

< Original Article >

서울동물원 야생동물의 임상 검체 내 *Clostridium* 균의 항생제 내성 분석

이하늬^{1,2} · 여용구² · 안상진¹ · 김종택^{1*}
강원대학교 수의과대학¹, 서울동물원²

Analysis of the anti-microbial susceptibility of *Clostridium* isolated on clinical specimens from captive wild animals in Seoul Zoo

Hany Lee^{1,2}, Yong-Gu Yeo², Sangjin Ahn¹, Jong-Taek Kim^{1*}

¹College of Veterinary Medicine, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Korea
²Seoul Zoo, Gwacheon 13829, Korea

(Received 25 March 2020; revised 29 March 2020; accepted 29 March 2020)

Abstract

Clostridial bacteria are zoonotic agents, which cause severe necrotizing enteritis, pseudo-membrane colitis, enterotoxemia to both humans and animals. The objective of this study was to monitor the antibiotic resistance of *Clostridium* isolates on clinical specimens from wild animals in Seoul zoo for 5 years. *Clostridium* isolates were verified by using Vitek2 compact machine. Antibiotic susceptibility was assessed by antibiotic disc diffusion test, which was followed by Kirby-Bauer disc diffusion test method. The frequency of Antimicrobial resistance of *Clostridium* isolate was the greatest in gentamicin (87%), then in order of amikacin (80%). There were 55.6% of *Clostridium* isolates showed multiple drug resistance (MDR). These results showed that a lot of *Clostridial* bacteria from wild animals in Seoul zoo were acquired antibiotic resistance. Because of the wild animal's aggressive manner, it has been hard to collect clinical samples from wild animals in a zoo to exam antibiotic susceptibility. For these reasons, empirical use of antibiotics has been performed in frequently. It may cause to increase the emergence of antibiotic resistance bacteria. In addition, the antibiotic resistance bacteria from zoo animals can be spread to other wild animals which inhabit around the zoo. Therefore, regular monitoring of antibiotic resistance *Clostridial* bacteria is important to protect animals and humans from *Clostridial* diseases.

Key words : Wild animal, Zoo, *Clostridium*, Antibiotic resistance, Antibiotic susceptibility

서 론

Clostridium 균은 인수공통전염병을 유발하며 사람과 동물에게 치명적인 괴사성 장염, 장독혈증, 위막성 대장염 등을 유발하는 균이다. *Clostridium* 균을 치료하기 위해서 감수성이 있는 균에 대해 일반적으로 고농도의 penicillin 계열의 항생제가 사용된다(Jerrold 등, 2008). 또한 tetracyclin, cabapenam (imipenem), met-

ronidazole, vancomycin, chloramphenicol 계열 항생제에도 감수성이 있다고 보고되어 있다(Harvey 등, 2012). *Clostridium* 균의 감염 시 다양한 항생제들이 사용되지만 많은 수의사들은 감염을 치료하는데 정확한 항생제 감수성 검사를 하지 않은 채 오랜 기간 항생제를 경험적으로 사용하여 항생제 내성균의 발생이 증가되었다(Blue와 Wooly, 1977). 특히 최근에는 국내외적으로 methicillin resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin resistance *Staphylococcus aureus* (VRSA), vancomycin resistance *Enterococcus* (VRE), *Salmonella*

*Corresponding author: Jong-Taek Kim, E-mail. kimjt@kangwon.ac.kr
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6388-550X>

