의 통성세포내 잔류 특성 때문에 세포매개성 면역 기전이 병원체 방어에 가장 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 세포매개성 면역 기전에 대한 대부분의 정보는 마우스에서 얻은 것이다. 도우체성분 C5(complement component C5), 포식세포(phagocytic cell), 자연살상세포(NK cell)

가 결핍된 마우스도 폐의 병독성 *R. equi*를 제거할 수 있다. 그러나 기능성 T 림프구(functional T lymphocyte)는 폐의 *R. equi* 제거를 위해 꼭 필요하다. 가슴샘없는생쥐(athymic nude mouse)는 기능성 T 림프구가 없지만 폐의 플라스미드가 없는 *R. equi*를 제거하는 능력이 있다. 플라스미드가 없는 비병독성 *R. equi*의 제거는 기능성 T 림프구가 아닌 선천성 방어기전에 의한 것으로 생각된다.

T 림프구에 의한 병원체 제거 기전은 시토카인 분비(decretion of cytokines)와 직접적 세포독성(direct cytotoxicity)이다. CD4+Th(helper cell, 도움세포)와 CD8+Th(killer cell, 살해세포) 모두 방어 기능이 있지만 CD4+T세포가 폐포내 병원체 제거에 보다 결정적인 역할을 한다. 마우스의 CD4+Th는 Th1과 Th2로 나뉜다. Th1은 주로 IFN- γ 를 생산하고, 대식세포 활성화와 세포매개성 면역형성 기능이 있다.

Th2는 주로 IL-4, IL-5, IL-10을 주로 생산하고, 체액성 면역형성(humoral immunity) 기능이 있다. 마우스 연구에 따르면 Th1 반응은 폐의 병원체를 제거하는데 충분하지만, Th2반응은 그 능력이 부족하다. 마우스에서 발견된 것들이 망아지에서도 동일하게 적용되는지는 아직 밝혀지지 않았다. 사람에서 사람면역결핍바이러스와 *R. equi* 폐렴의 상관관계는 망아지에서 면역저하와 *R. equi* 감염의 상관관계를 고려해보게 한다. 최근 병독성 *R. equi*와 비병독성 *R. equi*에 감염된 망아지의 시토카인 반응에 대한 연구가 진행되었다. 병독성 *R. equi*에 감염된 망아지에서 기관지림프절 CD4+T세포(bronchial lymph node CD4+T cell)의 IFN- γ mRNA 발현이 현저히 낮았다(13). 또한 병독성 *R. equi*에 감염된 망아지의 폐에서는 Th1 반응을 억제시키는 IL-10의 발현만이 확인되었다(13). 따라서 병독성 *R. equi*는 감염과정에서 망아지의 면역을 억제시키는 기능이 있는 것으로 생각된다.

»» 7. 진단

*R. equi*에 의한 하부호흡기 감염과 다른 원인에 의한 하부호흡기 감염의 감별은 쉽지 않다. 특히 *R. equi* 감염 병력이 없는 목장의 경우 더욱 감별하기가 어렵다.

전체혈구계산(CBC, complete blood count), 섬유소원농도측정(measurement fibrinogen concentration), 방사선(radiograph), 혈청학(serology) 등 다양한 진단방법을 통해 *R. equi* 폐렴을 감별할 수 있다. 그러나 확정진단을 위해서는 기관기관지 흡인물(TBA, tracheobronchial aspirate)의 혈청학적 검사와 세균배양, 그리고 중합효소연쇄반응(PCR, polymerase chain reaction)검사가 필요하다.

