

## 양식 넙치 (*Paralichthys olivaceus*) 에서 분리된 *Edwardsiella tarda*에 대한 항균제 MIC 값 분포

김명석† · 조지영\* · 서정수 · 정승희 · 최혜승 · 박명애

국립수산과학원 병리연구과, \*순천향대학교 해양생명공학과

### Distribution of MIC value of antibiotics against *Edwardsiella tarda* isolated from olive flounder (*Paralichthys olivaceus*)

Myoung Sug Kim†, Ji Young Cho\*, Jung Soo Seo, Sung Hee Jung, Hye Sung Choi and Myoung Ae Park

Pathology Division, National Fisheries Research and Development Institute, Busan 619-902, Korea,

\*Department of Marine biotechnology, Soonchunhyang University, Asan 336-745, Korea

The minimum inhibitory concentration (MIC) of eight antibiotics against *Edwardsiella tarda* 49 strains isolated from olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) was determined by the broth microdilution method. *E. tarda* showed 38.8% and 61.2% resistance to ampicillin and amoxicillin. Both resistance rates of *E. tarda* were 4.1% against ciprofloxacin and norfloxacin. The MIC<sub>50</sub> values of oxytetracycline, amoxicillin and oxolinic acid were 64 µg/ml, 32 µg/ml and 4 µg/ml. The MIC<sub>50</sub> value to ciprofloxacin was 0.25 µg/ml which was lowest among eight antibiotics tested.

*Key words* : *Edwardsiella tarda*, antibiotics, MIC, distribution, resistance

*Edwardsiella tarda*는 그람음성의 장내세균총 세균 (Health, 2001) 으로 넙치 (Natatsugawa, 1983), 뱀장어 (Wakabayashi and Egusa, 1973), 잉어 (Sae-Oui *et al.*, 1981) 등의 어류에서 분리되고 복부팽만, 장기 결절의 증상을 일으키는 (Kuboda *et al.*, 1981) 에드워드병의 원인균으로 보고되었다. 에드워드병은 우리나라 양식 넙치에서 발병하는 대표적인 세균성 질병이고 (조 등, 2007) 질병 예방을 위한 백신 연구가 이루어지고 있지만 (김 등, 2009) 에드워드병이 발생한 양식장에서는 치료를 위해 항균제를 투여하고 있다.

β-lactam 계열의 ampicillin과 amoxicillin, tetracycline

계열의 oxytetracycline과 doxycycline, 그리고 quinolon 계열의 oxolinic acid와 flumequine은 국내 양식장에서 사용되고 있는 항균제이며 (국립수산과학원, 2011) fluoroquinolones 계열의 ciprofloxacin과 norfloxacin은 2009년에 동물에 투여하는 것이 금지되기 전까지 양식 어류의 세균성 질병을 치료하기 위해 사용되었다 (한국동물용의약품판매협회, 2001). 세균성 질병의 치료는 항균제 내성균의 출현 때문에 어려우며 (Aoki and Kitao, 1981) 1980년대 후반부터 국내에서 어류에서 분리된 항균제 내성균에 관해 보고가 있고 (Lee, 1988) 최근에도 항균제 내성률과 다재내성에 관하여 보고되었다 (김 등, 2010).

세균성 질병의 치료를 위한 항균제의 선정은 항균

†Corresponding author : Myoung Sug Kim

Tel : +82-51-720-2481, Fax : +82-51-720-2498

E-mail : fishdoc@korea.kr

제의 감수성 검사 결과 (Kerr, 2005), 분리된 세균의 MIC (minimum inhibitory concentration) 값과 항균제의 약동력학적 시험 결과의 분석을 통해 할 수 있다 (McKinnon and Davis, 2004). 내성균의 출현으로 세균에 대한 항균제 MIC 값의 분포가 변하기 때문에 항균제의 약동력학적 결과의 분석은 최신 자료와 비교를 하여야 하지만 세균의 MIC 값의 분포에 관한 자료는 부족하며 특히, 국내에 최근 10년 이내의 *E. tarda*의 항균제 MIC 값 분포 경향에 관한 자료는 없다.

