

Artemisia annua 추출액의 *Eimeria tenella*에 대한 항콕시듐 효과

오화균 · 윤희정 · 노재욱* · 장두환 · 강영배**

서울대학교 수의과대학 기생충학교실
한국바이엘화학(주) 동물의약품연구소*
가축위생연구소**

(1994년 10월 18일 접수)

Anticoccidial effects of an extract of *Artemisia annua* on the *Eimeria tenella*

Hwa-gyun Oh, Hee-jeong Youn, Jae-wuk Noh*, Du-hwan Jang, Yung-bai Kang**

Dept of Parasitology, College of Vet Medicine, Seoul National University
Bayer Veterinary Medical Research Institute, Bayer Vetchem(Korea)*
Veterinary Research Institute in RDA**

(Received Oct 18, 1994)

Abstract : The herb, *Artemisia(A) annua*, a member of the composital family, has been used successfully for malaria(*Plasmodium* sp) patients in china. Since the genera of *Plasmodium* and *Eimeria(E) tenella* are related, it is presumed that *A annua* may also be effective against *E tenella*.

In order to study the anticoccidial effects of *A annua* the chickens inoculated with *E tenella* were treated with the extract of *A annua* in drinking water and the results were compared to those of non-medicated, infected control (NIC) and non-medicated, non-infected control (NNC) group.

A annua demonstrated anticoccidial effects by showing, compared to NIC group, improved results in all parameters, such as bloody diarrrhea, lesion scores, the numbers of excreted oocysts in feces, body weight gain and feed conversion rate. Anticoccidial index (ACI) of the *A annua* treated group (123.4) was higher than that of NIC group (96.9).

These results indicate that *Artemisia annua* has anticoccidial effects on the *Eimeria tenella*.

Key words : *Artemisia annua*, *Eimeria tenella*, anticoccidial effects, anticoccidial index

서 론

닭에서 유발되는 원충성 질병중 가장 발생빈도가 높으며 경제적 손실 또한 큰 질병이 콕시듐증이며 국내에서도 커다란 문제를 일으키는 질병이다. 닭 콕시듐증을 유발시키는 원충으로는 9종이 있으며 이들중 특히 맹

장에 기생하는 *Eimeria(E) tenella*는 가장 병원성이 높으며 폐사율도 높아 양계농가에 경제적으로 많은 피해를 입히는 종이다.

국내에서 사용되는 항콕시듐제제는 전량을 수입하는 실정이며 63품목에 이르고 있다¹⁾. 그러나 이러한 항콕시듐제제는 닭 콕시듐증을 매우 효과적으로 억제하지

만 여러가지 문제점들을 가지고 있다. 그 중에서 특히, 문제가 되는 것으로는 이러한 약제의 지속적이고 장기적인 사용으로 인한 약제내성을 지닌 원충주가 출현하는 것이다⁶. 이 때문에 새로운 약제의 개발과 교체사용이 요구되며 각종 항록시듬제제의 내약성, 교차내성 등에 관한 많은 연구가 이루어지고 있다.^{1,3,7,8,9,10,11,14,17,20,21}

생약제제는 약제내성을 유발하지 않기 때문에 여러 분야에서 많은 연구가 되어 왔고, 기존의 항록시듬제제 중에서는 halofuginone이 생물질에서 추출한 약제에 해당한다. Halofuginone은 *Dichroa febrifuga*에서 얻은 물질로 말라리아에서도 사용하며 닭 록시듬에서도 6주에 대한 효과가 인정되고 있다.^{4,5,18}. 그러나 이 약물은 약물독성이 심하기 때문에 안전역이 좁은 단점이 있어 사용에 주의가 필요하다.¹³.

본 연구에서는 전량 수입에 의존하는 국내의 항록시듬제제 여건과 현재 쓰이고 있는 항록시듬제제의 저항 원충주 출현등을 고려하여 생약으로서의 새로운 항록시듬제제 연구에 목표를 두었으며 생약제제로 *Artemisia(A) annua*(개똥쑥)를 사용하였다.

