

돼지에서 분리한 대장균의 항균제 감수성과 테트라사이클린 내성 유전자의 분포

박인달^{1,2}

고신대학교 의과대학 미생물학교실¹, 항생제 내성연구소²

Antimicrobial Susceptibility and Distribution of Tetracycline Resistance Genes in *Escherichia coli* Collected from Swine.

Indal Park^{1,2}

Department of Microbiology¹ and Research Institute for Antimicrobial Resistance²,
Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background : The high frequency of antibiotic-resistant bacteria against tetracyclines which are most widely used as animal feed additives contribute to the treatment of animals. And these bacteria are able to spread into human and are getting more difficult to treat for bacterial infections. The aim of this work was to investigate susceptibility of antibiotics and to detect tetracycline resistant genes from swine.

Methods : Bacteria were collected by rectal swab of swine from livestock farmhouse. The MICs (minimal inhibitory concentration) of penicillin (Pc), ampicillin (Am), tetracycline (Te) and erythromycin (Em) were determined according to the broth microdilution methodology of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). PCR screening was carried out to identify possible tet genes that contributed to tetracycline resistance.

Results : All of the 61 isolates were *Escherichia coli* (*E. coli*) and were examined for MICs. MIC of antibiotics for the isolates ranged from 32 to ≥ 256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for Pc, 4 to ≥ 256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for Am, 32 to ≥ 256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for Te, and 8 to ≥ 256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for Em. Of the 61 strains analysed by PCR for the presence of the tetracycline resistance genes [tetA, tetB, tetC, tetD, tetE, tetG, tetGG, tetK, tetL, tetM, tetO, tetS, tetA(P), tetQ, and tetX], the most common determinants were tet(A) (61/61, 100%) and tet(B) (13/61, 21.3%). Tet(M) (6/61, 9.8%) were also found. Thirteen strains contained tet(A) and tet(B) genes (21.3%), 4 strains contained tet(A) and tet(M) genes (6.6%), and 2 strains contained tet(A), tet(B), and tet(M) genes (3.3%).

Conclusion : All the isolates were highly resistant to Te (MIC, 32 - ≥ 256 $\mu\text{g}/\text{ml}$) and contained at least 1 of 15 tetracycline resistance genes. However, the presence of more than one resistance determinants did not lead to noticeably higher MICs.

Key words : swine, *Escherichia coli*, tetracycline, resistance, tet(M)

서 론

처음 항균제가 발견되었을 때 모든 질병이 정복될 거라는 예상과는 달리 1947년 페니실린에 내성을 나타내는 *Staphylococcus aureus*가 출현한 이후로 페니실린뿐만 아니라 거의 모든 항균제에 대한 내성균이 출현하고 있는 상황이다. 그런데 항균제는 사람의 질병을 치료하는데

만 사용하는 것이 아니고, 축산동물의 질병예방, 치료, 성장촉진, 사료의 효율 향상을 위해 사용하고 있기 때문에,^{1,2)} 내성균의 출현은 사람에게 사용되는 항균제에 의해서만 출현되는 것이 아니라 축산동물과의 직접적인 접촉, 항균제에 오염된 고기 등에 의해서도 발생할 수 있고,³⁻¹¹⁾ 축산 농가 주변의 토양이나 지하수의 내성균 오염이 사람이나 동물에게 직접 또는 간접적인 영향을 줄 수도 있다.^{12,13)} 국내에서 허가된 사료 첨가용 항균제 종류는 2004년 53종에서 2005년 25종으로 축소되었으며, 그 중 네오마이신, 린코마이신, 바시트라신, 콜리스틴, 테트라사이클린, 페니실린 등은 인수공통 항균제이다. 2007

교신저자 : 박 인 달
주소 : 602-702 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 미생물학교실
TEL : 051-990-6423 FAX: 051-990-3081
E-mail: microdal@kosin.co.kr

