

Chloramphenicol의 경구투여에 따른 양식 넙치, *Paralichthys olivaceus*의 조직내 잔류량 및 혈액학적 변화

정소정 · 서정수 · 엄혜경 · 김나영 · 이상환 · 허민도 · 정현도 · 정준기[†]
부경대학교 수산생명의학과

Tissue Level of Chloramphenicol and Haematological Changes in Olive flounder, *Paralichthys olivaceus* Orally Administered Chloramphenicol

So Jung Jung, Jung Soo Seo, Hye Kyung Eom, Na Young Kim, Sang Hwan Lee,
Min Do Huh, Hyun Do Jung and Joon Ki Chung[†]

Department of Aquatic Life Medicine, Pukyong National University, Busan 608-737, Korea

This study was performed to investigate the pathophysiological side effects of chloramphenicol (CAP) on olive flounder, *Paralichthys olivaceus*. 150 mg/kg/bw/day of CAP was orally administered forcedly to flounder for 4 days and then the flounder was monitored for 11 days. The level of hematocrit was significantly decreased from 2 day to 3 day of CAP treatment in CAP-treated group. The levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) and gamma glutamyl transferase (GGT) were slightly increased during the treatment of CAP and gradually decreased after the treatment of CAP. The levels of blood urea nitrogen (BUN) and creatinine kinase (CK), although not significant, were slightly increased during the treatment of CAP. The level of lactate dehydrogenase (LDH) was not changed during the treatment of CAP but slightly increased after the treatment of CAP. However, no histopathological changes were observed in various organ after the treatment. From these results, it is suggest that CAP can evoke several side effects on haematopoietic organs in olive flounder.

Key words: Chloramphenicol, Haematological changes, Side effects, Serum biochemistry analysis

국내 양식어업은 1990년대 후반부터 국민의 소득향상을 위하여 생산규모가 대형화되고 있으며, 또한 소비자의 기호변화에 따라 부가가치가 높은 어류를 중심으로 양식품목이 다양화, 고급화되는 추세이다. 이와 같은 양식 산업의 생산 규모 증대와 더불어 새로운 병원체에 의한 양식 현장에서의 어병 발생도 매년 급증하여 그로 인한 경제적 피해가 상당한 비중을 차지하고 있다. 현재 양식 어류에서는 에드워드병, 비브리오팀, 연쇄구균병 및 활주세균병등과 같은 다양한

세균성 질병에 기인한 경제적 손실이 막대하며, 대처 방법으로 주로 많은 항생제에 의존하는 것이 현 실정이다. 그러나 항생제의 다양화 및 사용 빈도 증가로 인해, 항생제의 오용으로 인한 약물의 잔류, 내성균의 증가, 숙주 동물의 생리적 부작용 등의 발생으로 질병치료에 어려움을 겪고 있다. 국내 양어장에서 현재 다양한 질병을 치료하기 위해 인체에 국한적으로 사용되는 chloramphenicol (CAP)을 불법적으로 사용하고 있지만, 이에 따른 약물사고가 발생하여 많은 피

[†]Corresponding Author : Joon Ki Chung. Tel : 051-620-6142,
Fax : 051-628-7430, E-mail : jkchung@pknu.ac.kr

해를 입고 있다. CAP가 유발하는 육상동물의 여러 가지 혈액학적 독성은 알려져 있지만 (Holt *et al.*, 1993, 1997; Trevett *et al.*, 1992), 양식 어류에 대한 연구는 거의 이루어지지 않고 있는 실정이다.