*A annua*는 국화과에 속하는 1년 초로서 국내에서는 냇가나 길가의 불모지에서 찾을 수 있으며 1 m에 달하고 털이 없으며 진한 냄새를 가진다. 개화기는 6~8월이며 이때에 채취하여 전초(全草)를 약용으로 사용한다.^{22,23,24,26,27,28}. *A annua*의 사용은 기원전 168년 중국의 한 시대에 52종류의 질병에 사용을 한 기록이 있으며, 340년에는 해열에 추출액을 만들어 사용한 기록이 있으며, 1596년에는 말라리아에 의해 유발되는 오한과 열에 사용한 기록이 있다.¹². 중앙대사전에는²² 해열, 소양증, 소아 경련, 열에 의한 설사 및 증기 등에 사용한다고 기록되어 있다. *A annua*의 약리작용에 관한 연구는 1967년 중국에서 본격적으로 시작되었으며

약리작용은 여러가지가 있는데 특히 해열과 말라리아 원충에 대해 살충작용이 있음이 알려져 있다.¹². 1993년 노²⁵는 닭 맹장 록시듬과 같은 *Eimeriina* 아목에 속하는 *Cryptosporidium(C) parvum*에 *A annua*의 추출액을 음수의 형태로 투약하여 *C parvum*에게도 효과가 있다고 보고하였다.

닭 맹장 록시듬은 말라리아 및 크립토스포리듬과 같은 Apicomplexa문에 속하며 그들이 기생하는 장소는 서로 다르지만 무성생식과 유성생식을 하는 생활방식이 유사하기 때문에 이들에 대한 *A annua*의 감수성을 파악하기 위하여 본 연구를 수행하였다.

재료 및 방법

원충공시주 : 농촌진흥청 가축위생연구소에서 보관하는 *Eimeria tenella*를 분양받아 SPF 닭에 계대하여 증식시킨 후 2% 중크롬산칼리용액(potassium dichromate solution)에 넣어 포자를 형성시킨 후 냉장보관하면서(4℃) 사용하였다.

실험동물 : 한일농원에서 구입한 1일령 육계 아바에 이카(ArborAcres)종 병아리를 구입하여 케이지 계사에 사육하면서 실험에 공시하였다.

사료 : 항록시듬제제가 첨가되지 않은 육용계 초생추 사료를 사용하였으며 이 사료는 건국대학교 부설 건국사료에 주문 생산한 사료로서 조성 내용은 Table 1과 같다.

실험약제 : *Artemisia(A) annua*(개똥쑥) 추출액은 광릉수목원에서 분양받은 *A annua*(Fig 1)를 재배하여 개화기에(8월) 채취한 다음 음지에서 말리고 말린 전초의 전초 600g을 증류수 20 l에 넣고 약불에서(60~70℃) 끓여 14 l의 추출액을 만들어 실험에 사용하였다.

Table 1. The formula and chemical composition of the experimental diet

Ingredients	%	Chemical composition	%
Corn, yellow	59.50	Crude protein	17.47
Soybean oil meal	14.00	Calcium	0.92
Corn gluten	4.00	Phosphorus	0.90
Fish meal	4.50	ME*	3127 kcal/kg
Calcium phosphate	1.95		
Vitamin mixture	0.57	*ME: Metabolizable energy	
Wheat bran	11.32		
Others	4.16		
Total	100.00		

관찰사항 : 실험약제의 항록시듬 효과를 평가하기 위하여 생존율, 혈변도, 병변도, OPG(oocysts per gram), 증체량(상대증체율), 사료요구율 및 항록시듬지수 등을 조사하였으며 조사방법은 다음과 같다.

① 생존율 : 모든 시험군은 원충접종 1주후까지의 생존율을 각각 조사하였다.

② 혈변도 : 원충접종후 3, 4, 5, 6 및 7일째에 혈변도를 조사하였으며 혈변정도는 증상에 따라 정상분변은 -, 미약한 혈변은 +, 중정도의 혈변은 ++, 심한 혈변은 +++, 아주 심한 혈변은 ++++로 판정하였다.