typhimurium DT104 등과 같은 강력한 항생제에도 내성을 가진 “수퍼 박테리아”의 출현으로 인해 항생제 내성에 대한 우려가 커지고 있다(Albertini 등, 2002; Ozawa, 2002; FDA, 2003; Esaki 등, 2004). 또한 부적절한 항생제의 사용으로 인해 여러 종류의 항생제에 내성을 가지게 되는 다재 내성균도 발현하게 되었다(Murthy, 2001). 특히 아시아권은 항생제 내성이 다른 지역에 비하여 월등히 높은 지역으로 보고되었으며 그 중에서도 한국의 항생제 내성률은 매우 높은 실정이다. 국내의 penicillin 경구 항생제 내성 연구 결과, 폐렴구균의 77%가 내성을 보였으며 이 수치는 다른 선진국에 비해 5~7 배 높은 편이고 세계에서 가장 높은 수치이다(Song 등, 2000). 광범위하게 퍼지는 항생제 내성은 항생제 치료의 효과를 떨어뜨려 세균성 감염증의 치료 및 예방에 많은 문제점을 일으키고 있다(Casadevall, 1996). 또한 동물에서 사람으로 병원성 및 일반 세균의 내성균 전파 가능성으로 인해 동물의 항생제 내성균 출현에 대한 우려가 높아지고 있다(Phillips 등, 2004). 국내에서 가축이나 반려동물에 대한 항생제 내성에 대한 연구에 비해 야생동물에 대한 연구는 드문 편이며 주로 야생 조류를 대상으로 하여 수행되었다. 국내 조류에서 분리된 병원성 대장균의 항생제 내성률을 분석한 결과 ampicillin과 tetracycline 항생제에서 높은 내성률과 내성유전자가 보고되었다(Sung 등, 2008; Kim 등, 2011). 반면 동물원 내에 전시되는 야생동물에 대한 항생제 내성 연구는 국내에서 거의 이뤄지지 않은 실정이다. 따라서 본 연구에서 *Clostridium* 속 균의 항생제 내성률을 모니터링 하기 위하여 2013년 1월부터 2018년 7월까지 5년 7개월 동안 서울동물원에서 사육중인 야생동물의 위 장관, 간, 폐 등의 조직 시료와 혈액, 뇨 등의 임상 검체를 수집하였다. 수집된 검체에서 *Clostridium* 속 균의 감염 여부와 항생제 감수성 및 내성을 조사하여 동물원 내 *Clostridium* 속 균에 대한 치료방법과 예방대책을 마련하고자 한다.

재료 및 방법

시료 채취

시료는 2013년 1월부터 2018년 7월까지 서울 동물원에서 관리중인 야생동물 중 감염 증상을 보여 세균 감염이 의심되는 개체의 감염 부위 또는 폐사한 개체

의 부검 후, 세균 감염이 의심 되는 병변 부위에 멸균 면봉을 이용한 시료 swab 방법으로 채취되었고 혈액 시료의 경우에는 멸균 주사기로 혈액을 흡인하여 채취하였으며, 뇨 시료는 방광 천자 방법으로 멸균 주사기로 흡인하여 채취되었다. 채취된 시료는 총 176개이고 시료의 종류는 복강, 직장, 뇨, 혈액 등의 부위에서 32가지 시료가 채취되었다(Table 1).

시료가 채취된 동물은 총 47종 174마리이며, 이 중 조류는 검은고니(Black swan, *Cygnus atratus*), 관학(Gray Crowned-crane, *Balearica regulorum*) 등 총 17종 21마리이고 파충류는 구렁이(Korean Rat snake, *Elaphe schrenckii*), 남생이(Reeves' turtle, *Mauremys reevesii*) 등 총 10종 16마리이며 양서류는 금개구리 Seoul pond frog (*Pelophylax chosonicus*), 멕시코도롱뇽(Axolotl, *Ambystoma mexicanum*) 총 2종 5마리이고 포유류는 검

Table 1. The number and types of specimens

Specimens	No.
Abdominal cavity swab	4
Rectal swab	4
Urine	1
Blood	5
Cecum swab	3
Duodenum swab	2
Hind limb necrosis swab	1
Hoof swab	4
Large intestine swab	3
Kidney swab	2
Liver swab	17
Lung swab	35
Mesenteric lymph node swab	1
Pericardial effusion	7
Nasal cavity swab	3
Small intestine swab	16
Trachea	2
Uterus swab	6
Synovial fluid	2
Ear swab	1
Air sac swab	1
Skin abscess swab	38
Lymph node swab	1
Bladder swab	3
Spout swab	1
Nasal discharge	1
Spleen swab	1
Pericardium swab	7
Vertebrae abscess swab	1
Avian body cavity swab	1
Prepuce discharge	1
Thoracic effusion	1
32 types	176 specimens

은꼬리프레리독(Black-tailed Prairie Dog, *Cynomys ludovicianus*), 겐스복(Gemsbok, *Oryx gazella*) 등 총 18종 130마리이다.