1) 임상검사실 검사

고섬유소원혈증(hyperfibrinogenemia)은 *R. equi* 폐렴 감염 망아지에서 가장 일관된 실험실 결과이다. 단핵구(monocytosis) 증가를 동반하거나 동반하지 않는 호중구성 백혈구증다증(neutrophilic leukocytosis) 역시 흔히 발견된다. 어떤 실험에서는 생존 망아지와 폐사 망아지의 혈중 섬유소원 농도와 백혈구수가 상당한 차이를 보인 반면(14), 다른 실험에서는 두 그룹 사이에 큰 차이를 보이지 않았다. 폐농양이 있는 40마리의 망아지에서, TBA를 통해 *R. equi*가 분리된 그룹이 다른 원인체가 분리된 그룹 보다 혈중 섬유소원 농도와 백혈구 수치가 높은 양상을 보였다(15). 그러나 두 그룹간의 결과가 서로 중복되기 때문에 이 실험방법만을 개별 동물의 진단과 예후 판단에 적용하기는 곤란하다. 따라서 다음에 나오는 다른 검사방법들과 병행하는 것이 필요하다.

2) 영상기법

흉부 방사선촬영(thoracic radiography)은 폐렴의 정도와 치료반응 평가에 유용하다. 불분명한 국소적 경화(ill-defined regional consolidation)에 의한 두드러진 폐포 양상(prominent alveolar pattern)이 가장 흔하게 관찰된다(Fig. 3)(14).

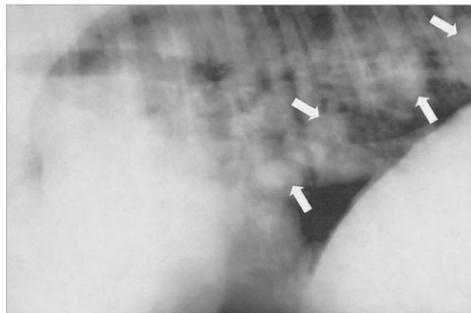


Fig 3. *R. equi* 폐렴에 감염된 망아지의 흉부방사선, 불분명한 국소적 경화와 폐포 양상이 보임(화살표). (J Am Vet Med Assoc 1985;186:593-599).

경화된 부분은 불연속적 결절(discrete nodule)로 보이며, 강(cavitary)은 화농으로 채워져 있다. 한 연구에 따르면 폐사한 망아지에서 보다 심한 방사선 소견들을 보인다고 한다. 그러나 폐사하지 않은 망아지에서도 심각한 방사선 소견을 보이는 경우가 많기 때문에 방사선 소견을 예후 판단과 안락사 결정을 위한 기준으로 삼는 것은 부적당하다(14). 4개월령 이하의 망아지에서 결절성 폐병변(nodular lung lesion)과 림프절병증(lymphadenopathy)의 관찰은 *R. equi* 감염의 확률이 때

우 높다. 그러나 4개월령 이상의 망아지에서는 *Streptococcus zooepidemicus* 감염도 함께 고려하여야 한다(15). 초음파검사는 폐병변이 가장자리에 위치할 때에는 효과적이지만, 공기로 차있는 폐의 특성상 그 기능이 방사선 촬영에 비해 제한적이다. 그러나 초음파 검사는 방사선 검사에 비해 장비가 저렴하고, 사용이 간단해서 임상수의사들에게 매우 유용하다. 보통 7.5 또는 5.0 MHz 변환기(transducer)와 부채꼴스캐너(sector scanner)를 사용하지만, 산과검사용 초음파 기기의 적용도 가능하다.

3) 혈청학

R. equi 감염의 혈청학적 진단방법 개발을 위한 많은 노력이 있었다. 가장 흔히 사용되는 방법은 면역확산반응(AGID, agar gel immunodiffusion)과 효소면역측정법(ELISA, enzyme linked immunosorbent assay)이다. 대부분 목장에 상재하는 *R. equi* 때문에 많은 망아지가 질병 없이 항체를 가지고 있어서 혈청학적 진단을 어렵게 한다. 또한 모체이항항체는 ELISA 검사에 반응하여 결과 해석을 어렵게 한다. 최근 100마리의 폐렴 망아지를 대상으로 AGID와 ELISA의 정확성을 분석한(TBA 배양 결과와 비교) 결과에 따르면, 두 검사방법 모두 낮은 특이도와 민감도를 보였다. 따라서 혈청학적 검사 결과만을 이용한 진단은 과진단(overdiagnosis)과 초기질병 진단 실패의 원인이 될 수 있다. 혈청학적 검사는 개별 환축의 진단보다는 목장 단위의 검사 방법으로 적당할 것이다.