③ 병변도 : 원충접종 1주후 각 시험군당 5수씩을 부검하여 맹장의 병변을 조사하였으며 병변도는 Conway의² 방법에 따라 0, 1, 2, 3 및 4로 5단계 평가하였다.

④ OPG(oocysts per gram) : 원충접종후 4일째부터 11일째까지 매일 분변을 채취하여 McMaster EPG chamber를 사용하여 오오시스트 수를 조사하였으며 황산아연부유용액의 비중은 1.18이었다.

⑤ 증체량(상대증체율) : 원충접종 1주후, 2주후에 시험군별로 증체량을 조사하고 무감염·무투약군에 대한 상대증체율을 계산하였다.

⑥ 사료요구율 : 원충접종 1주후, 2주후에 사료섭취량을 종합하고 증체량과 비교하여 사료요구율을 조사하였다.

* 사료요구율 = (사료섭취량/증체량)

⑦ 항록시듬지수 : 항록시듬제제 평가를 위해 항록시듬지수를 角田와 石井의¹⁹ 방법을 응용하여 원충접종 1주후에 다음의 식에 의하여 계산하였다.

* 항록시듬지수 = (생존율%+상대증체율%)-(오오시스트지수+장병변지수)

* 상대증체율 = (시험군 증체량/무감염 무투약군 증체량)×100

* 오오시스트지수 = (시험군 오오시스트 수/감염·무투약군 오오시스트 수)×40

* 장병변지수 = 평균 장병변도×10

실험설계 : 18일령의 병아리를 시험군당 10수씩 3개 군으로 각기 나누고 무감염·무투약군(Non-medicated, non-infected control group: NNC군), 감염·무투약군(Non-medicated, infected control group: NIC군) 및 감염·투약군(*Artemisia annua* medicated, infected group: Aa군)으로 배치하였다. 원충의 감염은 실험이 시작되는 21일령때 포자형성된 원충을 수당 70,000개씩 경구접종하였으며 투약군은 실험개시 3일전부터 *A. annua* 추출액을 음수로 무제한 급여하였다. 사료는 자유급여하였으며 급여시마다 정량하였다.

통계처리 : 시험군에 대한 통계처리는 Minitab(ver. 7.2)을 이용하여 Student-*t* test로 유의성을 검정하였다.

결 과

생존율 : 원충접종후 1주간 걸친 평균 생존율은 모든 시험군에서 100.0%를 나타냈다(Table 2).

혈변도, 병변도, OPG(oocysts per gram) : 혈변도는 NNC군에서는 보이지 않았으며 NIC군에서는 원충접종 4일후부터 미약한 혈변이 보이다가 5일후에는 중정도의, 6일후에는 심한, 7일후에는 다시 미약한 혈변이 보이다가 이후 감소하였다. Aa군에서는 원충접종 5일후에 혈변이 미약하게 보이다가 6일후에는 중정도, 7일후에는 미약하게 보이다가 이후 낮게 나타나지 않았다(Table 2). 병변도는 NNC군에서는 보이지 않았으나 NIC군에서는 평균 3.5를, Aa군에서는 평균 2.8을 나타냈다. Aa군은 NIC군에 비해 낮은 정도의 병변도를 나타냈다(Table 2). 분변내 원충 배설은 모든 원충 감염군에서 원충접종 6일후부터 배설되기 시작하였으며 감염 7일후에 최고치에 도달한 후 감소하기 시작하였다. NIC군에 비해 Aa군에서의 오오시스트 배설은 27.2%의 감소율을 나타냈다(Fig 2).

Table 2. Effects of the oral administration of *Artemisia annua* on the pathogenicity of *Eimeria tenella*

Group	Bloody feces at days after inoculation							Lesion score	Survival rate(%)
	2	3	4	5	6	7	8		
NNC	-	-	-	-	-	-	-	0.0±0.0	100.0
NIC	-	-	+	++	+++	+	-	3.5±0.7	100.0
Aa	-	-	-	+	++	+	-	2.8±0.8	100.0

NNC : Non-medicated, non-infected control group.