세균 배양법

혐기성 균인 *Clostridium* 균의 동정을 위하여 시료를 혈액배지에 도말하고 37°C에서 48시간 동안 H₂와 CO₂가 주입된 GasPak (BBL) 내에서 혐기성 배양을 하였다. 그 후, colony 2~3개를 선발하여 순수 분리하여 배양한 균주를 0.45% 생리식염수에 희석 후, 3.0 McFarland의 농도로 맞추어 Anaerobe and Crynebacterium Identification Card (ANC) (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France)에 주입하여 VITEK 2 Compact 내 주입 후 24시간 배양하여 최종 동정하였다. 여러 세균의 혼합 감염이 있는 경우는 호기성균이 동정된 경우 호기성 배양도 함께하여 타 균주도 함께 분리한 후 항생제 디스크 감수성 검사법을 수행하였다.

항생제 디스크 감수성 검사 방법

항생제 디스크 검사법은 Kirby-Bauer disc diffusion test 방법에 따라 수행되었다. *Clostridium* 균으로 동정된 세균의 colony를 0.9% NaCl에 McFarland 0.5 (1.5×10⁸ CFU (Colony-forming unit)/mL)의 농도로 40 배 희석하였다. 배양된 균을 Muller-Hinton (BBL, USA) 한천배지에 도말하여 항생제 디스크(BBL, USA)를 균 등한 간격으로 놓은 후 37°C, 48시간 동안 혐기적으로 배양하였다. 그 후, 발육 저지대 범위의 크기를 측정하여 항생제 감수성 유무를 결정하였다. 디스크 감수성 검사에 사용된 항생제의 종류는 총 8가지이며, aminoglycoside 계열인 amikacin (AK, 30 µg), strepto-

mycin (S, 10 µg), gentamicin (GM, 10 µg)과 cephalosporin 계열인 cefotaxime (CTX, 30 µg), penicillin 계열인 ampicillin (AMP, 10 µg), quinolone 계열인 ciprofloxacin (CIP, 5 µg), tetracycline 계열인 oxytetracycline (OT, 30 µg), 기타 계열인 clindamycin (DA, 10 µg)이 사용되었다. 항생제 디스크 억제대에 따른 감수성과 내성의 판독 기준은 BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Version 10.2, May 2011)에 따라 판독되었다(BSAC, 2011). 항생제 내성 균주의 비율은 내성을 보인 균주의 수를 전체 *Clostridium* 양성 균주의 수로 나누어서 %로 나타내었다. 다재내성균의 경우 4가지 이상의 항생제에 내성을 보이는 균주로 정의하였다(Bulger와 Sherris, 1968). 다재내성균 균주의 비율은 다재내성균 균주의 수를 전체 *Clostridium* 양성 균주의 개수로 나누어서 %로 나타내었다.

결 과

분리된 *Clostridium* 균주의 항생제 종류별 내성 및 감수성 비율

분리된 *Clostridium* 균주에 대한 8종의 항생제 감수성 검사 결과, CTX 항생제에서 가장 많은 균주(88%)에서 감수성을 보였으며, AMP (86%)의 감수성, OT (37%), CIP (37%), S (25%), DA (24%), AK (7%), GM (1%)의 감수성을 보였다. 항생제의 종류별 내성률은 GM (87%)이 가장 높았으며, 다음으로 AK (80%), S (74%), DA (40%), CIP (34%), OT (31%), AMP (12%), CTX (10%)의 순서로 내성률을 보였다(Fig. 1).

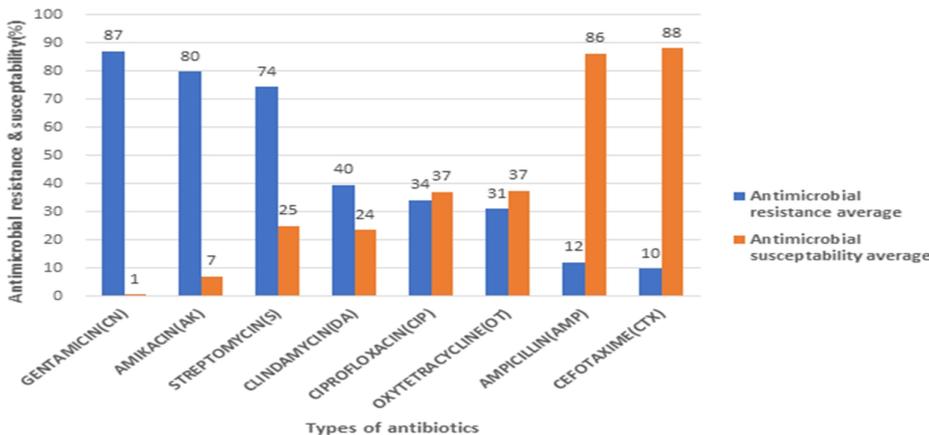


Fig. 1. Average antimicrobial resistance and susceptibility of each antibiotic types of the identified *Clostridium* isolates.