CAP는 1947년 *Streptomyces venezuelae*에서 첫 번째로 분리된 항생제이며 70S 리보솜의 50S subunit을 결합하여 세균내의 단백질 합성을 억제시킨다. 이 항생제는 1948년부터 typhus fever 치료제로 사용되어왔고 salmonellosis 와 haemophilus influenza에 의한 여러 가지 감염, 특히 뇌막염이나 호흡계 질환, 신경계 질환을 치료하는데 널리 이용되었으며 지금은 주로 귀나 눈 감염 치료제로도 주로 사용되고 있다 (김, 1997). 게다가, 이 약물은 저렴한 가격과 좋은 약동학적 특성을 가지고 있기 때문에 다른 항생제에 비해 많이 사용되어왔으나, CAP는 다음과 같은 다양한 혈액 독성을 일으킨다고 알려져 있다 (Holt *et al.*, 1993, 1997; Yunis, 1973, 1988; Trevett *et al.*, 1992). 첫 번째로 망상 적혈구 감소증 (reticulocytopenia), 백혈구 감소증 (leucopenia) 및 혈소판 감소증 (thrombocytopenia)을 유발한다고 알려져 있다 (Trevett *et al.*, 1992). 게다가, CAP의 혈액 독성은 골수는 정상시와 같아 보이나, 적혈구 세포 수 감소와 함께 세포질이 감소하여 myeloid: erythroid (M : E ratio) 비율이 증가하는 현상을 보고하였다 (Trevett *et al.*, 1992). 두 번째 중요한 혈액독성은 CAP가 재생불량성 빈혈 (aplastic anaemia)을 일으키는 것으로, CAP는 유전인자가 약물의 대사에 관여하여 독성을 증가시켜 범혈구감소증 (pancytopenia)과 재생불량성 빈혈을 유발하는 것으로 알려져 있다 (Feder *et al.*, 1981). 세 번째, 사람의 경우 CAP에서 유발된 혈액독성은 흔하진 않지만 재생불량성 빈혈에서 백혈병으로 발전하는 경우가 있는데, 이것은 CAP가 발암원으로서 작용한다는 것을 보여주었다 (Vacha *et al.*, 1981). 이러한 잠재된 독성에 의한 예상치 못한 부작용 때문에 선진국에서는 특수한 경우를 제외하고는 식용 가축 및 가축

사료에 사용을 금지하고 있다. 그럼에도 불구하고 CAP의 그람 음성·양성 세균등에 대한 광범위한 항균효과와 저렴한 가격으로 인한 장점 때문에 전 세계적으로 여전히 불법적으로 많이 사용되고 있는 실정이다. CAP가 유발하는 육상생물의 여러 가지 혈액학적 독성은 알려져 있으나 (Ogutu *et al.*, 2002; Turton *et al.*, 2000, 2002a; Vacha *et al.*, 1981), 국내 양식 어류인 넙치 (*Paralichthys olivaceus*)에 대한 연구는 별로 되어져 있지 않다.

따라서, 본 연구에서는 금지 약물임에도 불구하고 현재 불법적으로 양어장에서 사용되고 있는 CAP가 어류에 어떠한 생리적 부작용을 일으키는지를 알아보기 위하여 다양한 농도의 CAP를 넙치에 투여하였을 때 어류 장기의 조직내 잔류와 혈액학적 변화를 조사하였다.

재료 및 방법

CAP의 투여 및 시료의 채취

실험어는 동해 소재 양어장에서 육성 중인 평균 체중 88.7g 넙치, *P. olivaceus*를 분양 받아 절식하면서 2주 동안 순치시켰다.

Chloramphenicol (CAP; 헤로세친/ 종근당)을 Phosphate buffer saline (PBS)에 녹여 보존액을 만들어 희석하여 사용하였다. CAP는 넙치 28마리를 MS-222로 마취시켜, 어체 무게 당 150 mg/kg을 강제로 4일 동안 매일 하루에 한번 씩 강제 투여하였으며, 대조구는 동량을 PBS로 경구 투여하였다. CAP 투여 후 실험어는 20°C의 정수식 수조 (크기: 288 L)에 수용하였으며, 수조의 물은 수질의 악변을 방지하기 위하여 미리 20°C로 정정한 여과해수로 매일 전부 또는 반씩 교환하여 주었다. 4회의 CAP 경구 투여 후, 실험어는 사료 투여를 중지하였으며, 총 10일 동안 반응을 조사하였다.

CAP의 강제 투여 1일 후와 그 후는 추가 투여 직전에 실험어를 체포하여 별도로 수용하고 (1 DT, 2 DT, 3 DT, 4 DT), 남은 실험어는 투여 스

케줄에 따라 3일간 연속적으로 강제 투여하였다. 4회의 강제 투여가 완료된 실험구 및 대조구 어류는 투여 종료 1, 3일 및 6일 (1 AT, 3 AT, 6 AT)에 각 4미씩을 채포하여 시료로 사용하였다. 실험어는 먼저 MS-222로 마취시킨 후, 미부 혈관으로부터 채혈하고 나서 해부하여 간, 신장, 위, 장, 두신 및 비장 조직을 적출하였다.