년 한 해 동안 축산동물에 사용된 총 항균제 양은 1527톤이었으며, 그 중 874톤(57.2%)이 돼지에 사용되었고, 그 다음으로 많이 사용된 동물은 닭으로서 280톤(18.3%)이었다. 이처럼 축산동물에 사용되는 항균제의 대부분은 돼지에 사용되며, 그 중 테트라사이클린계 항균제는 인수공통 항균제로서 치료보다는 축산동물의 사료나 물, 에어로졸에 주로 사용되며, 2002년에 774톤이 소비되었고 2007년에는 624톤이 소비되어 그 사용량이 현저히 줄어들었지만 여전히 가장 많이 사용되는 항균제이다. 암피실린을 돼지에게 7일 동안 처리하였더니 내성율이 6%에서 90% 이상으로 높아졌다는 보고처럼¹⁴⁾ 많이 사용되는 항균제는 그에 대한 내성균의 출현도 많으며, 축산농가에서의 테트라사이클린계 항균제 사용이 많으므로 자연히 내성균의 출현율도 높았고, 그에 대한 연구도 활발하게 이루어지고 있다. 테트라사이클린 내성에 관여하는 유전자로는 여러 가지가 알려져 있는데 *tet(A)-(E)*, *tet(G)-(L)*, *tet(Z)* 등은 세포막 연관 단백질을 만들어 균체 내로 들어온 테트라사이클린을 외부로 잘 배출되게 하고, *tet(M)*, *tet(O)*, *tet(Q)*, *tet(S)*, *tet(W)* 등은 테트라사이클린의 표적물인 리보솜을 보호하는 단백질을 만들어 내성을 갖게 하며, *tet(X)*는 테트라사이클린을 효소적으로 불활성화 시켜서 내성을 갖게 하는 유전자이다.¹⁵⁾ 따라서 본 연구에서는 축산동물 중 가장 항균제를 많이 사용하고 있는 돼지에서 분리되는 균들의 약제에 대한 감수성을 알아보고, 그 균들이 보유하고 있는 테트라사이클린 내성 유전자의 종류를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1) 균 분리와 동정

2007년 8월 국내의 축산농가 3곳에서 돼지의 항문을 멀균된 면봉으로 잘 닦은 후 MacConkey 한천(Becton, Dickinson and Company, Sparks, USA) 평판배지와 혈액 한천 평판배지에 접종하여 배양한 후 증식된 집락을 실험 균주로 사용하였다. 이 균들을 생리식염수에 희석하여 McFarland 0.5로 조정하여 Mueller-Hinton 한천 배지에 접종한 후 배양된 균은 Vitek GNI (bioMerieux Vitek Inc., Hazelwood, MO, USA)와 전통적인 방법으로 동정하였다.

2) 항균제 감수성 검사

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)의 기준에 의거하여 페니실린(Pc), 암피실린(Am), 테트라사이클린(Te)과 에리스로마이신(Em)이 1-256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 들어 있는 Mueller-Hinton 한천평판배지를 만들어 항균제 감수성 검사를 하였다.

3) Polymerase chain reaction (PCR)

실험균주를 MacConkey 한천 배지에서 배양하여 증식된 집락을 증류수 3ml에 혼탁하고, 100°C에서 10분간 끓인 후 14,000 rpm에서 10분간 원심하였다. 그 상층액을 PCR 반응의 DNA 시료로 사용하였으며, DNA 시료 2 μl 에 EF-Taq DNA polymerase 2.5 unit (SolGent, Daejeon), 10X reaction buffer 3 μl , 10mM dNTP-Mix 1 μl , 각 primer 1 μl 씩 넣은 후 총 30 μl 되게 하였다. PCR은 TaKaRa PCR Thermal Cycler (TaKaRa, Japan)를 사용하여 95°C에서 5분간 전처리하고, 95°C 1분, 55°C 1분, 72°C 1분으로 35회