Clostridium species 별 항생제 내성 및 감수성 비율

Clostridium 균주 중에서 8종의 항생제에 대한 평균 내성 비율의 전체 평균은 46%이며 C .paraputrificum 이 57%로 가장 높은 비율을 나타냈으며, C. ramosum 이 56%로 두 번째로 높은 비율을 나타냈다. 이어서 C. beijerinckii/butyricum, C. spp, C. difficile, C. baratii이 각 50%로 세 번째로 높은 비율을 나타냈다. 이어서 C. perfringens (48%), C. sordellii (42%), C. tertium과 C. cadaveris 각 38%, C. sporogenes (25%)의 내성 비율을 보였다(Fig. 2).

분리된 Clostridium 균의 다재내성 비율

4종 이상의 항생제에 내성을 보이는 다재내성균의 경우, 항생제 내성을 가진 36개의 균주 중 20개 (55.6%) 균주가 다재내성을 보였다. 20개의 다재내성 균주 중 5개의 균주 (25%)가 전체 8종의 항생제 중에서 5종 이상의 항생제에 내성을 보였다. Clostridium species 별 다재내성균 비율은 C. perfringens가 27.8%의 비율로 가장 높았으며, 다음으로 C. spp. 에서 11.1%, C. baratii, C. cadaveris, C. difficile, C. ramosum, C. sordellii, C. paraputrificum 이 각 2.8%의 비율을 보였다. C. sporogenes, C. tertium은 0%의 비율로 다재내성을 보이지 않았다(Table 2).

3년간 평균 항생제 내성률 추세 결과

2014년 1월 에서 2016년 12월까지 3년간 분리된 Clostridium 균주의 평균 항생제 내성률은 2014년 31%, 2015년에는 45%, 2016년에는 52%로 점점 증가하고 있는 것을 알 수 있었다(Fig. 3). 분리된 Clostridium

균주의 각 항생제 종류별 내성률은 Fig. 4에 정리되어 있다.

고 찰

Clostridium 균의 감염에서 일반적으로 지시되는 항

Table 2. The number, percentage and patterns of Multiple Drug Resistance (MDR) of Antimicrobial resistance Clostridium species (n=36)

Clostridium species	Patterns	No. of strains	No. of MDR strains (%)
C. perfringens	AK-GM-OF-S	1	10 (27.8%)
	AK-DA-GM-OT	2	
	AK-GM-OT-S	2	
	AK-OTX-GM-S	1	
	AK-CIP-DA-GM-OT-S	1	
	AK-DA-GM-S	1	
	CIP-GM-OT-S	1	
	CIP-DA-GM-S	1	
C. spp	AK-CIP-GM-OT-S	1	4 (11.1%)
	AM-DA-OT-S	1	
	AK-DA-GM-OT-S	1	
	AM-DA-GM-S	1	
C.beijerinckii /butyricum	AK-AM-DA-GM-S	1	1 (2.8%)
C. baratii	AK-GM-OT-S	1	1 (2.8%)
C. cadaveris	AK-CIP-GM-S	1	1 (2.8%)
C. difficile	AK-CTX-DA-GM	1	1 (2.8%)
C. ramosum	AK-CIP-GM-OT-S	1	1 (2.8%)
C. sordellii	AK-DA-GM-S	1	1 (2.8%)
C. sporogenes	-	0	0 (0%)
C. tertium	-	0	0 (0%)
Total			20 (55.6%)

AK: Amikacin, DA: Clindamycin, S: Streptomycin, GM: Gentamicin, CTX: Cefotaxime, CIP: Ciprofloxacin, OT: Oxytetracycline, AMP: Ampicillin.