조직내 CAP 잔류량 분석

CAP의 잔류량 분석은 Cravedi *et al.* (1985)의 방법에 따라 HPLC system (HP1100 Series; Hewlett-Packard)을 이용하였다. 먼저, CAP (150 mg/kg)을 강제 투여한 넙치의 간, 신장 조직을 분리 후, 조직 (0.2 g)은 70% 초산 (1.8 ml)으로, 1분 동안 균질화하였다 (polytron, PT). 균질화한 조직은 원심분리하여 (15,000 rpm, 15 min) 상층액을 회수하였다. 상층액은 다시 증발시킨 후, 남은 잔기는 HPLC 분석용매 (2 ml)에 녹여, 0.45 μ m syringe filter (Nalgene)로 여과 후, 각 샘플 당 100 μ l씩 분석하였다. 분석을 위해 사용한 칼럼은 Spherisorb ODS C18 (5 μ m, 125 \times 4 mm Hewlett-Packard)을 사용하였으며, 분석조건은 유속이 1 ml/min이며, column oven은 30°C로 고정하였고, 검출과장은 280 nm의 흡수율에서 수행하였다. 분석에 사용된 이동상은 methanol과 heptane sulphonic acid sodium salt를 3:7의 비율로 혼합한 후, pH를 3.3에 맞추어서 사용하였다.

조직학적 영향 분석

적출한 간, 신장, 위, 장, 두신 및 비장을 절취하여 Bouin액에 고정한 다음 상법에 따라 포매하여 조직절편을 만들었다. 각각의 조직절편은 hematoxylin-eosin (H&E)법으로 이중 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

혈액학적 영향 분석

각 어류로부터 혈액학적 영향을 분석하기 위해 어류의 미부혈관으로부터 채혈 후, Ht 수치,

적혈구 및 백혈구 수치를 측정하였다. 혈청성분은 원심분리로 분리하여, 분석하기 전까지 -75°C 초저온 냉동고에 보관하였다. 분리한 혈청내의 성분 분석 [alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatine kinase (CK), γ -glutamyltranspeptidase (GGT), blood urea nitrogen (BUN), lactate dehydrogenase (LDH), uric acid (UA)]은 혈액 분석기 (CHIRON /PIGNOSTICS - Express p/vs)를 이용하여 상기의 항목을 분석하였다.

통계학적 분석

결과의 통계적 처리는 Sigma plot을 이용하여 students's t-test 로 실시하였으며, $p < 0.05$ 일 때 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

조직내 CAP 잔류량 및 조직학적 영향

넙치의 간 및 신장 내의 CAP 잔류량은 HPLC 분석법을 이용하여 분석하였다. 분석한 결과 넙치 간 내의 CAP 잔류량은 CAP를 투약한 실험구에서 투약기간 동안 일정하게 증가하는 경향을 보였으며, 투약 종료 후 3 DT와 비교할 때 1, 3, 6 AT에서 유의적인 감소가 관찰되었다 (Fig. 1A). 신장 내의 CAP 잔류량은 간과 마찬가지로 투약기간 중에 실험구에서 증가하는 경향을 보였고 투약종료 후 감소했다. 또한 1 DT와 2 DT 사이에 유의적인 증가와 1 AT와 3 AT 사이에 유의적인 감소가 나타났다 (Fig. 1B). 실험결과 넙치의 CAP 잔류량은 신장에서 보다 간에서 잔류하는 양이 더 많았으나, 약물투여 종료 후 CAP 소멸은 신장보다는 간에서 더 빨리 일어났다.

조직내의 CAP가 잔류함에도 불구하고, 어류의 CAP 투여에 따른 각종 장기 (간, 신장, 장, 위)의 조직학적 영향을 광학현미경하에서 관찰시 약물에 의한 조직학적인 변화는 관찰할 수 없었다.