4) 세포학적 검사, 배양과 중합효소연쇄반응(PCR)

R. equi 폐렴 확정진단의 유일한 방법은 TBA의 세포학적 검사와 함께 세균배양 또는 PCR을 실시하는 것이다. 한 연구에 따르면, 부검(necropsy)시 양성으로 진단된 11두의 망아지중 7두만이 TBA 배양에서 양성을 보였고, 방사선 소견을 보이던 89두의 망아지중 57두만이 TBA 배양에서 양성이었다(16). 그러나 다른 연구들에 의하면 TBA 배양 결과와 부검 후 실시한 균분리 결과가 상당히 일치하는 양상을 보였다. 이를 통해 TBA 배양이 *R. equi* 폐렴 진단에 효과적인 방법임을 알 수 있다. TBA의 진단적 가치를 판단하기 위해서는 보다 많은 사례 연구가 있어야 할 것이다. 오염된 먼지 흡입을 통해 임상질환 없는 망아지의 기관에도 *R. equi*가 존재할 수 있다. *R. equi* 폐렴이 지방 병성으로 발생하는 목장에 대한 TBA 배양에서 216두의 망아지 중 77두가 양성반응을 보였지만 임상증상을 나타내는 경우는 없었다. 따라서 TBA 배양 결과는 혈청학적 검사, 신체검사, 실험실검사와 함께 해석해야 한다. 최근 진행된 VapA 유전자 염기서열을 이용한 PCR 증폭 연구에 따르면, PCR 방법은 다른 어떤 검사 방법보다 높은 민감도를 보였다. 그러나 높은 민감도 때문에 거짓양성(false positive)이 나올 가능성 또한 크다. 기관에 존재하는 매우 소량의 병원체는 질병발생과는 상

관이 적지만, PCR 에는 반응하여 거짓양성을 유발할 수 있다. PCR 증폭은 효과적이지만 항생제 감수성 검사가 불가능하기 때문에 세균배양을 완전히 대체할 수는 없다.

비강분비물 또는 분변(nasal or fecal swabs) 배양은 *R. equi* 감염 진단에 의미가 없다. 정상 말의 분변에서도 *R. equi*가 분리되며, *R. equi* 폐렴 병력이 없는 목장의 분변에서 발견되기도 한다(17). *R. equi* 감염 망아지는 폐렴증상이 발전됨에 따라 분변으로 배출되는 양이 늘어나기 때문에 1주일 간격의 분변 검사는 질병의 조기 진단에 도움이 된다(17). 그러나 분변내 총 세균수는 농장 또는 개체마다 큰 차이를 보이기 때문에 단일 검사로 질병을 진단하는 것은 불가능하다(17). 또한 분변 배양 음성이 *R. equi* 비감염을 의미하지는 않는다. 한 연구에 따르면 *R. equi* 폐렴이 있는 망아지 30두 중 5두만이 분변 배양 양성을 보였다. 세포배양에서와 같이 비강분비물 또는 분변의 PCR 증폭은 *R. equi* 폐렴 진단에 의미가 없다.

>> 8. 치료

시험관내에서는 다양한 항생제의 적용이 가능하지만, *R. equi*의 세포내 잔류와 두꺼운 건락성 물질(thick caseous material)로 구성된 육아종성 병변 형성 때문에 생체에서의 항생제 사용은 제한적이다. 일례로, 17두의 망아지를 항생제 감수성 검사에서 반응을 보인 페니실린(penicillin)과 젠타마이신(gentamicin) 합제로 치료하였는데, 17두 모두 폐사했다. 추천되는 항생제는 에리스로마이신(erythromycin)과 리팜핀(rifampin) 합제이다. 이 합제의 발견으로 망아지의 폐사율을 크게 낮출 수 있었다(16). 각각의 약물은 정균작용(bacteriostatic)을 가지지만 *R. equi*을 매우 효과적으로 제거한다. 두 약물의 합제는 상승작용이 있으며, 각각의 약물에 대한 내성을 줄여준다. 에리스로마이신은 지용성이기 때문에 건락성 물질에 잘 침투해 들어간다. 리팜핀은 포식세포에 2배 농도로 존재하며, 효과적으로 세포내 세균을 제거한다. 에리스로마이신은 과립구와 폐포대식세포 내에 10~20배의 농도로 존재하며, 높은 세포내 농도에도 불구하고 세포내 살균 능력은 세포외에서와 비슷하다. 이것은 에리스로마이신이 주로 용해소체 내에 분포하여 세균과 만날 기회가 적기 때문이다. 또한 융합된 포식소체-용해소체 내의 산도(acidity)가 에리스로마이신의 효능을 떨어뜨리기 때문이다.