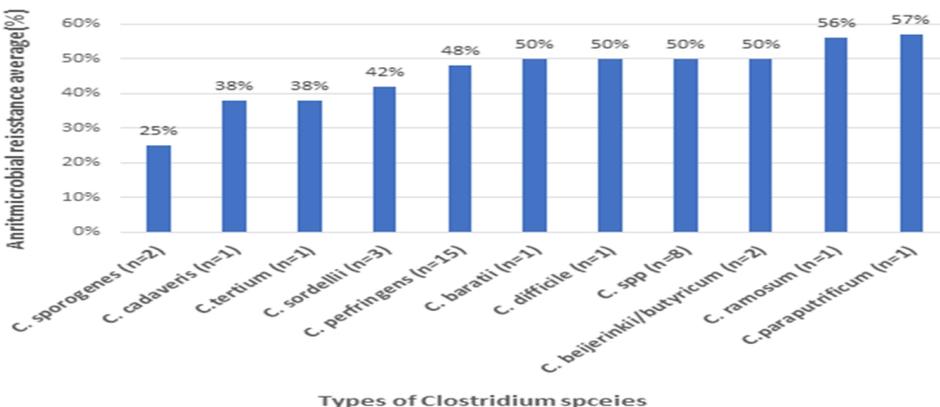


Fig. 2. Antimicrobial resistance average from the identified Clostridium species.

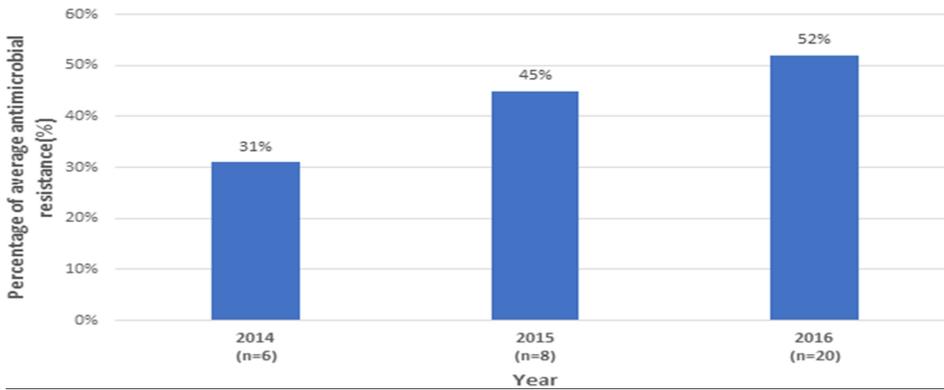


Fig. 3. Annual trends of average antimicrobial resistance of the identified *Clostridium* for 3 years.

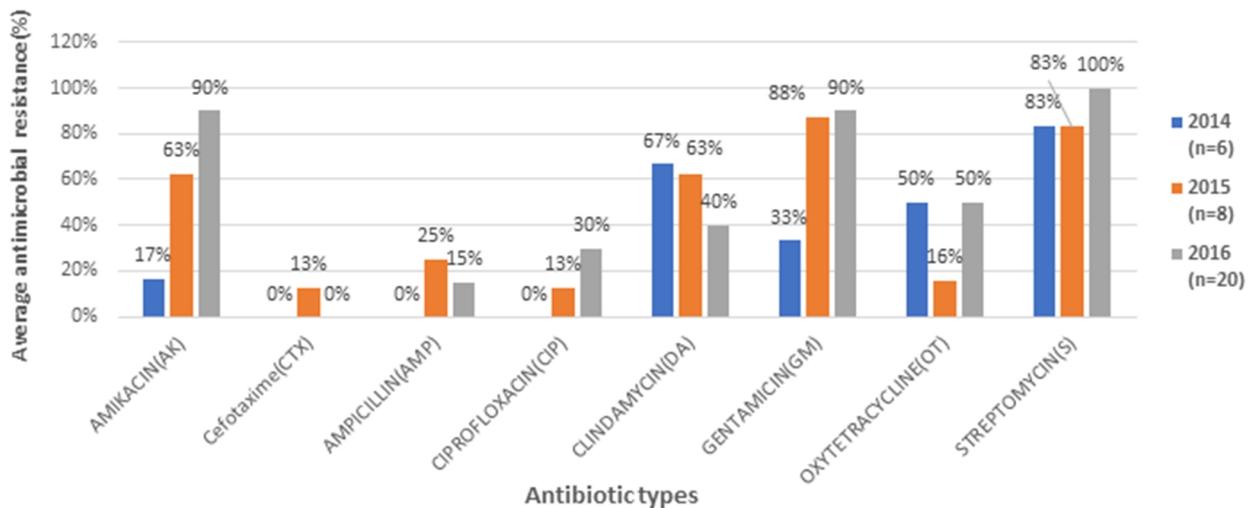


Fig. 4. Annual trends of each antimicrobial resistance of the isolated *Clostridium* for 3 years.