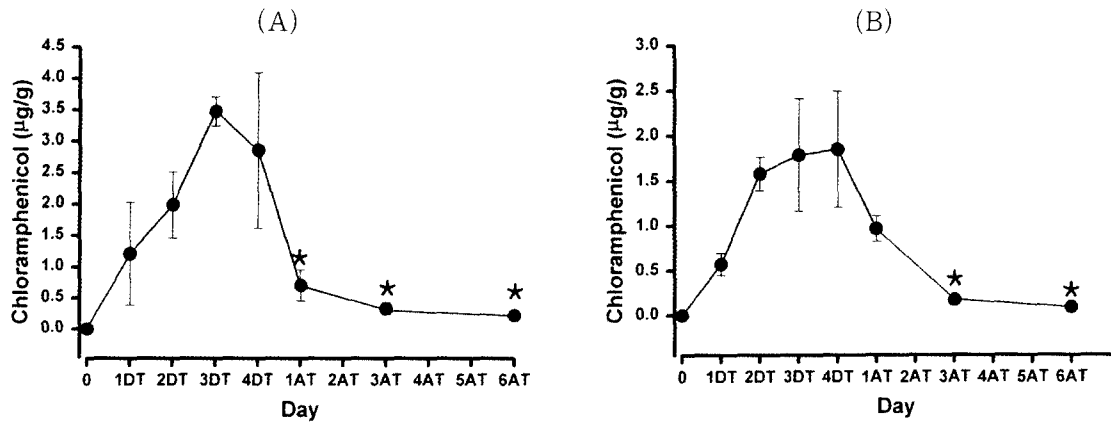


Fig. 1. Concentration of chloramphenicol in the liver (A) and kidney (B) of olive flounder orally administrated at a dose of 150 mg/kg (B.W./day) for 4 days. The concentrations were monitored during the administration and followed 6 days after the administration. (mean \pm S.D.; $n=4$).

* indicates $p \leq 0.05$.

혈액학적 영향

넙치의 CAP 투여 후 혈액 내의 효소 활성의 변화를 관찰 하고자 혈액분석기를 이용하여 alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatine kinase (CK), γ -glutamyltranspeptidase (GGT), blood urea nitrogen (BUN), lactate dehydrogenase (LDH), uric acid (UA) 등의 항목을 분석하였다 (Table 1). ALT 수치는 실험 기간 중에는 실험구와 대조구를 비교하였을 때 유의적인 차이는 보이지 않았다. 그러나 실험구는 최종 투약 후 6 AT에서 대조구와 유의적인 차이를 나타내었다. AST와 ALP 수치는 투약 기간 동안 실험구의 수치는 증가하는 경향을 나타내었으며, 투약종료 후 AST 수치는 감소되는 추세가 나타났고, ALP 수치는 유의적으로 투약종료 후 감소하였다. 그러나, 실험구는 대조구와 비교하였을 때, 유의적인 차이는 나타나지 않았다. GGT와 LDH 수치는 CAP 투약기간과 투약종료 후 실험구와 대조구간의 유의적인 차이가 나타나지 않았지만 투약종료 후 실험구에서 GGT 수치는 감소하는 경향이 있었고 LDH 수치는 약간 증가하는 경향을 보였다. CK 수치는 투약기간 동안 실험구에서 유의적으로 증가하였고, 투약종료 후 6

AT에서 유의적으로 감소하였다. 그리고 2 DT까지는 대조구와 실험구가 유의적인 차이가 나타나지 않았지만, 투약종료 후 1 AT에서 대조구와 실험구에서 유의적인 차이가 나타났다 ($p < 0.05$). BUN 수치는 실험구와 대조구간의 전반적으로 유의적인 차이를 보이지 않았다. 그러나, 실험구는 투약기간 동안 증가추세를 보이다 투약종료 후 감소하는 경향을 보였고, 3 AT에서 6 AT동안 실험구는 BUN 수치가 증가하는 경향을 나타내었으나, 대조구와는 유의적 차이가 없었다. UA 수치는 BUN 수치와 같이 실험구와 대조구사이의 유의적인 차이를 나타내지는 않았다. 실험구에서 1 AT까지 대조구와 차이가 나지 않으나, 3 AT에서부터는 UA 수치가 증가하는 경향을 나타내었다. CAP 투여에 따른 혈액 성상의 변화를 알아보기 위하여 hematocrit (Ht) 수치, 적혈구와 백혈구 숫자를 측정하였다. Ht 수치는 시간이 경과함에 따라 대체적으로 감소하는 경향이 있었고 실험구와 대조구를 비교하였을 때 실험구의 수치가 현저하게 감소하는 경향을 보였으며 (Fig. 2), 더불어, 적혈구의 수도 감소하였다. 그러나, 본 실험의 농도구에서는 백혈구의 수는 다소 감소하는 경향을 보였으나 유의한 차이는 나타나지 않았다.