리팜핀의 추천 용량(dosage)은 5 mg/kg q 12 h 또는 10 mg/kg q 24 h PO 이며, 에리스로마이신의 추천 용량은 25 mg/kg q 6-8 h PO 이다. 만약 이 두 약물에 저항하는 병원체가 분리된다면 제3의 항생제가 필요하다. 리팜핀, 에리스로마이신과 아미노글라이코시드계(aminoglycoside) 항생제(예, gentamicin, amikacin)의 병용은 길항작용을 나타내기 때문에 금기시 된다. 약 4~9주간의 치료 기간중 치료반응을 평가하기 위해 임상증상, 혈장 섬유소원 농도, 방사선, 초음파가 주로 이

용된다. 대부분 망아지는 에리스로마이신에 대한 부작용은 없지만, 간혹 연변을 보이는 개체도 있다. 이런 현상은 보통 자연적으로 치료되기 때문에 항생제 치료를 중단할 필요는 없다. 그러나 심각한 설사로 진행되는 경우도 있기 때문에 감시(monitoring)가 필요하다. 고온 환경에서는 고체온증(hyperthermia), 빈호흡(tachypnea) 등 특이반응(idiosyncratic reaction)이 발생할 수도 있다. 특이반응을 보이는 망아지는 해열제(antipyretic drug)를 투여하고, 저온 환경으로 이동시켜주면 대개 회복된다. 에리스로마이신 투여중인 망아지의 모마에서 *Clostridium difficile* 소장대장염(enterocolitis)이 때때로 관찰된다. 모마의 분식행동(coprophagic behavior)으로 인해 망아지의 분변으로 배출된 에리스로마이신이 모마의 장내미생물총(intestinal flora)을 교란시켜 소장대장염을 일으키게 되는 것이다. 리팜핀과 에리스로마이신에 반응하지 않는 *R. equi* 감염의 경우 새로운 항생제가 필요하지만, 병원체의 특성상 항생제 선택폭이 좁기 때문에 문제가 된다.

1) 대체항생제

고용량의 (30 mg/kg q 8-12 h) 트리메토프림-설파메톡사졸(TMS, trimethoprim-sulfonamide)은 *R. equi* 폐렴 초기에 사용이 가능하다. 그러나 TMS는 건락성 물질에서 활성도가 떨어지고, 세포내 잔류 병원체에 대한 살균 능력이 낮기 때문에 폐농양이 진행된 보다 심각한 *R. equi* 폐렴에는 효과적이지 못하다. 클로람페니콜(chloramphenicol) 역시 이용 가능한 항생제이나 국내에서는 생산 금지약품이다. 추천 용량은 50 mg/kg q 6 h PO 이며, 포식세포 내에서 2배의 농도를 가진다. 그러나 *R. equi*에 대한 낮은 민감성(70%)과, 사람에게 대한 위험성(human health risk) 때문에 사용이 제한적이다. 인의에서 사용중인 차세대 마크로라이드계(macrolide) 항생제인 azithromycin과 clarithromycin 역시 망아지의 *R. equi* 감염 치료에 적용이 가능할 것으로 생각된다. 이 약물들은 에리스로마이신 보다 화학적으로 안정하며, 높은 생체이용율(bioavailability)을 가진다. 또한 포식세포 및 조직에서 높은 농도를 이룬다.