생제는 tetracyclin, penicillin, clindamycin 등이다 (Alexander 등, 1995). 본 연구에서는 CTX 항생제에서 가장 높은 감수성 (88%)을 보였고, 다음으로 AMP (86%)이 두 번째로 높은 감수성을 보였다. *Clostridium* 균에 일반적으로 지시되는 항생제인 DA의 경우 본 연구에서는 24%의 낮은 감수성을 보였고, tetracycline 항생제는 본 연구에서는 누락되었으나 유사 계열인 OT의 경우 37%의 낮은 감수성을 보여 *Clostridium* 균의 치료에 감수성이 낮은 것으로 판명되었다. CTX은 β -lactam 계열 항생제이며, 3세대 cephalosporin 계열이다. 그람 양성 및 그람 음성균에 모두 효과가 있고 페니실린 저항성이 있는 세균에도 효과가 있다(Plumb, 2002). 일반적으로 *Clostridium* 균에 효과가 있다고 알려져 있지 않았으나, 본 연구에서는 가장 높은 감수성을 보였다. AMP 역시 β -lactam 계열 항생제이며, amino-penicillin 계열이고 그람 양성균과 음성균에 모두 효과가 있다. CTX와 유사하게 *Clostridium* 균에 지시

되는 항생제가 아니지만 본 연구에서 두 번째로 높은 감수성을 보였다. 따라서 본 연구에서는 *Clostridium* 감염에서 CTX 과 AMP 항생제의 사용을 추천한다. 항생제 내성률의 경우, 전체 *Clostridium* 균에 대한 평균 내성 비율이 46%이며, 동물원 내에서 *Clostridium* 균에 대한 항생제 내성 연구 결과가 없어 정확하게 비교를 하기는 어렵다. 그러나 국내에서 가축 분변에 오염된 토양에서 분리한 *Clostridium*의 항생제 내성 연구에서 14종의 항생제에 대해 평균 20%의 항생제 내성을 보인 결과에 비해 높은 편이다(Kim 등, 2003). 이는 토양 시료와 생체 시료의 차이가 있지만 동물원에서 분리된 *Clostridium* 균의 항생제 내성률이 국내 가축에서 분리된 *Clostridium* 균의 항생제 내성률보다 높은 편임을 시사한다. 동물원에서는 공격성이 높은 야생동물의 특성상 마취 없이 항생제 감수성 검사를 위한 검체를 채취하기가 다른 반려동물이나 가축보다는 어려운 편이다. 이런 이유로, 항생제 감수성 검사

없이 동물원 동물들에게 경험적으로 항생제를 다량 사용하여 항생제 내성균의 발생을 촉진했을 것으로 추정된다.

항생제 종류별 *Clostridium* 균주의 평균 내성률은 GM이 87%로 가장 높았으며, 다음으로 AK이 80%로 나타났다. GM과 AK 모두 그람 양성균과 그람 음성균에 모두 효과가 있는 광범위 항생제로써 다양한 감염 증상에 경험적으로 사용되어 항생제 내성률이 증가하였을 것으로 판단된다.

4종 이상의 항생제에 내성을 보이는 다재내성은 55.6%의 균주에서 나타났고 *C. perfringens*의 경우 27.8%의 비율로 가장 높은 다재내성 비율을 보였다.