이번 연구에서는 넙치에서 분리된 *Edwardsiella tarda*에 대한 항균제 MIC 값 분포를 비교하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 실험균주

실험에 사용된 *E. tarda*는 총 49 균주이며 2004년부터 2008년 사이에 제주, 완도, 해남, 울산, 포항, 울진에서 양식된 넙치에서 분리되었다. 분리된 세균은 API 20E kit를 사용하여 *E. tarda*로 동정되었다.

### 항균제

Ampicillin, amoxicillin, oxytetracycline, doxycycline, oxolinic acid, flumequine, ciprofloxacin, norfloxacin (이상 Sigma) 의 8종류의 항균제를 각각 2,560  $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 증류수에 녹이고 0.22  $\mu\text{m}$  syringe filter를 통과

시켜 멸균한 후 사용하였다.

### MIC (minimum inhibitory concentration) 측정

MIC 값은 CLSI (2006a) 의 broth microdilution 법으로 실시하였고 35°C에서 16-20 시간 동안 배양한 후에 세균이 자라지 않은 최저 농도를 MIC 값으로 측정하였으며 대조균주로 *Escherichia coli* ATCC 25922를 사용하였다. 항균제 내성과 감수성의 판정은 CLSI의 기준에 따라 해석하였으며 (CLSI, 2006b) (Table 1) 기준이 없는 oxytetracycline, oxolinic acid와 flumequine은 MIC 분포도 상에서 MIC 값이 높은 쪽을 내성 group으로 하여 각 균주의 내성 형태를 결정하였다 (Kim, 1999). MIC<sub>50</sub> 값과 MIC<sub>90</sub> 값은 Hamilton-Miller (1991) 의 방법에 의해 측정하여 MIC<sub>50</sub> 값은 전체 실험균주 중에서 50% 이상의 증식을 저지하는 최소 농도이며 MIC<sub>90</sub> 값은 90% 이상의 세균의 증식을 저지하는 최소농도로 정하였다.

## 결 과

*E. tarda*에 대한 ampicillin의 MIC 값은 1~256<  $\mu\text{g/ml}$ , amoxicillin의 MIC 값은 4~256<  $\mu\text{g/ml}$ 의 범위 이었고 ampicillin과 amoxicillin에 대한 MIC<sub>50</sub> 값은 16  $\mu\text{g/ml}$ 과 32  $\mu\text{g/ml}$ 이었다 (Table 2). *E. tarda*의 ampicillin에 대한 내성률은 38.8% 이었고 amoxicillin

Table 1. MIC interpretive standards for *E. tarda*

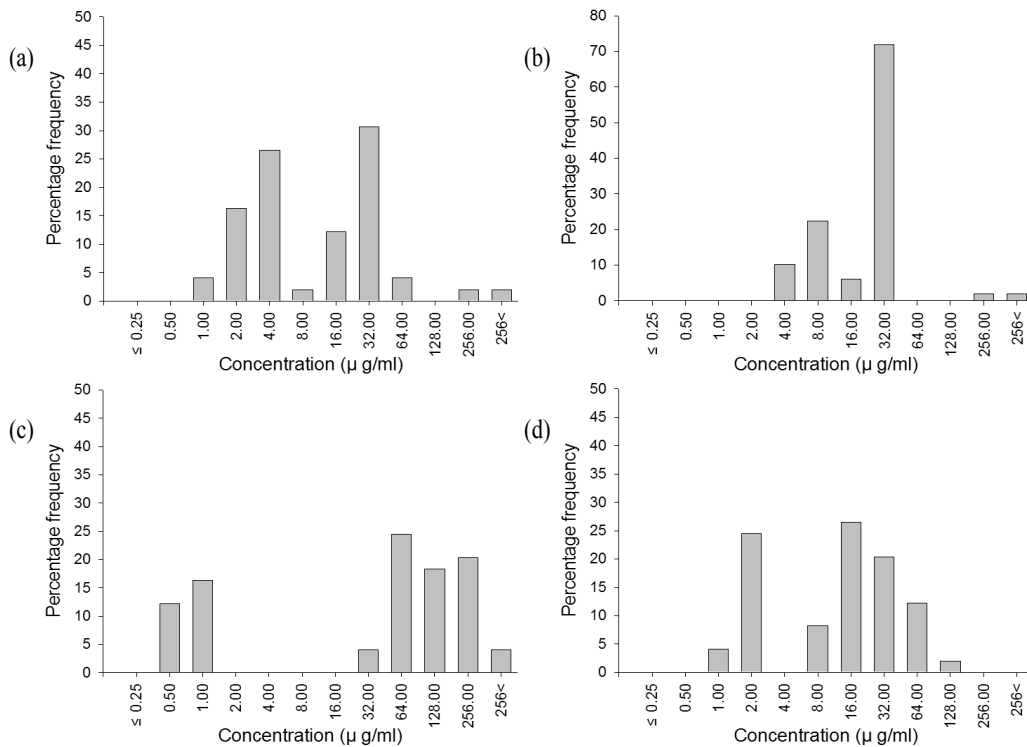
Group	Antimicrobial agent	Breakpoint ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Sensitive	Intermediate	Resistant
$\beta$ -Lactama	Ampicillin	$\leq 8$	16	$\geq 32$
	Amoxicillin	$\leq 8$	16	$\geq 32$
Tetracycline	Doxycycline	$\leq 4$	8	$\geq 16$
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin	$\leq 1$	2	$\geq 4$
	Norfloxacin	$\leq 4$	8	$\geq 16$