인의에서 azithromycin과 clarithromycin은 에리스로마이신에 비해 월등히 낮은 부작용을 보였다. 이러한 장점과 *R. equi* 감염 치료를 위한 새로운 항생제 필요성 때문에 두 마크로라이드계 항생제는 관심의 대상이 되고 있다. 최근 2~4개월령 망아지에 대한 두 항생제의 약동학(pharmacokinetics)과 말 병원체에 대한 시험관내 최소억제농도(MIC, minimal inhibitory concentration) 파악을 위한 연구가 진행되었다. 연구 결과 망아지의 *R. equi* 감염 치료를 위해서는 azithromycin (10 mg/kg q 24 h PO) 또는 clarithromycin(7.5 mg/kg q 12 h PO) 이 적합한 것으로 밝혀졌다. 일반적인 임상 적용을 위해서 추가적인 연구가 필요하다. 다른 항생제들의 효과가 완전히 밝혀지기 전까지는, 리팜핀과 에리스로마이신 합제가 최우선 치료방법이다.

>> 9. 예후

리팜핀과 에리스로마이신 합제를 발견하기 전 *R. equi* 폐렴의 폐사율은 80%에 달했으나 합제의 사용으로 폐사율은 크게 감소하였다. 한 연구보고서에 따르면, 57마리의 *R. equi* 폐렴 망아지를 이 합제로 치료한 결과 7마리만이 폐사하였다(폐사율 12%)(16). *R. equi* 감염과 향후 운동능력의 상관관계는 아직까지 밝혀지지 않았다. 최근 리팜핀과 에리스로마이신 합제로 치료받은 *R. equi* 폐렴 망아지 115두의 기록에 의하면 생존율은 72%였으며, 치료시작 시점에 호흡곤란(respiratory distress)과 심한 방사선학적 이상소견을 보이는 경우 폐사하는 경우가 많았다(2). *R. equi* 폐렴 병력이 없는 망아지의 65%가 적어도 한번 이상 경주에 출주한 반면, *R. equi* 폐렴에서 회복한 망아지는 54%가 출주하였다. 출주율에는 약간의 차이가 있었으나 경주 성적에는 유의적인 차이가 없었다(2).

>> 10. 지방병성 *R. equi* 감염 목장의 관리

지방병성으로 발생하는 목장의 *R. equi* 감염 관리 성공 여부는 감염기회를 줄이는 것, 조기진단과 치료, 수동면역형성에 의해 좌우된다(18).

1) 감염 기회 줄이기

R. equi 폐렴 발생과 관련된 목장의 관리(management)와 환경(environment) 요인에 대한 집중적인 연구가 이루어진 적은 없지만, 목장을 지속적으로 사용하면 점차 감염이 발생하는 것으로 보인다. 지방병성 발생을 보이는 목장은 번식마의 장기사용, 모마와 망아지의 과밀사육, 고온의 여름 환경, 모래땅, 과도한 먼지 발생 등의 특징을 보인다. 먼지 발생이 쉽고, 분변에 오염된 패덕(paddock)에 망아지를 과밀사육하면 *R. equi*에 노출될 가능성이 매우 커진다. 따라서 망아지의 *R. equi* 감염을 예방하기 위해서는 적절한 환기, 먼지 발생 차단, 적정 사육밀도 등 환경 관리가 중요하다. 폐렴 망아지는 분변으로 많은 *R. equi*를 배출해서 환경을 오염시키기 때문에 반드시 격리 사육이 필요하다. 목초지를 순환해서 사용하면 목초지 파괴에 따른 먼지 발생을 줄일 수 있다. 모래나 진흙으로 구성된 방목지는 초지 조성을 통해 먼지 발생을 줄일 수 있다. 이때 관개시설을 설치하면 초지조성과 먼지 발생 방지에 도움이 된다. 방목지와 패덕의 분변은 주기적으로 제거해 주어야 한다. 여름에 말들은 주로 물이 있는 곳이나 그늘 주변에 모이는 경향이 있기 때문에 주변 목초지가 파괴되고, 분변 오염된 먼지 발생이 증가하여 *R. equi*의 전파 가능성이 높아진다. 한 목초지에 방목하는 개체수를 줄여주면 목초지 파괴를 줄일 수 있고, *R. equi*의 전파 가능성도 줄어든다. 망아지를

초지 조성된 방목지에 방목하면 병원체 흡인으로 인한 감염을 줄일 수 있다. 또한 오염된 풀을 통해 적은 수의 *R. equi*를 경구적으로 섭취하면 망아지의 면역형성에 도움이 된다.