Table 1. Results of serum biochemistry analysis from olive flounder orally administered at a dose of 150 mg/kg (B.W/day) chloramphenicol for 4 days

Group	concentration	1DT	2DT	3DT	4DT	1AT	3AT	6AT
AST	0	30.27(4.38)	33.85(3.95)			24.65(7.25)		14(2.2)
	150	9.7(0.2)	13.9(1.87)	23.9(3.1)	42.3(12.3)	15.5(3)	5.85(3.55)	15.9(1.2)
ALT	0	2.09(0.14)	2.03(0.7)			1.4(0.15)		0.43(0.13)
	150	2.5(0)	2.45(1.45)	1.45(0.25)	2.63(0.49)	2.05(0.58)	2.81(1.1)	*3.4(0.12)
ALP	0	76(3.98)	75.5(23.5)			59(12)		59.5(1.5)
	150	67.5(10.5)	75.7(1.3)	91.5(12.5)	109.5(2.5)	58(3)	65.5(95.5)	53(0)
GGT	0	3.5(0.5)	4(2)			3(0)		4(0)
	150	2.25(1.25)	4(0.91)	5(0)	6.67(1.86)	4.67(1.67)	3.33(1.45)	3.67(1.2)
LDH	0	21.67(5.84)	31.5(12.5)			5.5(3.5)		28.33(15.45)
	150	12.5(4.5)	6.2(0.2)	8.5(0.6)	2.5(0.5)	6.5(2.5)	15(0)	15.5(5)
UA	0	0.38(0.05)	0.5(0)			0.33(0.09)		0.3(0.06)
	150	0.55(0.87)	0.52(0.07)	0.6(0.1)	0.53(0.09)	0.5(0)	0.067(0.03)	0.57(0.09)
BUN	0	3.68(0.58)	4.35(0.55)			4.47(0.72)		3.4(0.63)
	150	3.5(0.96)	4.88(0.78)	5.33(0.88)	7.2(1.5)	4.74(1.07)	3.03(0.15)	4.93(0.35)
CK	0	1024(295.5)	1975(704.5)			1159(99.5)		1771(242.5)
	150	229.5(51.5)	353.7(128.7)	1240(20)	5332(983)	*3418(510.5)	3037(410.5)	861(182)

Samples were taken at 1, 2, 3, 4 days during the treatment and 1, 3, 6 days after the treatment. All control fish are treated with PBS. Abbreviations and units ALP, alkaline phosphatase, IU/ℓ; ALT, alanine aminotransferase, IU/ℓ; AST, aspartate aminotransferase, IU/ℓ; CK, Creatine kinase, IU/ℓ; GGT, γ -glutamyltranspeptidase, IU/ℓ; BUN, blood urea nitrogen, IU/ℓ; LDH, lactate dehydrogenase, IU/ℓ; UA, uric acid, IU/ℓ. Values are means \pm S.E.M. * indicates $p \leq 0.05$.

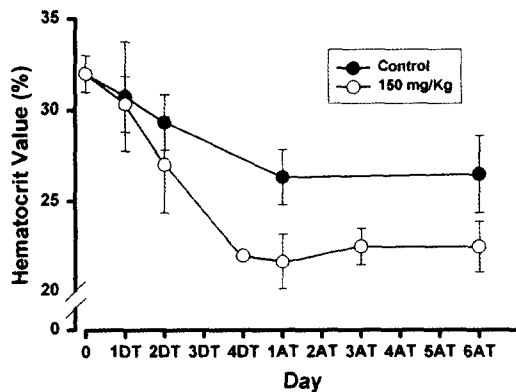


Fig. 2. Hematocrit results from olive flounder orally administered at a dose of 150 mg/kg (B.W/day) chloramphenicol for 4 days, and sampled at 1, 2, 3, 4 days during treatment and 1, 3, 6 after treatment. (mean \pm S.D.; n=4).

고 찰

Chloramphenicol (CAP)은 광범위 항생제로 동물 질병을 치료하는 데 있어 효과적인 약물이며, 양식어류에서는 CAP가 세균성 질병을 치료하는 데 효과적이라고 알려져 있다 (Feder *et al.*, 1981).

현재 국내외에서 CAP 대신에 같은 종류인 thiamphenicol (TAP)이 다양한 양식어종에서 질병 치료용으로 사용되어 지고 있다. 이 TAP를 15, 30 mg/kg/bw/day으로 농어에 단일 강제 투여하였을 때 어체내에 약물이 잔류하며, 저 농도에서는 투약 후 6시간째 TAP 잔류량이 최고치로 나타나며, 고농도에서는 8시간이 지난 후에