Table 2. Expression of results in MIC tests: ranges, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> against 49 isolates of *E. tarda*

	MIC range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
Ampicillin	1~256<	16	32
Amoxicillin	4~256<	32	32
Oxytetracycline	0.5~256<	64	256
Doxycycline	1~128	16	64
Oxolinic acid	$\leq 0.25$ ~256<	4	16
Flumequine	$\leq 0.25$ ~256<	8	16
Ciprofloxacin	$\leq 0.125$ ~64	0.25	0.5
Norfloxacin	$\leq 0.125$ ~128<	0.5	1

에 대한 내성률은 61.2%이었다. 조사된 *E. tarda* 49 균주 중에서 35 균주는 tetracyclin 계열 항생제인 oxytetracycline에 대해 내성을 가지고 있어 내성률은 71.4%이었고 doxycycline에 대하여 31균주인 63.3%가 내성을 가지고 있었다 (Fig. 1c, 1d). Oxytetracycline

과 doxycycline에 대한 MIC<sub>50</sub> 값은 각각 64  $\mu\text{g/ml}$ 과 16  $\mu\text{g/ml}$ 이었다 (Table 2). *E. tarda*에 대한 quinolones 계열 항생제인 oxolinic acid와 flumequine의 MIC 값은 모두  $\leq 0.25$ ~256<  $\mu\text{g/ml}$ 의 범위 이었고 MIC<sub>50</sub> 값은 4  $\mu\text{g/ml}$ 과 8  $\mu\text{g/ml}$ 이었다 (Table 2). Flumequine에 의해 8  $\mu\text{g/ml}$ 에서 성장하지 않는 *E. tarda*가 27균주로 가장 많았다 (Fig. 1e). Fluoroquinolone 계열 항생제인 ciprofloxacin의 MIC 값의 범위는  $\leq 0.125$ ~64  $\mu\text{g/ml}$  이었고 norfloxacin의 MIC 값의 범위는  $\leq 0.125$ ~128<  $\mu\text{g/ml}$ 이었다 (Fig. 1g, 1h). *E. tarda*에 대한 ciprofloxacin의 MIC<sub>50</sub> 값은 0.25  $\mu\text{g/ml}$ 로 조사된 8 종류의 항균제 가운데에서 가장 낮았고 (Table 2) ciprofloxacin과 norfloxacin에 대한 내성을 갖는 *E. tarda*는 49균주 중 각각 2개 균주이며 (Fig. 1g, 1h) 내성률은 4.1%로 조사된 8 종류의 항생제 가운데에서 가장 낮았다.