NIC : Non-medicated, infected control group.

Aa : *Artemisia annua* medicated, infected group.

:: normal, +: mild, ++: moderate, +++: severe, ++++: very severe.

증체량(상대증체율), 사료요구율 : 증체량은 원충접종 1주후와 2주후에 각각 NNC군이 평균 313.4g, 715.8g을, NIC군에서는 평균 225.4g, 566.0g을 나타냈다. 또한 Aa군에서는 평균 272.4g, 730.4g을 나타냈다. Aa군은 NIC군에 비해 원충접종 1주후와 2주후 모두에서 더 높은 증체량을 보였으며 2주후 증체량은

NNC군보다도 더 높았다(Table 3). 상대증체율 역시 원충접종 1주후와 2주후에 각각 NIC군에서는 71.9, 79.1을, Aa군에서는 86.9, 102.0을 나타내 Aa군은 NIC군에 비해 접종 1주후와 2주후에서 모두 더 높은 상대증체율을 보였으며 Aa군의 2주후 상대증체율은 NNC군보다도 더 높았다(Table 3).

Table 3. Effects of the oral administration of *Artemisia annua* on the body weight gain and relative body weight gain after inoculation with oocysts of *Eimeria tenella*

Group	Body weight gain(g)		Relative body weight gain(%)	
	1 week	2 weeks	1 week	2 weeks
NNC	313.±46.0	715.8±120.1	100.0	100.0
NIC	225.4±64.2	566.0±109.3	71.9	79.1
Aa	272.4±46.2	730.4±67.5	86.9	102.0

NNC : Non-medicated, non-infected control group.

NIC : Non-medicated, infected control group.

Aa : *Artemisia annua* medicated, infected group.

사료요구율은 원충접종 1주후와 2주후에 각각 NNC군에서 2.298, 2.402를, NIC군에서 2.820, 2.841을, Aa군에서 2.302, 2.133을 나타냈다. Aa군은 NIC군에 비해 원

충접종 1주후와 2주후 모두에서 사료요구율이 더 낮았으며 원충접종 2주후에는 NNC군보다도 더 낮았다(Table 4).

Table 4. Effects of the oral administration of *Artemisia annua* on the feed intake and feed conversion rate after inoculation with oocysts of *Eimeria tenella*

Group	Feed intake (g)		Feed conversion rate	
	1 week	2 weeks	1 week	2 weeks
NNC	720.3	1719.2	2.298	2.402
NIC	635.6	1608.6	2.820	2.841
Aa	627.2	1558.2	2.302	2.133

NNC : Non-medicated, non-infected control group.

NIC : Non-medicated, infected control group.

Aa : *Artemisia annua* medicated, infected group.

항록시듬지수 : 항록시듬지수는 NNC군이 200.0, NIC군이 96.9 및 Aa군이 123.4를 나타냈으며 Aa군은

NNC군보다 26.5 더 높게 나타났었다(Table 5).

Table 5. Effects of the oral administration of *Artemisia annua* on the anticoccidial index after inoculation with oocysts of *Eimeria tenella*

Group	Anti-coccidial index
NNC	200.0
NIC	96.9
Aa	123.4

NNC : Non-medicated, non-infected control group.
 NIC : Non-medicated, infected control group.
 Aa : *Artemisia annua* medicated, infected group.