Choi (2006)의 국내의 동물병원에서 항생제 내성 검사 결과 *E. coli* (100%), *Staphylococcus* spp. (93%), *Streptococcus* spp. (100%)의 항생제 다재내성 비율을 보였다. 이와 비교하면 같은 *Clostridium* 균의 다재내성 비율을 비교하지는 않았지만 서울 동물원에서 분리된 *Clostridium* 균의 다재내성 비율(55.6%)은 낮은 편이며 반려동물에서 분리되는 주요 세균의 항생제 다재내성 비율이 동물원내 야생동물의 다재내성 비율보다 높음을 시사한다. 2014년에서 2016년까지 3년간 *Clostridium* 균의 평균 항생제 내성률은 31%, 45%, 52%로 꾸준히 증가하는 양상을 보였다. Park 등(2004)에 따르면 1999년 7월부터 2002년 10월까지 서울의 대학 동물병원에서의 그람 양성, 그람 음성균의 항생제 내성률이 꾸준히 증가했으며, Choi (2006)도 2003년 8월에서부터 2005년 12월 사이에 분리된 세균의 항생제 내성률이 꾸준히 증가하였다고 보고 하였다. 따라서 서울 동물원을 포함하여 국내 동물병원에서의 평균 항생제 내성률이 점차 증가하는 것을 알 수 있으며, 국내 동물 진료에서 항생제의 무분별한 사용에 의한 항생제 내성이 점차 누적되고 있음을 알 수 있다. 3년간 항생제 종류에 따른 내성률 분석의 결과 평균적으로 항생제 내성률이 증가하기는 하였지만 각 항생제의 종류에 따라 내성률이 증가하는 항생제도 있고, 오히려 감소하는 항생제도 있었다. 예를 들면, AK의 경우 항생제 내성률이 17%, 63%, 90%로 증가하였고, AMP는 0%에서 25%로 증가하였다가 15%로 다시 감소하는 양상을 보였다. 이렇게 항생제별로 항생제 내성률의 증가 양상이 다른 이유는 매년 서울 동물원에서 발생하는 주요 증상에 따라 주로 사용되는 항생제의 종류의 변화에 기인한 것으로 추정된다. 본 연구에서는 항생제 내성균의 검출을 위해 항생제 디스크 확산 검사를 사용했지만 디스크 검사는 균 배양 시의 온

도, 배지의 상태, 배양시간에 따라 위 음성, 위 양성 등의 부적절한 검사 결과를 나타낼 수 있다(King 등, 2001). 따라서 보다 정확한 항생제 내성균의 분석을 위해서는 항생제 내성 유전자를 타겟으로 한 PCR 검사와 디스크 확산 검사가 동시에 시행되어야 한다(Jang 등, 2015). 동물원 내 동물들의 항생제 내성을 줄이기 위해서는 먼저 무분별한 항생제 사용을 줄여야 한다. 동물원 내에서는 동물들이 집단 사육되어 세균 감염이 많이 일어나는 편이므로 그 동안 세균 감염이 확진되지 않아도 경험적으로 항생제를 투여하는 경우가 많았다. 그러나 항생제 내성률을 줄이기 위해서는 감염이 뚜렷하게 의심되는 증상이 아닌 경우에는 경험적 항생제 사용을 자제하여야 한다. 또한, 동물의 마취가 가능할 시 검체를 확보하여 항생제 감수성 검사를 최대한 진행할 수 있도록 해야 한다. 항생제 투여를 시작할 경우 뚜렷하게 증상이 호전되어야 항생제 사용을 중단하여 내성균이 생기는 것을 방지해야 할 것이다. 추가적으로, 면역자극제, 보강제(adjuvants), 프로바이오틱스(probiotics) 등으로 동물의 면역력을 증가시키는 치료법을 이용하여 항생제를 대체하여야 할 것이다(Alekshun 등, 2004). 특히 프로바이오틱스 치료는 장내 유익균의 활용으로 동물의 건강을 증진시키고 질병 저항성을 길러서 항생제 사용을 줄일 수 있는 좋은 대안이 되고 있다(Kau 등, 2011). 또한 *Clostridium* 균의 기회감염은 장내 정상 세균총의 교란 시 일어나는 경우가 많으므로 장관 내에서 균의 지나친 증식을 억제하기 위해서 프로바이오틱스를 활용할 수 있다.

무분별한 항생제의 사용으로 발생한 *Clostridium* 내성균들은 동물원 주위의 야생동물로 전파되고 결국 사람으로도 전파될 가능성이 있다. 그러므로 *Clostridium* 균의 감염을 예방하고 내성균의 추가적인 발생을 막기 위해 지속적이고 정기적인 동물원 내 *Clostridium* 속 균의 분포율과 항생제 내성률의 모니터링이 필요하다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Hany Lee, <https://orcid.org/0000-0002-1848-9452>
 Yong-Gu Yeo, <https://orcid.org/0000-0002-5578-2877>
 Sangjin Ahn, <https://orcid.org/0000-0003-2398-2249>
 Jong-Taek Kim, <https://orcid.org/0000-0002-6388-550X>