Table 1. PCR primers used in the study

Primers	Sequence (5' - 3')	Size (bp)	Genbank accession No.
tetA	GCTACATCCTGCTTGCCTTC CATAGATGCCGTGAAGAGG	210	X61367
tetB	TTGGTTAGGGGCAAGTTTG GTAATGGGCCAATAACACCG	659	J01830
tetC	CTTGAGAGCCTTCAACCCAG ATGGTCGTCATCTACCTGCC	418	J01749
tetD	AAACCATTACGGCATTCTGC GACCGGATACACCATCCATC	787	L06798
tetE	AAACCACATCCTCCATACGC AAATAGGCCACAACCGTCAG	278	L06940
tetG	GCTCGGTGGTATCTCTGTC AGCAACAGAACGGAAACAC	468	S52437
tetGG	CAGCTTCGGATTCTTACGG GATTGGTAGGGCTCGTTAGC	844	S52437
tetK	TCGATAGGAACAGCAGTA CAGCAGATCCTACTCCCT	169	S67449
tetL	TCGTTAGCGTGCTGTACCT GTATCCCACCAATGTAGCCG	267	U17153
tetM	GTGGACAAAGGTACAACGAG CGGTAAAGTTCGTCACACAC	406	X90939
tetO	AACTTAGGCATTCTGGCTCA TCCCACTGTTCCATATCGTC	515	Y07780
tetAP	CTTGGATTGCGGAAGAAGAG ATATGCCCATTTAACACGC	676	L20800
tetQ	TTATACTTCCTCCGGCATCG ATCGGTTCGAGAACATGTCCAC	904	X58717
tetS	CATAGACAAGCCGTTGACC ATGTTTTGGAACGCCAGAG	667	X92946
tetX	CAATAATTGGTGGTGGACCC TTCTTACCTGGACATCCCG	468	M37699

Table 2. MICs for and distribution of tetracycline resistant genes of isolated *E. coli*

Strain No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
MICs	Pc	64	>256	>256	>256	>256	>256	>256	128	>256	128	>256	>256	>256	>256	32	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	128	128	32			
	Am	8	>256	>256	>256	>256	>256	256	>256	128	>256	128	>256	>256	>256	>256	4	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	8	>256	8	64	>256	8	64
	Te	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	32	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	
	Em	64	8	16	16	8	16	32	128	128	>256	128	256	256	64	16	16	64	>256	256	>256	128	128	128	16	64	256	256	64	256		
tet genes	tet(A)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
	tet(B)	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	tet(M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Others	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Strain No	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	
MICs	Pc	32	128	256	>256	256	32	32	32	32	32	>256	>256	>256	128	>256	>256	>256	>256	>256	32	64	>256	>256	>256	>256	>256	64				
	Am	4	8	256	>256	>256	4	4	4	4	4	>256	>256	>256	16	>256	>256	>256	>256	>256	4	8	>256	>256	>256	>256	>256	4				
	Te	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	
	Em	64	64	16	16	8	128	128	64	128	128	64	128	128	128	128	32	>256	128	128	128	128	128	256	32	16	32	32	>256			
tet genes	tet(A)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	tet(B)	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	tet(M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Others	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Pc: Penicillin, Am: Ampicillin, Te: Tetracycline, Em: Erythromycin

반응 시킨 후 72°C에서 5분간 마무리 반응을 하였다. 각 산물은 2% agarose gel에서 전기영동하여 ethidium bromide로 염색한 후 band를 확인하였다. 본 실험에 사용한 primer들은 Table 1에 정리하였다.

결과

1) 균 분리와 항균제 감수성 검사

돼지의 분변에서 분리한 Te 내성균은 모두 61주였으며, 이들 균은 모두 *Escherichia coli* (*E. coli*)였다. 이 균들의 항균제 감수성은 Pc에 대한 최소발육저지 농도(minimal inhibitory concentration, MIC)는 32->256 µg/ml이었으며, Am은 4->256 µg/ml, Te은 32->256 µg/ml, Em은 8->256 µg/ml이었다(Table 2). 그리고 각 항균제에 대한 MIC₅₀과 MIC₉₀은 Pc, Am, Te는 모두 >256 µg/ml였으며, Em은 128, 256 µg/ml이었다.