2) 조기진단

대개 *R. equi* 폐렴은 상당히 진행된 상태에서 발견되기 때문에 치료가 힘들다. 심지어 심하게 감염된 망아지도 정상적인 행동을 보이는 경우가 많다. 질병의 조기 발견과 격리 및 적절한 치료는 망아지의 폐사율을 줄이고 병독성 병원체의 확산을 막는데 핵심적이다. 또한 치료에 소요되는 비용도 상당히 절감할 수 있다. 질병의 조기진단 방법으로는 주2회 폐청진, 섬유소원 농도측정, AGID를 이용한 혈청학적 검사, 폐 초음파 등이 있다. 그러나 이 방법들의 유용성에 대한 평가는 아직까지 이루어지지 않았다. 최근 월1회 WBC 측정, 섬유소원 농도측정 방법과 격월의 AGID를 통한 혈청학적 검사 방법의 비교 연구가 진행되었다. 165 마리의 망아지를 전체 번식기간동안 관찰하였고, 확정진단은 TBA 배양을 이용했다. 결과에 따르면 WBC 측정 방법이 섬유소원 농도 측정에 비해 민감도와 특이도가 높았다. 백혈구수 14,000 cell/ μ l 이상의 망아지는 추가검사 또는 치료가 필요하고, 백혈구수 13,000~14,000 cell/ μ l 사이의 망아지는 백혈구증가증이 해소될 때까지 매주 재검사가 필요하다. AGID를 통한 혈청학적 검사는 민감도(76.2%)와 특이도(50.5%)가 낮아 조기진단에 유용하지 못했다.

3) 수동면역화

수동면역 형성을 위해 항 *R. equi* HI 혈장(anti-*R. equi* HI plasma)이 주로 이용되는데, 그 효능은 각 연구마다 다르게 나타난다. 어떤 연구에서는 매우 효과적인 방어력을 형성한 반면(19), 다른 연구에서는 대조군과 큰 차이가 없었다(20). 이것은 각 연구에 쓰인 HI 혈장의 효능성 차이에서 기인하는 것으로 보인다. HI 혈장은 말에 *R. equi* 항원을 접종하여 생산하는데, 그 방법이 유사하기는 하지만 완벽히 일치하지는 않는다. 북미 대부분의 말 목장은 *R. equi* 폐렴 예방을 시판되는 HI 혈장 접종에 의존한다. 미국농무부 허가를 받은 2개 회사에서 HI 혈장을 생산하여 판매하고 있으나, 아직까지 그 효능에 대한 자세한 연구가 진행된 적은 없었다.

Lake Immunogenics Inc.(Ontario, NY 14519. HI 혈장 판매회사)의 HI 혈장 효능 평가를 위해 지방병성 발생이 있는 목장의 더러브렛 망아지 165마리에 대한 실험이 진행되었다. 망아지를 2개의 그룹으로 나누고, 한 그룹에만 950 ml 용량의 HI 혈장을 생후 1~10일 사이와 생후 30~50일 사이에 2회 정맥주입 하였다. 하부 호흡기 증상을 보이는 모든 망아지는 TBA 배양을 시행하였다. HI 혈장 주입 그룹(19.1%에서 발생)이 대조군(30%에서 발생)에 비해 낮은 *R. equi* 폐렴 발생률을 보였다. HI 혈장 주입 망아지에서 *R. equi* 폐렴을 보인 경우는 모두 2번째 주입 전에 발생하였고,

평균 발생일은 생후 36일 이었다. 따라서 생후 25일경에 2번째 주입을 하는 것이 보다 효과적인 방법일 것으로 생각된다. Veterinary Dynamics Inc.(Templeton, CA 93465. HI 혈장 판매회사)의 HI 혈장 효능 평가에는 다른 방법이 사용되었다. 3주령의 조랑말 14마리를 두 그룹으로 나누고, 한 그룹에만 950 ml 용량의 HI 혈장을 혈관주입 하였다. 혈관주입 24시간 후 14마리 망아지의 기관지에 고농도의 병독성 *R. equi*를 접종하고, 2주 후에 부검하여 폐병변과 폐내 *R. equi* 수를 확인 하였다. HI 혈장 주입 그룹이 대조군에 비해 약한 폐병변과 적은 *R. equi* 수를 보였다.