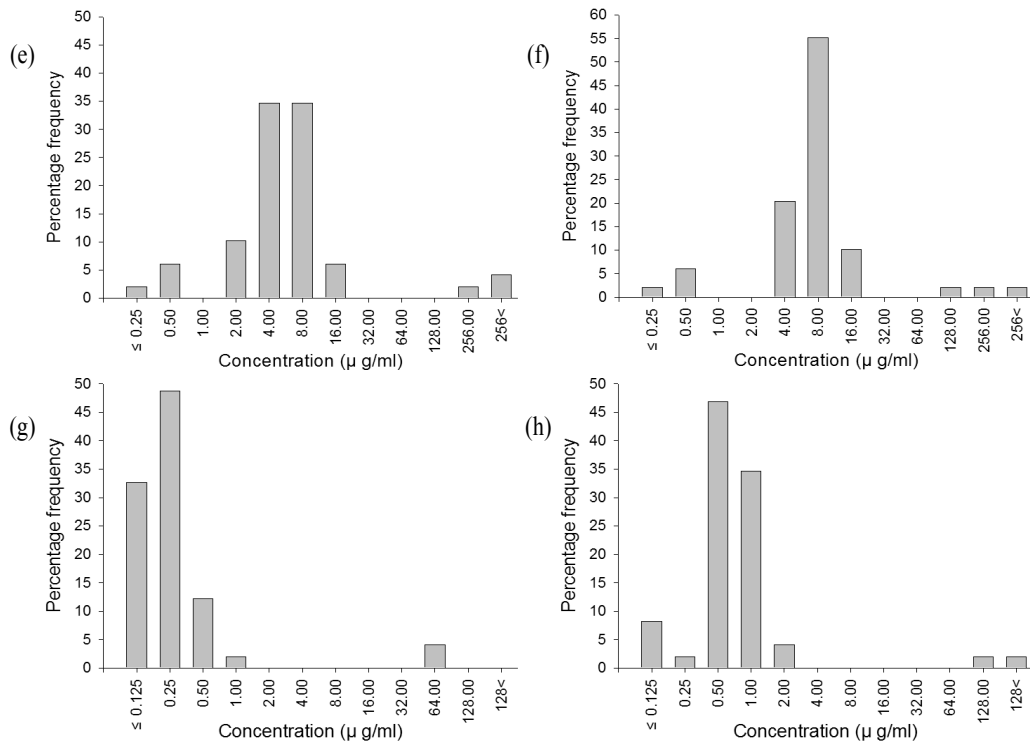


Fig. 1. MIC value distribution of ampicillin (a), amoxicillin (b), oxytetracycline (c), doxycycline (d), oxolinic acid (e), flumequine (f), ciprofloxacin (g) and norfloxacin (h) against *E. tarda* 49 strains isolated from olive flounder.

## 고 찰

국내 양식 어류에서 많이 분리되는 *E. tarda*의 항생제에 대한 MIC 값 분포에 관한 보고는 2000년 이후에는 없어 *E. tarda* 감염에 의한 에드워드병의 치료를 위한 약물 선택이 어려웠다.

이번 연구에서 ampicillin에 대한 *E. tarda*의 내성률은 38.8%, amoxicillin에 대한 내성률은 61.2% 이었다. 이것은 넙치에서 분리된 *E. tarda*의 16개 항균제에 대한 MIC 값에 관한 보고에서 (김, 1999) ampicillin과 amoxicillin에 대한 내성률이 각각 8% 이었던 것에 비해 각각 4.9배와 7.7배가 증가한 것으로 *E. tarda*의 내성률이 증가된 것을 확인 할 수 있었다. 넙치에서 분리된 *E.*

*tarda*의 내성률은 oxytetracycline과 doxycycline에 대한 각각 13%와 21%이었으나 (김, 1999) 이번 연구에서는 71.4%와 63.3%로 내성률이 5.5배와 3.0배 증가 되었다.

Fluoroquinolones 계열의 항생제인 ciprofloxacin과 norfloxacin에 대한 넙치에서 분리된 *E. tarda*의 내성률은 없었고 ciprofloxacin의 MIC 값은  $\leq 0.25 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ , norfloxacin은  $\leq 0.25 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ 으로 보고된 바 있다 (김, 1999). 이번 연구에서는 ciprofloxacin의 MIC 값은  $\leq 0.125 \sim 64 \mu\text{g/ml}$ , norfloxacin의 MIC 값은  $\leq 0.125 \sim 128 < \mu\text{g/ml}$ 이며 ciprofloxacin과 norfloxacin에 대하여 4.1%의 내성률을 나타내어 내성균의 출현이 확인되었다. Ciprofloxacin과 norfloxacin에 대한 *E. tarda* 내성률은 조사된 다른 항생제에 비해서는 낮았지만