2) Tetracycline 내성 유전자 분포

각 균에 대한 Te 내성 유전자를 분석하기 위해 PCR을 수행한 결과 모든 균들이 tet(A) 유전자를 갖고 있었으며, 균주 9, 10, 21, 22, 23, 25, 38, 41-43, 55-57은 tet(B)를, 균주 14, 22, 23, 49, 59, 60은 tet(M) 유전자를 추가로 갖고 있었고(Fig.1), 균주 22는 tet(A), tet(B), tet(M) 모두를 갖고 있었다 (Table 2, 3, 4). 그 이외의 Te 내성 유전자는 관찰되지 않았다.

Table 3. MICs for and distribution of tet(A) and tet(B) genes of isolated *E. coli*

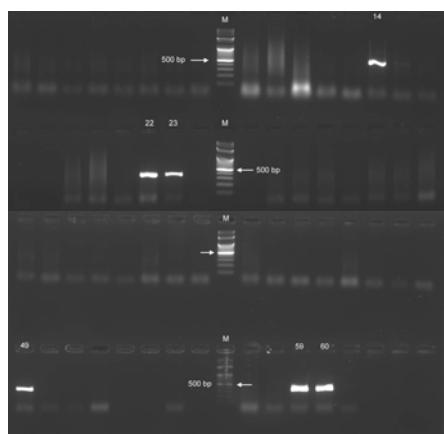
Strain No	tet(A)+tet(B)											
	9	10	21	25	38	41	42	43	55	56	57	
Antibiotics	Pc	128	>256	>256	>256	32	32	>256	>256	64	>256	>256
	Am	128	>256	>256	>256	4	4	>256	>256	8	>256	>256
	Te	32	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256
	Em	128	>256	128	16	64	128	128	128	256	32	

Pc: Penicillin, Am: Ampicillin, Te: Tetracycline, Em: Erythromycin

Table 4. MICs for and distribution of tet(A) and tet(M) genes and tet(A), tet(B), and tet(M) genes of isolated *E. coli*

Strain No	tet(A)+tet(M)				tet(A)+tet(B)+tet(M)	
	14	49	59	60	22	23
Antibiotics	>256	>256	>256	>256	>256	>256
	>256	>256	>256	>256	>256	>256
	>256	>256	>256	>256	>256	>256
	64	128	32	32	128	128

Pc: Penicillin, Am: Ampicillin, Te: Tetracycline, Em: Erythromycin

Fig. 1. PCR of tetracycline resistant tet(M) gene in *E. coli*. M: 100 bp DNA ladder

고 칠

본 실험에서 축산 농가의 돼지로부터 분리한 균주 61주는 모두 *E. coli*였으며, 이 균들의 *Pc*, *Am*, *Te*, *Em*에 대한 MIC를 측정하였더니 *Pc*에 대한 MIC는 32 - >256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었으며, *Am*은 4 - >256 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *Em*은 8 - >256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었고, *Te*는 한 균주(32 $\mu\text{g}/\text{ml}$)를 제외하고는 모두 >256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었는데 *Te*는 $\geq 16 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이면 내성으로 판정하기 때문에 모든 균이 내성균으로써 가장 높은 내성률을 나타내었는데 이것은 *Te*제제가 사료첨가용으로 가장 많이 사용되었기 때문으로 생각된다. 이러한 결과는 돼지의 분변에서 분리한 *E. coli*로 *Te*에 대한 항균제 감수성을 시험한 결과 최성화 등¹⁶⁾은 모든 균이(100%) 내성을 나타내었다고 보고하는 일치하였으며, Rosengren 등¹⁷⁾은 66.8%, Kozak 등¹⁸⁾은 83.2%라고 하여 다소 차이가 있었고, 그 외 Ashish 등¹⁹⁾은 젖소에서 42%, Velusamy 등²⁰⁾은 축산농가 흙에서 64.3%, Andrew 등²¹⁾은 닭에서 47%의 *Te* 내성균이 출현하였다고 하였다. 이러한 차이는 지역별, 항균제 사용량 그리고 시료 채취 대상에 따라 출현율의 차이가 나는 것으로 생각된다. 그리고 각 항균제에 대한 MIC₅₀과 MIC₉₀은 *Pc*, *Am*, *Te*는 모두 >256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 였으며, *Em*은 128, 256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로써 다른 항균제보다 *Em*이 좀 더 효과적인 항균제임을 알 수 있었다.

