

넙치에 대한 케토코나졸 투여용량별 약물동태학적 특성

조미라 · 지보영 · 김진우 · 박미선
국립수산과학원

서론

스쿠티카충은 해산어류의 체표 등과 같은 외부기관 뿐만 아니라 뇌에까지 침입하며(Cheung et al., 1980; Ototake and Matsusato, 1986; Dragesco et al., 1995; Munday et al., 1997; Jee et al., 2001), 우리 나라에서는 양식 넙치에 심대한 경제적 손실을 야기 시키고 있다. 최근 본 연구팀에서는 넙치 스쿠티카충의 치료제로서 경구용 케토코나졸이 효과적임을 구명한 바 있으며 금번 연구에서는 스쿠티카충을 효과적으로 제어하기 위한 케토코나졸의 적정 약물 사용 방법을 제시하고자 투여용량에 따른 약물 동태학적 특성을 밝히고자 하였다.

재료 및 방법

케토코나졸(USP24, choongwae chemical corporation)을 검출하기 위한 기기 및 검출기는 HPLC (HITACHI D-6000), HITACHI L-4500이며, 이동상 용매는 methanol-acetonitrile-water(400:150:450,v/v/v), 칼럼은 C₁₈, 4.6×250mm이며 유속은 1ml/min이었다. 넙치 혈장 및 조직 내 케토코나졸 검출을 위한 전처리는 혈장 500 μ l 또는 균질화 시킨 각 조직 0.5 g 에 메탄올 800 μ l를 가하여 잘 혼합하고 실온에서 15분간 방치하여 10,000rpm에서 10분간 원심 분리시킨 후 상등액을 취하였다. 얻어진 상등액을 감압 건조하여 그 잔사는 0.05M 인산으로 희석하여 필터로 여과시켜 HPLC에 주입하여 분석하였다. 케토코나졸의 투여용량 및 반복 투여에 따른 약물동태학적 특성 및 잔류농도에 사용한 실험어는 건강한 넙치 (평균, 420-520g)를 수조별로 40마리씩 수용하고, 실험조건은 수온이 18±1℃, 용존산소량이 7±0.5 ppm 및 염분농도가 33±1이었다. 실험약물 및 농도는 케토코나졸(USP24, choongwae chemical corporation)을 어체중 1kg당 100mg과 200mg을 MP사료에 혼합한 후 경구로 1일 1회 강제 투여 또는 4일에 걸쳐 4회 강제 투여한 후 경구 투여한 실험어를 일정 시간별(3, 6, 10, 20, 28, 48, 72, 96, 120, 168, 216, 288, 360시간)로 무작위로 3마리씩 채집하여 미부 정맥으로부터 혈액 0.8ml씩 채혈 후 즉살시켜 각 장기(근육 및 간)를 취하였다.

결과 및 요약

자외부 검출기 210nm에서 케토코나졸은 retention time 7.13min에 양호한 반응을 나타내었고, 각각의 농도에 따른 검량선도 양호한 직선성 ($Y=18413x+234.94$, $R^2=0.9996$)을 나타내었으며, 조직 및 혈장 회수율이 79~91% 및 82~87%인 것으로 조사되었다.

케토코나졸의 투여용량에 따른 넙치 체내 약물동태학적 특성을 조사하기 위하여 케토코나졸 투여 용량별 (100 mg, 200 mg)로 넙치 체내 잔류량을 시간대별로 분석한 결과, 케토코나졸의 체내 (혈장 및 조직) 농도는 투여 용량에 비례하여 최대 농도가 감소하는 경향을 보였으며, 약물의 체내 잔류시간은 투여 용량에 비례하여 잔류시간이 길어지는 것으로 나타났다. 수온 $18\pm 1^\circ\text{C}$ 에서 케토코나졸 100 mg과 200 mg을 경구 투여한 넙치의 체내 약물 동태학적 분석을 비교하여 보면, 최고농도 (C_{max}) 각각은 혈장, 근육, 간에서 100 mg 투여 넙치가 21.298 $\mu\text{g/mL}$, 6.963 $\mu\text{g/mL}$, 33.202 $\mu\text{g/mL}$ 인 반면 200 mg 투여 넙치가 13.538 $\mu\text{g/mL}$, 5.190 $\mu\text{g/mL}$, 27.523 $\mu\text{g/mL}$ 인 것으로 나타나 본 약물의 경제적 투여용량은 100 mg인 것으로 판단되었다. 수온 $18\pm 1^\circ\text{C}$ 에서 케토코나졸 100 mg을 경구 투여한 넙치의 체내 약물 동태학적 분석을 살펴볼 때, 분포후상에서 배설반감기 ($T_{1/2\beta}$)는 각각 30.834 hr, 21.667 hr, 11.105 hr인 것으로 나타나 본 약물 100 mg을 경구 투여할 경우, 최소 11시간부터 최대 30시간 내에 재 투여해야 할 것으로 판단되었다. 케토코나졸 반복투여에 따른 혈중 및 조직 내 잔류농도를 조사하기 위하여 수온 $18\pm 1^\circ\text{C}$ 에서 케토코나졸 100 mg을 1회 경구 투여하면 18일째까지 약물이 검출된 반면 4회 반복 투여하면 24일째까지 약물이 검출됨에 따라 약물을 반복 투여하면 체내 잔류 기간이 연장되는 것을 알 수 있었다. 본 결과로부터 케토코나졸 100 mg을 4일에 걸쳐 4회 경구 투여할 때는 적어도 24일의 휴약 기간을 설정해야만 할 것으로 판단되었다.

참고문헌

- Cheung P.J., R.F. Rigrelli and G.D. Ruggieri. 1980. Studies on the morphology of *Uronema marinum* Dujardin(Ciliata:Uronematidae) with a description of the histopathology of the infection in marine fishes. J. Fish Dis. 3: 295-303.
- Dragesco A., J. Dragesco, F. Coste, C. Gasc, B. Romestand, J-C. Raymond and G. Bouxi. 1995. *Philasterides dicentrarchi*, n. sp., (Ciliophora, Scuticociliatida), a Histophagous Opportunistic Parasite of *Dicentrarchus labrax*(Linnaeus, 1758), a Reard Marine Fish. Europ. J. Protistol. 31: 327-340.
- Jee B.Y., Y.C. Kim and M.S. Park. 2001. Morphology and biology of parasite responsible for scuticociliatosis of cultured olive flounder *Paralichthys olivaceus*. Dis. Aquat. Org. 47: 49-55.
- Munday B.L., P.J. O'Donoghue, M. Watts, K. Rough and T. Hawkesford. 1997. Fatal encephalitis due to the scuticociliate *Uronema nigricans* in sea-caged, southern bluefin tuna *Thunnus maccoyii*. Dis. Aquat. Org. 30: 17-25.
- Ototake M. and T. Matsusato. 1986. Notes on Scuticociliata infection of cultured juvenile flounder, *Paralichthys olivaceus*. Bull. Natl. Res. Inst. Aquaculture. 9: 65-68. (in Japanese).