두 실험 결과를 통해 시판되는 2가지 항 *R. equi* HI 혈장이 망아지의 *R. equi* 폐렴 발생 억제와 증상완화에 효과가 있음을 알 수 있다. 그러나 실험 방법의 차이로 인해 두 HI 혈장의 효능은 상호 비교가 불가능 하다. 이들 항 *R. equi* HI 혈장은 높은 항 VapA 항체(anti-VapA antibody)를 가진다. 다른 항원에 작용하는 항체들의 기능도 배제할 수는 없지만, 방어력 형성에 가장 큰 역할을 하는 것은 항 VapA 항체이다. 이들 실험에서 또 하나 주목해야 할 것은 HI 혈장이 완벽한 방어력을 나타내지 못한다는 것이다. 지방병성 발생을 보이는 목장의 최적 관리를 위해서는 HI 혈장 주입과 더불어 감염기회 줄이기, 조기진단과 치료 등이 병행되어야 한다.

상업적으로 판매되는 항 *R. equi* HI 혈장을 구하기 어려울 때에는 농장에서 직접 만드는 방법도 있다. 건강한 말에 병독성 *R. equi*의 부유물 10ml(약 109 세포를 지님)을 2주 간격으로 3회 반복 접종(피내접종)한 후 35~56일 사이에 ELISA OD값 0.6~1.3사이의 혈장을 얻는 것이다(21). 얻어진 혈장은 -80℃에서 보관하고(21), 망아지에 주입시에는 37℃의 수조에서 녹여 사용한다. 이때 무엇보다 중요한 것은 모든 과정이 무균적으로 진행되어야 한다. 번식목장의 암말이나 다른 말들(면역형성이 안된 말)로부터 얻은 혈장을 망아지에 주입하는 방법도 있다.

그러나 이 방법은 효능이 확정되지 않아서 추천되지 않는다. 또한 임신한 말에 백신을 접종해서 망아지에게 항체가 전달되도록 하는 방법도 시도 되었다. 백신을 접종한 암말의 초유에서는 다량의 항체가 검출되었지만 망아지의 방어력 형성에는 도움이 되지 못했다. HI 혈장 주입 시기와 최소유효량(minimal effective dose)에 대한 보다 많은 연구가 필요하다. *R. equi* 감염 전에 HI 혈장을 주입하는 것이 중요하지만, 너무 어린 연령에 주입하면 항체수준이 낮게 형성되는 부작용이 있을 수 있다. 낮은 수준의 항체는 *R. equi* 방어가 어렵기 때문에 여전히 망아지는 *R. equi*에 대한 감수성을 가지게 된다. 따라서 높은 이환률(morbidity)을 보이는 목장은 1ℓ 의 HI 혈장을 생후 1주 내와 생후 25일경에 2회 혈관 주입하는 것이 추천된다. 또한 온도가 높아짐에 따라 망아지의 *R. equi* 감염률도 증가하기 때문에 더운 계절이 시작될 때 HI 혈장을 1회 주입하는 것도 추천된다. 이 두 방법은 참고사항일 뿐이며, HI 혈장 최적 주입 시기는 목장의 위치, 과거 병력, 망아지의 임상증상 다발시기 등 다양한 요소를 고려하여 결정하여야 한다. 