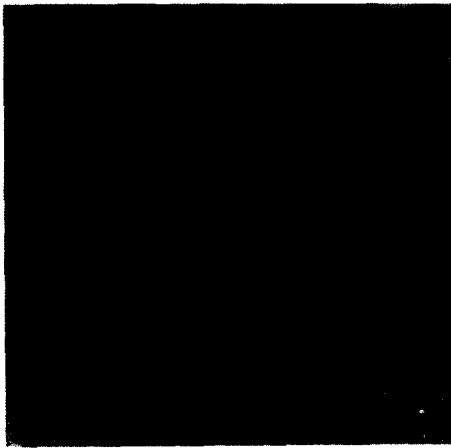


Fig 1. *Artemisia annua*

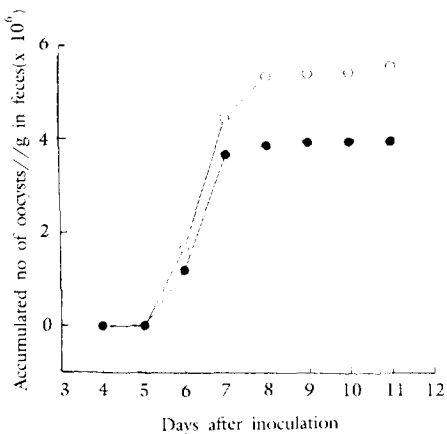


Fig 2. Effects of the oral administration of *Artemisia annua* on the excretion of oocysts in feces after inoculation with oocysts of *Eimeria tenella*.
 ○ ○ : Non-medicated and infected control group
 ● ● : *Artemisia annua* medicated and infected group

고 찰

닭 맹장 콕시듐증의 원인체인 *Eimeria(E) tenella*는 닭 맹장 상피세포에 친화성을 가지고 있으며 세포내에 침입하여 분열을 하기 때문에 숙주에게 출혈과 제2차 감염증, 빈혈 등을 일으켜 쇠약하게 하며 심한 경우에는 폐사를 일으키는 원충이다. 때문에 *E tenella*에 대한 항콕시듐제제나 예방백신에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다. 그러나 예방백신의 경우 유전공학 기법을 이용하는 데에는 많은 어려움이 있고 효과도 미미하며, 약독화 원충을 이용하는 경우에도 많은 시간과 경비가 소요되며 중간 오염의 문제 등을 안고 있다. 합성 항콕시듐제제들도 원충의 내성발현 문제가 있어 Cuckler와 Malanga는³ *E tenella*와 *E acervulina*를 계대하여 sulfaquinoxaline의 약제 내성을 실험한 결과 계대 15대에서 내성이 발현되었다고 하였으며, Ball은¹ glycarbylamide에 *E tenella*를 계속 노출시켜 계대 8대에서 내성이 발현하였다고 했다. McLoughlin과 Gardiner¹⁵ 역시 *E tenella*에 대한 약제 내성 실험을 하여 계대 3대에서 glycarbylamide에 대한 내성이 발현되었다고 보고하였다. 합성 항콕시듐제제들은 이러한 약제 내성뿐만 아니라 사용약물의 잔류문제, 환경오염 등의 부수적인 피해들도 유발하고 있다.

본 실험은 *Artemisia(A) annua*(개똥쑥)의 항콕시듐 효과 유무를 조사하기 위해 *E tenella*를 경구감염시킨 병아리에 *A annua* 추출액을 음수의 형태로 투약하여 생존율, 병변도, OPG(oocysts per gram), 증체량(상대 증체율), 사료요구율 및 항콕시듐지수 등을 무감염 무투약군(NNC군) 및 *E tenella*를 경구감염시킨 감염 무투약군(NIC군)과 최초로 비교 관찰하였다.

생존율은 실험군 모두 100.0%를 보여 차이를 나타내지 않았는데 이는 접종원충의 최초 분리시에 비해, 이후로 수차례의 계대로 인하여 병원성이 저하되었기 때문으로 사료되며 혈변도는 NIC군이 원충접종 4일후부터 혈변이 출현하였고 6일후에 최고로 심한 혈변을 보인 반면 Aa군은 NIC군보다 늦은 원충접종 5일후부터 혈변이 출현하였고 그 정도도 미약하였다. 이는 *A annua*가 감염원충의 성장을 억제하여 혈변의 출현을 늦추고 증상도 완화시킨 것이라 사료된다.