최고치로 관찰되며, TAP 잔류량이 근육, 피부, 척추 보다 내부 장기인 간에서 더 많다는 사실을 보고하였다 (Castells *et al.*, 2000; Malvisi *et al.*, 2002). 또한, 30 mg/kg TAP를 단일 강제 투여했을 때 어병 세균에 대한 MIC (Minimum inhibitory concentration) 50의 2-3배 이상 높은 양이 혈청에 잔류하며, 저농도로 TAP를 투약했을 때 최고 잔류가 5일 이었고, 고농도 투약 때에는 6일로 나타난다고 보고하였다 (Intorre *et al.*, 2002). 그리고 CAP를 대하 (*Penaeus chinensis*)에게 3일간 2,000 mg/kg를 사료에 혼합하여 투여하였을 때 약물의 반감기는 10.04 시간으로 보고하였으며 (Weifen *et al.*, 2004), 사람에게서 세균성 질병을 치료하기 위해 어린이에게 fosphenytoin을 단일 근육 주사하고 CAP sodium succinate을 25 mg/kg으로 72시간 동안 6시간마다 정맥 주사하여 얻은 자료에서 처음 투약 후, CAP 잔류량이 점차 증가하다가 투약 종료 후 감소하는 것을 보고하였다 (Ogutu *et al.*, 2002). 이와 같은 자료를 바탕으로 본 연구에서는 생리적 독성을 측정하기 위하여 양식 어류 내부 장기인 간과 신장의 CAP 잔류량을 HPLC로 분석하여 보았다. CAP 투여한 양식 넙치의 간과 신장 모두에서 투약기간이 늘어날수록 잔류량이 증가하는 것과 투약이 끝난 다음 급속히 줄어드는 경향을 볼 수 있었고 신장과 비교할 때 간에서 더 많이 잔류함을 관찰할 수 있었으며, 이는 TAP의 농어에 대한 잔류량을 조사한 결과와 유사하였다.

동물에 대한 항생제의 생리적 독성의 평가 지표로 혈청학적 분석이 많이 이용되어지고 있으며, CAP의 동종 약물인 TAP를 쥐에게 250과 375 mg/kg를 위장관에 직접 투약했을 때 RBC, Ht와 hemoglobin (Hb) 수치가 증가하였고 특히, 375 mg/kg 투약 시에 Hb 수치가 크게 증가한다고 보고하였다 (Turton *et al.*, 2002). 게다가, 실험 동물에 사료 및 물 섭취 감소에 따른 탈수에 의해서도 RBC, Ht와 Hb 수치가 영향을 받을 수 있다고 보고하였다 (Maejima and Nagase, 1991).

본 연구에서 전체적으로 투약구가 대조구에 비해 낮은 Ht 수치를 나타내었으므로 잠재적으로 적혈구 생성에 CAP가 영향을 끼친다는 것을 추정할 수 있었다. TAP와 CAP를 1,750, 3,500 mg/kg으로 각각 마우스에 투약하여 16시간째 혈청의 생화학적 검사를 수행하였을 때 AST, ALT 및 GLDH의 상승에 의해서 간 손상을 확인하였다 (Turton *et al.*, 2000b). 그러나, TAP와 CAP 4,000 mg/kg을 각각 마우스에 투약하고 36시간째 검사하였을 때는 GLDH는 상승하였지만, AST, ALT는 변화가 없으며, TAP와 CAP를 각각 4,000, 6,000 mg/kg을 쥐에 투약하였을 경우 ALP만 상승하였을 뿐 ALT, AST 및 GLDH에서는 커다란 증가가 없었으며, ALP 증가는 쥐에서 TAP가 유도한 장관 변화와 관계가 있을 것으로 보고하였다. 본 연구에서 CAP 투여에 따른 간 경변과 신장 조직 이상을 알아보기 위하여 혈청내 다양한 효소를 측정하였을 때, AST는 CAP 투약구에서 투약기간 동안 증가하였고 투약종료 후 감소하는 경향을 보였지만 대조구와는 유의적인 차이가 없었기 때문에 AST가 증가하였다고 해서 이것이 CAP에 의한 간 질환인지를 감별하는 자료가 될 수는 없었다. 그리고 ALT의 변화도 수치 차이가 적기 때문에 유의적인 차이가 나타나도 커다란 영향을 받았다고 볼 수 없었다. 그리고, ALP와 GGT의 모든 투약구의 수치가 투약기간 중에 상승하고 투약종료 후 감소하는 경향을 나타내었으나 투약구와 대조구간의 유의적인 차이가 없었으므로, CAP에 의한 간경변에 의한 것이라고는 추정할 수 없었다. LDH 검사는 다양한 심장질환, 간 질환, 신장 질환, 악성 종양 백혈병, 악성빈혈 등의 진단의 지표가 되며, UA는 단백질의 대사 이상이나 신장 기능 장애의 진단을 위해 중요한 수치로 알려져 있다 (金井, 金井, 1983). 그러나, 본 연구에서 LDH와 UA는 신장 이상의 지표로 삼을만한 유의적인 변화가 나타나지 않았다. BUN과 CK 수치는 만성 신부전증, 근 영양실조, 말초순환부전 등의 진단의 지표가 된다고 알려져 있는데