영국, 스웨덴, 일본, 미국 및 독일에서 분리된 *E. tarda*, *E. ictaluri*와 *E. hoshinae* 균주의 ciprofloxacin에 대한 MIC 값이 0.03  $\mu\text{g/ml}$  이하이고 norfloxacin에 대한 MIC 값이 0.13  $\mu\text{g/ml}$  이하 (Stock and Wiedemann, 2001) 인 것과 비교하면 높은 수치이다. 국내에서 양식 어류의 세균성 질병 치료를 위하여 ciprofloxacin 과 norfloxacin이 사용되었으나 ciprofloxacin과 norfloxacin은 2009년부터 국내에서 동물에 투여하는 것이 금지 되었기 때문에 향후에 내성률의 변동을 추적하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

에드워드병의 치료를 위해 투여할 항생제의 선정은 항생제 감수성 검사를 통해 감수성 있는 약품을 선정하는 것이 일반적인 방법이며, 약품의 투여방법은 약동학과 약력학의 분석을 통해 설정할 수 있다 (Turnidge and Paterson, 2007). 조사된 *E. tarda* 49균주의 oxolinic acid에 대한 내성률은 6.1%이었지만 MIC<sub>50</sub> 값 (4  $\mu\text{g/ml}$ ) 을 넙치에 경구투여, 복강주사, 약욕법으로 투여한 약동학적 결과와 비교하였을 때 치료효과가 낮을 것으로 생각된다. 정 등 (2009b) 은 국내의 대표적인 양식어류인 넙치에 oxolinic acid를 23°C에서 60 mg/kg의 농도로 경구 투여하였을 때 혈중 최고 농도 (C<sub>max</sub>) 는 3.01  $\mu\text{g/ml}$  이었으며 20 mg/kg의 농도로 복강주사 하였을 때 C<sub>max</sub>는 4.45  $\mu\text{g/ml}$  이었고 50 ppm 농도로 넙치에 1시간 약욕한 후 경우의 C<sub>max</sub>는 0.25

$\mu\text{g/ml}$ 이라고 보고하였다. C<sub>max</sub>/MIC<sub>50</sub>의 비율은 약욕, 경구투여, 복강주사의 순서로 높았지만 복강주사의 경우도 1.1125이었고 (Table 3) 48시간 동안 C<sub>max</sub>/MIC의 비율이 10 이상으로 유지되는 것이 임상 치료와 관련이 있다고 하였기 때문에 (Kashuba *et al.*, 1999) 넙치에 투여된 oxolinic acid의 에드워드병 치료 효과가 낮을 것으로 생각된다. 그러나 혈청 내 약물 농도가 세균 감염부위의 약물 농도를 의미하지는 않고 (MacGowan, 2001) oxolinic acid를 투여한 나일 틸라피아에서 신장과 간 내의 oxolinic acid의 최고 농도는 혈청 보다 높아 (김 등, 1998) 혈청 내의 항생제 농도만으로 단정 지을 수는 없기 때문에 감염 부위에 대한 약동력학적 분석이 필요할 것으로 생각된다.

*E. tarda*는 oxytetracyclin에 대해 내성률은 71.4%이고 MIC<sub>50</sub> 값은 64  $\mu\text{g/ml}$  이었다. Oxytetracycline을 넙치에 근육 주사를 하였을 때 23°C에서 50  $\mu\text{g/kg}$ 을 근육 주사하였을 때 혈중최고 농도 C<sub>max</sub>는 1.13  $\mu\text{g/ml}$  (정 등, 2009a) 이었고 200 mg/kg을 경구투여 하였을 때 C<sub>max</sub>는 0.61  $\mu\text{g/ml}$ , 200 ppm의 농도로 1시간 약욕하였을 때 0.46  $\mu\text{g/ml}$ 으로 보고되었다. C<sub>max</sub>/MIC<sub>50</sub> 비율은 0.0177 (근육주사), 0.0095 (경구투여) 과 0.0072 (약욕) 으로 (Table 3) oxytetracycline의 투여에 의한 에드워드병의 치료효과는 낮을 것으로 생각된다.