Te 내성과 관련이 있는 *tet* 유전자의 보유 현황은 분리된 모든 균들이 *tet(A)* 유전자(100%)를 갖고 있었으며, *tet(B)* 유전자는 총 61주 중 13균주(21.3%), *tet(M)*은 6균주(9.8%)가 갖고 있었고, 다른 종류의 유전자는 관찰되지 않았다. *tet(A)*와 *tet(B)*를 같이 갖고 있는 균은 13균주(21.3%), *tet(A)*와 *tet(M)*을 같이 갖고 있는 균은 4균주(6.6%)였으며, *tet(A)*, *tet(B)*, *tet(M)* 모두 갖고 있는 균은 2균주(3.3%)가 있었다. 내성유전자를 2개 이상 갖고 있는 균이라도 *Te*나 다른 항균제의 MIC에는 별 다른 영향을 주지 않는 것으로 관찰되며, *Te*는 256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상의 더 높은 농도에서 내성유전자와 MIC와의 관계를 비교할 필요가 있다고 생각한다(Table 3, 4). 내성유전자의 결과를 보면 본 연구에서 분리된 *Te* 내성 *E. coli*들은 기본적으로 세포막 연관 단백질을 만들어 균체 내로 들어온 *Te*를 외부로 잘 배출되게 하는 유전자인 *tet(A)*와 *tet(B)*에 의해 내성을 갖는 것으로 생각되며, 일부의 균은 *Te*의 표적물인 리보솜을 보호하는 단백질을 만들어 내성을 갖게 하는 *tet(M)* 유전자를 갖고 있었다. 이러한 결과는 Andrew 등²¹⁾이 사람을 비롯한 여러 동물에서 분리한 *Te*

내성 *E. coli*가 주로 *tet(B)* (63%)와 *tet(A)* (35%) 유전자를 보유하고 있었고, 그 외 *tet(C)*, *tet(D)*, *tet(M)* 유전자도 갖고 있었으며, 2종류 이상의 내성 유전자를 갖고 있더라도 MIC와는 관계가 없음을 보고한 것이나, *E. coli*에서 아주 드물게 *tet(M)* 유전자가 발견된다는 보고와는 유의한 결과였다. Maynard 등²²⁾은 돼지에서 분리한 Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) serotype O149:K91 112주 중 93%가 *Te* 내성이었으며, 이 균들은 *tet(A)*, *tet(B)*, *tet(C)* 유전자를 보유하고 있었고, *tet(B)* 유전자의 보유율이 80%로 가장 높았다고 보고 하였고, Mónica 등²³⁾은 돼지에서 분리한 *Actinobacillus pleuropneumoniae*는 주로 *tet(B)* 유전자를 갖고 있었고(70%), 그 외 *tet(O)*, *tet(H)*, *tet(L)* 등도 갖고 있었다고 보고하였다. 이러한 결과는 본 연구에서 *tet(A)* 유전자가 100%, *tet(B)*가 21.3%인 결과는 차이를 보였으며, 이러한 차이가 지역적인 차이인지는 좀 더 연구해 볼 필요가 있다고 생각된다. Moussa 등²⁴⁾은 닭으로부터 분리한 *Te* 내성균 104 균주 중 *tet(A)* 유전자는 76 균주(73.1%), *tet(B)* 유전자는 59 균주(56.7%)가 갖고 있었고, *tet(A)*와 *tet(B)* 유전자를 같이 갖고 있는 균주는 31균주(29.8%)였다고 보고하였다. 그리고 Ashish 등¹⁹⁾은 젖소에서 분리한 *Te* 내성 *E. coli*는 7%가 *tet(A)*를 갖고 있으며, 93%가 *tet(B)* 유전자를 갖고 있었으며, Margareta 등²⁵⁾은 사람에서 분리한 *E. coli*에서 *tet(A)*는 25.6%, *tet(B)*는 32.2%, *tet(A)*와 *tet(B)*를 같이 갖고 있는 균은 3.5%였다고 보고하였다. Chopra 등¹⁵⁾, Roberts²⁶⁾가 균의 종류에 따라 갖고 있는 *Te* 내성 유전자가 다르다고 보고한 것과 같이 돼지에서도 분리균의 종류에 따라, 또 닭, 소, 사람 등과 같이 분리 대상에 따라 같은 종류의 균이라 하더라도 보유하고 있는 내성 유전자가 다를 수 있다. 본 연구는 돼지에서 분리한 *E. coli*의 *Te* 내성 유전자 보유현황을 관찰하였는데 앞으로는 사람을 비롯한 다른 동물에서의 *Te* 내성균에 관한 연구나, *E. coli*에서 아주 드물게 검출되는 *tet(M)* 유전자에 관한 연구를 좀 더 깊이 있게 진행할 필요가 있다고 생각하며, 다른 항균제제에 대한 내성균의 출현 양상과 내성기전에 관한 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것으로 생각한다.