(金井, 金井, 1983), 본 연구에서 CK와 BUN이 투약기간 동안 실험구가 유의적으로 증가하였거나 증가하는 경향을 보였으나, 대조구와의 유의한 차이를 보이지 않았기 때문에 신장 기능에는 이상이 없는 것으로 추정되었다.

다양한 동물에서 CAP에 의한 독성의 특징은 조직학적 영향으로 마우스의 골수조직을 분리하여 관찰하였을 때, 세포질에서 백혈구와 myeloid, monocytic cell precursors 내에 공포가 발견되거나 (Turton *et al.*, 2002b), 어류에서는 혈청내의 공포, 핵의 변화, 적혈구의 감소, 적혈구의 지방대사의 장애등이 나타난다고 보고하였으나 (Kreutzmann, 1977), 본 연구에서 다양한 조직에 대하여 광학현미경하에서의 조직학적 변화는 관찰되지 않았다. 그러나, 어류 내부 장기 중 간 및 신장 조직등의 전자현미경적 관찰이 필요하지 않는가 추정되었다.

본 연구를 종합하여 보면, CAP를 150 mg/kg으로 4일 동안 양식 넙치에 투여했을 때, 간과 신장에서 약물이 잔류함에도 불구하고 병리조직학적 변화는 없으나, 혈청학적 분석을 통하여 CAP가 간, 신장에는 손상을 입히지 않는다고 추정되었다. 그러나, Ht 수치 및 적혈구 수의 감소로 CAP가 적혈구 생성에 영향을 미친다는 사실을 알 수 있었다. CAP를 본 실험에 사용된 농도로 양식 넙치에 투여했을 때, 실험기간 중 약물에 의한 폐사는 일어나지 않았으나, 현장에서 불법적으로 사용된 CAP에 의한 약물사고가 본 농도에서도 발생하고 있다. 이것은 몇몇 연구들에서 CAP가 홀로 동물에 대한 부작용을 일으키기보다 다양한 환경인자들과의 상호 작용등에 의하여 부작용이 발생한다고 보고되었다 (Vacha *et al.*, 1981). 특히, CAP가 자외선과 함께 작용하면 독성이 증가하고, 하루 중 자외선을 4시간 보다 6시간 쬐었을 때 2.5배 이상 독성이 증가한다고 보고되었다 (Vacha *et al.*, 1981). 따라서, 향후 CAP와 다양한 환경인자들에 의한 양식 어류의 부작용에 대한 연구가 더 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

본 연구는 chloramphenicol (CAP)의 경구 투여에 따른 넙치 (*Paralichthys olivaceus*)의 조직내 잔류와 혈액학적인 변화를 관찰하였다. 이 연구를 위해 시중에서 판매되고 있는 CAP 약물인 헤로세친 (종근당)을 150 mg/kg/bw/day으로 넙치의 위장관 속으로 4일 동안 투여 후, 6일 동안 실험을 수행하였다. 실험 기간동안 어류 신장 및 간으로부터 CAP 잔류량을 분석하였으며, CAP 투여에 따른 넙치의 다양한 생리적 변화를 관찰하기 위해 혈청학적·조직학적 영향 분석 및 면역 능력에 관한 검사를 실시하였다. 약물의 조직내 잔류량은 넙치 신장에서 보다 간에서 잔류하는 양이 더 많았으나, 약물투여 종료 후 CAP 소멸은 신장보다는 간에서 더 빨리 일어났다. Ht 수치는 약물을 투여하는 2일째와 3일째에서 유의하게 감소하였으나 나머지 기간동안 대조구와 별다른 차이를 나타내지 않았다. 혈청내 효소 성분 분석인 AST, ALT와 ALP, GGT는 모두 투약구의 수치가 투약기간 중에 상승하고 투약종료 후 감소하는 경향을 나타내었고, CK와 BUN은 투약기간 동안 실험구에서 유의적으로 증가하는 경향을 보이나, 투약구와 대조구 사이의 유의한 변화를 관찰할 수 없었다. LDH는 투약기간 동안에는 유의한 변화가 없었지만, 투약 종료 후 투약구에서 증가하는 경향을 보였다. 그리고 조직학적 분석에서는 약물 투여에 따른 두신, 체신, 장, 위, 간 및 비장의 조직학적 이상을 관찰할 수 없었다. 이 결과들은 CAP의 투여가 양식넙치의 조절 기관에 있어 부작용을 일으킨다는 사실을 나타내었다.