병변도는 NIC군이 평균 3.5를 나타냈고 Aa군이 평균 2.8을 나타내 *A annua*가 *E tenella*의 병원성 발현도 억제하는 것으로 사료되며 오시스트의 배설은 Aa군은 NIC군에 비하여 오오시스트가 7.2%나 감소하였으며 원충접종 7일 이후로 급격히 감소하였다. 노는²⁵ *Cryptosporidium(C) parvum*에 감염된 마우스에 *A an-*

*nua*의 추출액을 음수의 형태로 급여해 농도에 따라 46.2-83.2%의 오오시스트 발현 억제율을 보고하였으며 본 실험에서의 오오시스트 발현 억제율과의 차이는 실험동물의 차이, 공기원충의 차이와 오오시스트의 산정시 본 실험은 분변내 오오시스트를 산정하였고 노의²⁵ 실험은 조직내 부착 원충을 산정하는데서 기인한 것으로 생각된다.

증체량은 *A annua*를 투약한 Aa군이 원충감염 1주 후, 2주후에 모두 NIC군보다 높은 증체량을 나타내 *A annua*가 *E tenella*를 억제해서 2차적으로 실험개체의 증체에 영향을 준 것으로 사료되며 원충감염 2주후에는 NNC군보다 Aa군의 증체량이 높아 지속적인 *A annua*의 투약이 증체량을 향상시키는 것으로 사료된다. 원충감염 2주후에 Aa군에서 2.0%의 증체를 개선 효과를 보였다. 사료요구율 또한 증체량과 같은 결과를 얻었으며 *A annua* 투약군은 NIC군에 비해 증체율 및 사료요구율에서 개선효과를 나타냈다. Battery type의 콕시듐 감염실험에서는 분변내 원충 배설이 끝난뒤(*E tenella*의 경우에는 원충감염 7일후부터) 보상성 증체가 이루어지나 본 실험에서는 원충감염 2주후 투약군에서의 증체율 및 사료요구율이 NIC군과 NNC군보다 좋은 것으로 나타나 *A annua*의 투약이 증체를 및 사료요구율의 개선효과를 보여주는 것으로 생각된다.

항콕시듐제제의 효능을 평가하는 방법에는 여러가지가 있다. 그중에 항콕시듐지수(anticoccidial index, ACI)를 이용하는 방법이 가장 일반적이며 Morrison et al¹⁶에 의해 고안되었고 角田와 石井¹⁹는 Morrison et al¹⁶이 고안한 방법을 개선하여 항콕시듐지수를 평가하였다. 항콕시듐지수는 NIC군에서 96.9를, Aa군에서 123.4를 나타내서 *A annua*를 투약한 Aa군이 NIC군보다 26.5 높은 항콕시듐지수를 나타냈다. 이는 항콕시듐 효과에 대한 종합적인 지표를 나타내는 것으로 *A annua*가 닭 맹장 콕시듐에 대한 억제능력을 가지고 있는 것으로 생각된다.

결 론

Artemisia(A) annua(개똥쑥)가 닭 맹장 콕시듐증의 원인체인 *Eimeria tenella*에 미치는 항콕시듐 효과를 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 생존율은 차이가 없었으나 혈변도에 있어서는 감염-무투약군에 비해 감염-*A annua* 추출액 투약군이 혈변의 출현이 늦고 미약하였으며 병변도 또한 낮게 나타났다. 특히 오오시스트 감소율이 27.2%를 나타냈다.

2. 증체량과 상대증체율은 감염-무투약군에 비해 감염-*A annua* 추출액 투약군이 높게 나타났으며 원충접종 2주후에는 무감염-무투약군보다도 높았다. 사료요구율은 감염-무투약군에 비해 감염-*A annua* 추출액 투약군이 낮게 나타났으며 원충접종 2주후에는 무감염-무투약군보다도 낮았다.

3. 항콕시듐지수는 감염-무투약군에 비해 감염-*A annua* 추출액 투약군이 26.5 더 높았다.