결 론

돼지에서 분리한 *E. coli* 61주 모든 균이 *Te*에 내성을 갖

는 것으로 확인되었다. 이 균들은 모두 15 종류의 Te 내성유전자 중 1개 이상의 유전자를 갖고 있었고, 다른 종류의 유전자는 관찰되지 않았다. 그러나 1개 이상의 내성 유전자를 갖고 있더라도 Te 내성도를 더 높여주지는 않았다.

참고문헌

- 1) Hammerum AM, Heuer OE, Lester CH, Agerso Y, Seyfarth AM, Emborg HD, Frimodt-Møller N, Monnet DL : Comment on: withdrawal of growth-promoting antibiotics in Europe and its effects in relation to human health. *Int J Antimicrob Agents* 30:466-468, 2007
- 2) Giguere S, Prescott JF, Baggot JD, Walker RD, Dowling PM : Antimicrobial therapy in veterinary medicine, 4th ed, Iowa, Blackwell publishing, 2006, pp389-404
- 3) Angulo FJ, Baker NL, Olsen SJ, Anderson A, Barrett TJ : Antimicrobial use in agriculture: controlling the transfer of antimicrobial resistance to humans. *Semin Pediatr Infect Dis* 15:78-85, 2004
- 4) Cox LA, Popken DA : Quantifying potential human health impacts of animal antibiotic use: enrofloxacin and macrolides in chickens. *Risk Anal* 26:135-146, 2006
- 5) Besser TE, Goldoft M, Pritchett LC, Khakhria R, Hancock DD, Rice DH, Gay JM, Johnson W, Gay CC : Multi-resistant *Salmonella typhimurium* DT104 infections of humans and domestic animal in the Pacific northwest of the United States. *Epidemiol Infect* 124:193-200, 2000
- 6) Donabedian SM, Thal LA, Hershberger E, Perri MB, Chow JW, Bartlett P, Jones R, Joyce K, Rossiter S, Gay K, Johnson J, Mackinson C, DeBess E, Madden J, Angulo F, Zervos MJ : Molecular characterization of gentamicin-resistant enterococci in the United States: evidence of spread from animals to humans through food. *J Clin Microbiol* 41:1109-1113, 2003
- 7) Holmberg SD, Wells JG, Cohen ML : Animal-to-man transmission of antimicrobial resistant *Salmonella* : investigations of U.S. outbreaks, 1971-1983. *Science* 225:833-835, 1984
- 8) Spika JS, Waterman SH, Soo Hoo GW, Louis MES, Pacer RE, James SM, Bissett ML, Mayer LW, Chiu JY, Hall B, Green K, Potter ME, Cohen ML, Blake PA : Chloramphenicol-resistant *Salmonella* newport traced through hamburger to dairy farms. *N Engl J Med* 316:565-570, 1987
- 9) Endtz HP, Ruijs GJ, van Klingerden B, Jansen WH, Van der Reyden T, Mouton RP : Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother* 27:199-208, 1991
- 10) McDermott PF, Zhao S, Wagner DD, Simjee S, Walker RD, White DG : The food safety perspective of antibiotic resistance. *Animal Biotech* 13:71-84, 2002
- 11) Kan CA, Petz M : Residues of veterinary drugs in eggs and their distribution between yolk and white. *J Agric Food Chem* 48:6397-6403, 2000
- 12) Mariano V, McCrindle CME, Cenci-Goga B, Picard JA : Case-control study to determine whether river water can spread tetracycline resistance to unexposed impala (*Aepyceros melampus*) in Kruger National Park (South Africa). *Appl Environ Microbiol* 75:113-118, 2009
- 13) Sengelov G, Agerso Y, Halling-Sørensen B, Baloda SB, Andersen JS, Jensen LB : Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry. *Environ Int* 28: 587-595, 2003