REFERENCES

- Albertini MT, Benoit C, Berardi L, Berrouane Y, Boisivon A, Cahen P, Cattoen C, Costa Y, Darchis P, Deliere E, Demontrond D, Golliot F, Grise G, Harel A, Koeck JL, Lepennec MP, Malbrunot C, Marcollin M, Maugat S, Nouvellon M, Pangon B. 2002. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLE) in Northern France: a five-year multicentre incidence study. *J Hosp Infect* 52(2): 107-13.
- Alekshun MN, Levy SB. 2004. Targeting virulence to prevent infection: to kill or not to kill? *Drug Discov. Today Ther Strateg* 1: 483-9.
- Alexander CJ, Citron DM, Brazier JS, Goldstein EJ. 1995. Identification and antimicrobial resistance patterns of clinical isolates of *Clostridium clostridioforme*, *Clostridium innocuum* and *Clostridium ramosum* compared with these of clinical isolates of *Clostridium perfringens*. *J Clin Microbiol* 33(12): 3209-15.
- British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC). 2011. Methods for antimicrobial susceptibility testing, Version 10.2, May 2011. BSAC, Birmingham, United Kingdom
- Bulger RJ, Sherris JC. 1968. Decreased incidence of antibiotic resistance among *Staphylococcus aureus*: a study in a university hospital over a 9-year period. *Annals of internal medicine* 69.6: 1099-1108.
- Casadevall A. 1996. Crisis in infectious diseases: time for a new paradigm? *Clin. Infect. Dis.* 23(4): 790-794.
- Choi DY. 2006. Frequency and antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from domestic dogs. Master. Thesis, Cheon-buk National University, Jeonju, Korea.
- Esaki H, Morioka A, Kojima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, Izumiya H, Terajima J, Watanabe H, Takahashi T. 2004. Epidemiological Characterization of *Salmonella* Typhimurium DT 104. Prevalent among Food-Producing Animals in the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program (1999-2001). *Microbiol Immunol* 48(7): 553-556.
- FDA. 2003. Center for drug evaluation and research. Antimicrobial Resistance.
- Harvey RA, Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. 2012. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. pp. 389-404. 5th ed. Lippincott, Illinois.
- Jang HJ, Son HW, Kang HM, Han JI, Na KJ. 2015. Comparison of Harboring the Resistance Gene and Disc Diffusion Susceptibility Test Result in *Staphylococcus pseudintermedius* from the Bacterial Dermatitis. *J Vet Clin* 32(2): 158-161.
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. 2011. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 474(7351): 327-336.
- Kim HS, Kim H. 2011. Sporicidal Activity of Selected Disinfectants against *Clostridium difficile*. *Korean J of Nosocomial Infect Control*, 16(1): 13-17.
- Kim JD, Lee DW, Lee KS, Choi CH, Kang KH. 2004. Distribution and Antimicrobial Susceptibility of *Clostridium* Species in Soil Contaminated with Domestic Livestock Feces of Korea. *J Microbiol Biotechnol* 14(2): 401-410.
- King A, Brown DF. 2001. Quality assurance of antimicrobial susceptibility testing by disc diffusion. *J Antimicrob Chemother* 48: 71-76.
- Murthy R. 2001. Implementation of strategies to control antimicrobial resistance. *Chest* 119: 405S-411S.
- Ozawa Y, Tanimoto K, Nomura T, Yoshinaga M, Arakawa Y, Ike Y. 2002. Vancomycin-resistant enterococci in humans and imported chickens in Japan. *Appl Environ Microbiol* 68: 6457-6461.
- Phillips I, Casewell M, Cox T, De Groot B, Friis C, Jones R, Nighting C, Preston R, Waddell J. 2004. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *J Antimicrob Chemother* 53(1): 28-52.
- Plumb DC. 2002. Veterinary drug handbook. pp. 447-449. 4th ed. Iowa State Press, Ames, Iowa.
- Song JH, Yang JW, Joung JH, Kang SJ, Lee NY. 2000. Unique alteration in Penicillin-binding protein 2B of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* from Korea. *Kor J Infect Dis* 32: 108-114.
- Sung MS, Kim JH, Ha JS, Cho JK, Seol SY, Kim KS. 2008. Biochemical properties and serotypes of pathogenic *Escherichia coli* isolated from poultry in Korea. *Korean J Vet Res*(2008) 48(2): 145-151