참 고 문 헌

- Ball SJ. The development of resistance to glycarbylamide and 2-chloro-4-nitro benzamide in *Eimeria tenella* in chickens. *Parasitology* 1966; 56: 25-37.
- Conway DP. Poultry coccidiosis-diagnostic and testing procedures. *Pfizer International Ins New York* 1979; 31-33.
- Cuckler AC, Malanga CM. Studies on drug resistance in coccidia. *J Parasitol* 1955; 41: 302-311.
- Fouré N, Bennejean G. A new prophylactic coccidiostat: stenorol. Proceedings and Abstract of the 15th world's poultry Congress and Exposition, New Orleans, August 11-16, 1974; 92-94(In Fench).
- Greuel VE, Raether W. Kokzidiostatischer effekt von stenorol(Halofuginon) gegen die wichtigsten *Eimeria*-Arten des Huhnes in Batteriever such. *Arch Geflügelk* 1979; 43: 220-227.
- Harwood PO, Stunz DJ. A search for drug fast strain of *Eimeria tenella* *J Parasitol* 1953; 39: 268-271.
- Jeffers TK. *Eimeria acervulina* and *E maxima*: Incidence and anticoccidial drug resistance of isolants in major broiler-producing areas. *Avian Dis* 1974; 18: 331-342.
- Jeffers TK, Bentley EJ. Experimental development of monensin resistance in *Eimeria meleagridis*. *Poult Sci* 1980; 59: 1731-1735.
- Jeffers TK. Reduction of anticoccidial drug resistance by massive introduction of drug-sensitive coccidia. *Avian Dis* 1976; 20: 649-653.
- Joyner LP, Norton CC. The response of recently isolated strains of *Eimria meleagridis* to

- chemotherapy. *Res Vet Sci* 1970; 11: 349-353.
11. Joyner LP. Coccidiosis: Problems arising from the development of anticoccidial drug resistance. *Exp Parasitol* 1970; 28: 122-128.
 12. Klayman DL. Qinghaosu(artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science* 1985; 228: 1049-1055.
 13. Long PL. The biology of coccidia. University Park Press, Baltimore 1982; 375-414.
 14. McLoughlin DK. Coccidiosis: Experimental analysis of drug resistance. *Exp Parasitol* 1970; 28: 129-136.
 15. McLoughlin DK, Gardiner JL. Drug resistance in *Eimeria tenella* I. The experimental development of a glycarbylamide resistance strain. *J Parasitol* 1961; 47: 1001-1006.
 16. Morrison WD, Ferguson AE, Connerl MC, et al. The efficacy of certain coccidiostat against mixed avian coccidial infections. *Avian Dis*, 1961; 5: 222-228.
 17. Oikawa H, Kawaguchi H, Nakamoto K, et al. Field survey on coccidial infection in broilers in Japan-Results obtained in spring and summer in 1973. *Jpn J Vet Sci* 1974; 36: 321-328.
 18. Yvore P, Fouré N, Aycardi J, et al. The efficacy of stenorol(RU19110) in chemoprophylaxis of avian coccidiosis. *Recl Med Vet Ex Alfort* 1974; 150: 495-503.
 19. 角田 清, 石井俊雄. コクシジウム検査法. 鶏病研究會 1971.
 20. 角田 清, 石井俊雄. *Eimeria tenella* 野外株に對おるポリエ-テル 3藥劑の感受性試験. 科研製株式會社 1981; 5.
 21. 岩ヶ谷康男, 有可正. 野外農場よう採取した糞便調査及びサリノマイシン 感受性試験. 科研製株式會社, 社内資料 1983.
 22. 中藥大辭典. 소핵판권. 상해과학기술출판사 1985; 112-113.
 23. 高경식, 김윤식. 원색한국식물도감. 아카데미서적 1988; 330.
 24. 김재길. 원색 천연약물대사전(상권). 남산당 1984; 86.
 25. 노재욱. 흰생쥐 유래 크립토스포리듐의 병원성 및 몇가지 약제의 항크립토스포리듐 효과. 서울대학교 대학원 1993; 27-28.
 26. 농촌진흥청. 약물식물도감. 농촌진흥청 1972; 137.
 27. 문교부. 한국동식물도감 제29권 식물편(화분류). 문교부 1986; 697-698.
 28. 이창복. 대한식물도감. 향문사 1979; 756.
 29. 장두환, 조영웅. 국내에 수입된 항록시디움제의 평가에 대한 조사. 서울대학교 수의대 논문집 1980; 5: 138-152.