C<sub>max</sub>/MIC 비율이 8 이상이 아니면 세균이 다시

Table 3. Pharmacokinetic values of oxytetracycline (OTC) and oxolinic acid (OA) in flounder and activity of OTC and OA against *E. tarda*

Anti-biotics	Water Temp. (°C)	Drug dose	Route	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	C <sub>max</sub> /MIC <sub>50</sub>	AUC/MIC <sub>50</sub>	References
OTC	23	200 mg/kg	oral	0.61	32.97	64	0.0095	0.5152	Jung <i>et al.</i> , 2008
	23	200 ppm	dipping	0.46	19.72	64	0.0072	0.3082	
	23	50 mg/kg	i.m.	1.13	50.45	64	0.0177	0.7883	
OA	23	60 mg/kg	oral	3.01	141.86	4	0.7524	35.4650	Jung <i>et al.</i> , 2009b
	23	20 mg/kg	i.p.	4.45	315.92	4	1.1125	78.9800	
	23	50 ppm	dipping	0.25	21.69	4	0.0625	5.4225	

자라고 (Blaser *et al.*, 1987) AUC (Area under the concentration-time curve) /MIC 비율이 <100 이면 항생제 내성 출현과 관련이 있다고 하였다 (Thomas *et al.*, 1998). 넙치에 oxytetracycline과 oxolinic acid를 투여한 후 조사된 약동학적 지표와 (정 등, 2008; 정 등, 2009a; 정 등, 2009b) 이번 연구의 결과를 비교하였을 때 oxytetracycline의 AUC/MIC<sub>50</sub> 비율이 0.3082 (약육), 0.5152 (경구투여), 0.7883 (근육주사) 이었고 oxolinic acid의 AUC/MIC<sub>50</sub> 비율이 5.4225 (약육), 35.4650 (경구투여), 78.9800 (복강주사) 으로 분석되어 (Table 3) oxytetracycline과 oxolinic acid를 사용하는 것은 넙치에 발생한 에드워드병의 치료효과 없이 *E. tarda*의 내성률을 높이는 결과를 가져올 것이라고 생각된다.

앞으로 에드워드병을 포함하여 양식 어류에 발생하는 세균성 질병의 치료에 효과가 큰 항균제를 선정하기 위해 양식장에서 사용되고 있는 다양한 항균제의 약동력학적 분석과 비브리오팀, 연쇄구균에 대한 항균제의 MIC 값 분포 연구가 필요할 것이라 사료된다.

## 요 약

넙치에서 분리된 *Edwardsiella tarda* 49균주에 대한 8종류 항균제의 최소 억제 농도를 broth dilution 법으로 조사하였다. *E. tarda*는 ampicillin과 amoxicillin에 대해 각각 38.8%와 61.2%의 내성률을 가지고 있었고 ciprofloxacin과 norfloxacin에 대해 4.1%의 내성률을 나타내었다. *E. tarda*에 대한 oxytetracycline의 MIC<sub>50</sub> 값은 64 µg/ml 이었고 amoxicillin의 MIC<sub>50</sub>은 32 µg/ml, oxolinic acid의 MIC<sub>50</sub> 값은 8 µg/ml 이었다. Ciprofloxacin의 MIC<sub>50</sub> 값은 0.25 µg/ml로 조사한 8종류 항균제 중에서 가장 낮았다.

## 감사의 글

이 연구는 국립수산과학원 (수산동물 역학 및 진단연구, RP-2012-AQ-102)의 지원에 의해 수행되었습니다.

## 참고문헌

- Aoki, T. and Kitao, T.: Drug resistant and transferable R plasmid in *Edwardsiella tarda* in fish culture ponds. *Fish. Pathol.*, 15:277-281, 1981.
- Blaser, J., Stone, B.B., Groner, M. and Zinner, S.H.: Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrobial agent and chemotherapy*, 31(7):1054-1060, 1987.
- CLSI: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-Seven edition, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA. 2006a.
- CLSI: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Sixteenth informational supplement M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA. 2006b.
- Hamilton-Miller, J.M.T.: Calculating MIC<sub>50</sub>. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 27:863-875, 1991.
- Kashuba, A.D.M., Nafziger A.N., Drusano G.L. and Bertino J.S.: Optimising aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:

- 623-629, 1999.
- Kerr, J.R.: Antibiotic treatment and susceptibility testing. *Microbiology*. 58: 786-787, 2005.
- Kim, E-h. and Aoki, T.: Drug resistance and broad geographical distribution of identical R plasmid of *Pasteurella piscida* isolated from cultured yellowtail in Japan. *Microbiol. Immunol.*, 37: 103-109, 1993.
- Kubota, S.S., Kaige, N., Miyazaki, T. and Miyashita, T.: Histopathological studies on edwardsiellosis of tilapia-1. Natural infection. *Bulletin of the Faculty of Fisheries, Mie University* 9:155-165, 1981.
- MacGowan, A.P.: Role of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Does the dose matter? *Clinical Infectious Diseases* 33:238-239, 2001.
- McKinnon, P.S. and Davis, S.L.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infection diseases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 23:271-288, 2004.
- Nakatsugawa, T.: *Edwardsiella tarda* isolated from cultured young flounder. *Fish Pathology*, 18:99-101, 1983.
- Sae-Oui, D., Muroga, K. and Nakai, T.: A case of *Edwardsiella tarda* infection in cultured colored carp *Cyprinus carpio*. *Fish Pathology*, 19:197-199, 1984.
- Stock, I. and Wiedemann, B.: Natural antibiotic susceptibilities of *Edwardsiella tarda*, *E. ictaluri*, and *E. hoshinae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(8):2245-2255. 2001.
- Thomas, J.K., Forrest, A., Bhamai, S.M., Hyatt, J.M., Cheng, A., Ballou, C. H. and Schentag, J.J.: Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob. agents chemother.* 42:521-527, 1998.
- Turnidge, J. and Paterson, D.I.: Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. *Clin. Microbiol. Rev.*, 20:391-408, 2007.
- Wakabayashi, H. and Egusa, S.: *Edwardsiella tarda* (*Paracolobacterium anguillimoriferum*) associated with pond-cultured eel diseases. *Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries*, 39: 931-936, 1973.
- 국립수산업과학원 2011 수산용 의약품 제품요약 해설집. p151. 한국, 보성인쇄. 2011.
- 김명석, 김경덕, 김강웅, 박명애, 김진우: 넙치 (*Paralichthys olivaceus*) 에 투여된 *Edwardsiella tarda*와 *Streptococcus iniae*에 대한 혼합백신의 예방효과와 성장에 미치는 영향. *한국어병학회지*, 22(3):327-334, 2009.
- 김명석, 박성우, 허민도, 정현도: 수온과 세균 감염이 나일 틸라피아 (*Oreochromis niloticus*) 의 oxolinic acid 흡수와 배설에 미치는 영향. *한국어병학회지*, 31:677-684, 1998.
- 김은희: 넙치에서 분리된 *Edwardsiella tarda*의 약제내성 전달성 R plasmid. *한국어병학회지*, 12(2): 115-121, 1999.
- 정승희, 최동립, 김진우, 조미라, 서정수, 지보영: Oxytetracycline을 근육 주사한 넙치 (*Paralichthys olivaceus*) 의 약물동태학적 특성. *한국어병학회지*, 22(1):91-95, 2009a.
- 정승희, 최동립, 김진우, 조미라, 서정수, 지보영: Oxytetracycline의 약욕 및 경구투여에 따른 넙치 (*Paralichthys olivaceus*) 체내 약물동태학적 특성. *한국어병학회지*, 21(2):107-117, 2008.
- 정승희, 최동립, 김진우, 조미라, 지보영, 서정수: Oxolinic acid의 경구투여, 주사 및 약욕에 따른 넙치,

*Paralichthys olivaceus* 체내 약물동태학적 특성. 한국어병학회지, 22(2):125-135, 2009b.

조미영, 김명석, 권문경, 지보영, 최혜승, 최동립, 박경현, 이창훈, 김진도, 이주석, 오윤경, 이덕찬, 박신후, 박명애. 2005년부터 2006년 사이 우리나라 양식 넙치, *Paralichthys olivaceus*의 세균성 질병에 대

한 역학조사. 한국어병학회지, 20(1):61-70, 2007.

한국동물용 의약품판매협회. 동물용의약품등 편람. 2001.

---

Manuscript Received : November 5, 2012

Revised : November 26, 2012

Accepted : November 27, 2012