- 14) Bibbal D, Dupouy V, Prère MF, Toutain PL, Bousquet-Mélou : Relateness of *Escherichia coli* strains with different susceptibility phenotypes isolated from swine feces during ampicillin treatment. *Appl Environ Microbiol* 75:2999-3006, 2009
- 15) Chopra I, Roberts M : Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 65:232-260, 2001
- 16) 최성화, 이영주, 김봉환, 김기석, 박정규, 배동화, 조재근, 김종완, 김병한, 강민수 : 양돈 환경유래 *Escherichia coli*의 항균제 내성 및 유전적 특성. *J Bacteriol Virol* 36:159-165, 2006
- 17) Rosengren LB, Waldner CL, Reid-Smith RJ, Checkley SL, McFall ME, Rajić A : Can Antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* isolated from grow-finish pigs in 20 herds in Alberta and Saskatchewan. *J Vet Res* 72(2):160-167, 2008
- 18) Kozak GK, Boerlin P, Janecko N, Reid-Smith RJ, Claire Jardine1 : Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from swine and wild small mammals in the proximity of swine farms and in natural environments in Ontario, Canada. *Appl Environ Microbiol* 75:559-566, 2009
- 19) Ashish AS, Narasimha VH, Beth AS, Sarah CD, Brenda CL, Stephen JK, Bhushan MJ : Antimicrobial-resistant enteric bacteria from dairy cattle. *Appl Environ Microbiol* 73:156-163, 2007
- 20) Velusamy S, Hyang-Mi N, Ashish AS, Susan IH, Lien TN, Stephen PO : Distribution of tetracycline and streptomycin resistance genes and class 1 integrons in Enterobacteriaceae isolated from dairy and nondairy farm soils. *Microb Ecol* 55:184-193, 2008
- 21) Andrew B, Nir S, Michael JS : Frequency and distribution of tetracycline resistance genes in genetically diverse, nonselected, and nonclinical *Escherichia coli* strains isolated from diverse human and animal sources. *Appl Environ Microbiol* 70:2503-2597, 2004
- 22) Maynard C, Fairbrother JM, Bekal S, Sanschagrin F, Levesque RC, Brousseau R, Masson L, Larivière S, Harel J : Antimicrobial resistance genes in Enterotoxigenic *Escherichia coli* O149:K91 isolates obtained over a 23-year period from pigs. *Appl Environ Microbiol* 47:3214-3221, 2003
- 23) Mónica B, César BG, Elías FR, Marilyn CR, Jesús N : Distribution of tetracycline resistance genes in *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates from Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 50:702-708, 2006
- 24) Moussa SD, Fred GS, Fatoumata D, Jane P, Luke M, Roland

- B, Claudio B, Pascal D, Susan B, Brent JS, Edward T : Impact of feed supplementation with antimicrobial agents on growth performance of broiler chickens, Clostridium perfringens and Enterococcus counts, and antibiotic resistance phenotypes and distribution of antimicrobial resistance determinants in *Escherichia coli* isolates. *Appl Environ Microbiol* 73:6566-6576, 2007
- 25) Margareta T, Peter JP, Anita YMH, Mark O, Stanley M, Karen C, Patricia AB, Jones CH : Occurrence of tetracycline resistance genes among *Escherichia coli* isolates from the phase 3 clinical trials for tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 51:3205-3211, 2007
- 26) Roberts MC : Update on acquired tetracycline resistance genes. *FEMS Microbiol Lett* 245:195-203, 2005