참 고 자 료

1. Harvey RL, Sunstrum JC. *Rhodococcus equi* infection in patients with and without human immunodeficiency virus infection, *Rev Infect Dis* 1991;13:139-145.
2. Ainsworth DM, Eicker SW, Yeagar AE, et al. Associations between physical examination, laboratory, and radiographic findings and outcome and subsequent racing performance of foals with *Rhodococcus equi* infection: 115 cases (1984-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:510-515.
3. Madison JB, Scarratt WK. Immune-mediated polysynovitis in four foals. *J Am Vet Med Assoc* 1988;192:1581-1584.
4. Takai S, Sekizaki T, Ozawa T, et al. Association between a large plasmid and 15- to 17-kilodalton antigens in virulent *Rhodococcus equi*. *Infect Immun* 1991;59:4056-4060.
5. Giguere S, Hondalus MK, Yager JA, et al. Role of the 85-kilobase plasmid and plasmid-encoded virulence-associated protein A in intracellular survival and virulence of *Rhodococcus equi*. *Infect Immun* 1999;67:3548-3557.
6. Wada R, Kamada M, Anzai T, et al. Pathogenicity and virulence of *Rhodococcus equi* in foals following intratracheal challenge. *Vet Microbiol* 1997;56:301-312.
7. Takai S, Ohkura H, Watanabe Y, et al. Quantitative aspects of fecal *Rhodococcus (Corynebacterium) equi* in foals. *J Clin Microbiol* 1986;23:794-796.
8. Takai S, Anzai T, Yamaguchi K, et al. Prevalence of virulence plasmids in environmental isolates of *Rhodococcus equi* from horse-breeding farms in Hokkaido. *J Equine Sci* 1994;5:21-25.
9. Takai S, Sasaki Y, Ikeda T, et al. Virulence of *Rhodococcus equi* isolates from patients with and without AIDS. *J Clin Microbiol* 1994;32:457-460.
10. Takai S, Fukunaga N, Ochiai S, et al. Isolation of virulent and intermediately virulent *Rhodococcus equi* from soil and sand on parks and yards in Japan. *J Vet Med Sci* 1996;58:669-672.
11. Takai S, Fukunaga N, Ochiai S, et al. Identification of intermediately virulent *Rhodococcus equi* isolates from pigs. *J Clin Microbiol* 1996;34:1034-1037.
12. Prescott JF, Nicholson VM, Patterson MC, et al. Use of *Rhodococcus equi* virulence-associated protein for immunization of foals against *R. equi* pneumonia. *Am J Vet Res* 1997;58:356-359.
13. Giguere S, Wilkie BN, Prescott JF. Modulation of cytokine response of pneumonic foals by virulent *Rhodococcus equi*. *Infect Immun* 1999;67:5041-5047.
14. Falcon J, Smith BP, O'Brien TR, et al. Clinical and radiographic findings in *Corynebacterium equi* pneumonia of foals. *J Am Vet Med Assoc* 1985;186:593-599.
15. Lavoie JP, Fiset L, Laverty S. Review of 40 cases of lung abscesses in foals and adult horses. *Equine Vet J* 1994;26:348-352.
16. Hillidge CJ. Use of erythromycin-rifampin combination in treatment of *Rhodococcus equi* pneumonia. *Vet Microbiol* 1987;14:337-342.
17. Takai S, Iimori S, Tsubaki S. Quantitative fecal culture for early diagnosis of *Corynebacterium (Rhodococcus) equi* enteritis in foals. *Can J Vet Res* 1986;50:479-484.
18. Giguere S, Prescott JF. Strategies for the control of *Rhodococcus equi* infections on enzootic farms, in *Proceedings, Am Assoc Equine Pract* 1997;43:65-70.
19. Martens RJ, Martens JG, Fiske RA, et al. *Rhodococcus equi* foal pneumonia: Protective effects of immune plasma in experimentally infected foals. *Equine Vet J* 1989;21:249-255.
20. Higuchi T, Arakawa T, Hashikura S, et al. Effect of prophylactic administration of hyperimmune plasma to prevent *Rhodococcus equi* infection on foals from endemically affected farms. *Zentralbl Veterinarmed [B]* 1999;46:641-648.
21. Takai S, Watanabe Y, Ikeda T, et al. Virulence-associated plasmids in *Rhodococcus equi*. *J Clin Microbiol* 1993;31:1726-1729.