감사의 글

본 연구는 2003년도 해양수산부 KSGP의 연구비 지원에 의하여 수행된 연구 결과의 일부임을 밝힙니다.

참고 문헌

- Castells, G., Intorre, L., Bertini, S., Cristofol, C., and Arboix, M.: Oral single-dose pharmacokinetics of thiamphenicol in the sea-bass (*Dicentrarchus labrax*). *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 23:53-54, 2000.
- Cravedi, J.P., Heuillet, G., Peletan, J., and Wal, J.: Disposition and metabolism of chloramphenicol in trout. *Xenobiotica*, 15:115-121, 1985.
- Feder, Jr H.M., Osler, C., and Maderazo, E.G.: Chloramphenicol: a review of its use in clinical practice. *Infect. Dis.*, 3:479-479, 1981.
- Holt, D.E., Harvey, D., and Hurley, R.: Chloramphenicol toxicity. *Adv. Drug. React. Toxicol. Rev.*, 12:83-95, 1993.
- Holt, D.E., Ryder, T.A., Fairbairn, A., Hurley, R., and Harvey, D.: The myelotoxicity of chloramphenicol: *in vitro* and *in vivo* studies: I. *In vitro* effects on cells in culture. *Hum. Exp. Toxicol.*, 16:570-576, 1997.
- Intorre, L., Castells, G., Cristofol, C., Bertini, S., Soldani, G., and Arboix, M.: Residue depletion of thiamphenicol in the sea-bass. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 25:59-63, 2002.
- Kreutzmann, L.: The effect of chloramphenicol and oxytetracycline on haematopoiesis in the european eel (*Anguilla anguilla*). *Aquacul.*, 10:323-334, 1977.
- Maejima, K., and Nagase, S.: Effect of starvation and refeeding on the circadian rhythm of haematological and clinicobiochemical values, and water intake of rats. *Exp. Anim. Tokyo.*, 40:389-393, 1991.
- Malvisi, J., della Rocca, G., Anfossi, P., Tomasi, L., Di Salvo, A., Zanchetta, S., Magni, A., Sello, M., and Giorgetti, G.: Tissue distribution and residue depletion of thiamphenicol after multiple oral dosing in sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) and seabream (*Spraus aurata* L.). *J. Appl. Ichthyol.*, 18:35-39, 2002.
- Ogutu, B.R., Newton, C.R., Muchohi, S.N., Otieno, G.O., and Kokwaro, G.O.: Phenytoin pharmacokinetics and clinical effects in African children following fosphenytoin and chloramphenicol coadministration. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 54:635-642, 2002.
- Trevett, A.J., Naraqi, S., and Wembri, J.: Typhoid fever complicated by chloramphenicol toxicity, ataxia and psychosis. *Papua New Guinea Med. J.*, 35:205-209, 1992.
- Turton, J.A., Havard, A.C., Robinson, S., Holt, D.E., Andrews, C.M., Fagg, R., and Williams, T.C.: An assessment of chloramphenicol and thiamphenicol in the induction of aplastic anaemia in the BALB/c mouse. *Food Chem. Toxicol.*, 38:925-938, 2000.
- Turton, J.A., Andrews, C.M., Havard, A.C., and Williams, T.C.: Studies on the haemotoxicity of chloramphenicol succinate in the Dunkin hartley guinea pig. *Int. J. Exp. Path.*, 83:225-238, 2002a.
- Turton, J.A., Andrews, C.M., Havard, A.C., Robinson, S., York, M., Williams, T.C., and Gibson, F.M.: Haemotoxicity of thiamphenicol in the BALB/c mouse and Wistar Hanover rat. *Food Chem. Toxicol.*, 40:1849-1861, 2002b.
- Vacha, J., Pospisil, M., and Velconsky, V.: The toxic effect of chloramphenicol on erythropoiesis in X-irradiated Mice. *Chemotherapy*, 27:131-138, 1981.
- Weifen, W., Lin, H., Xue, C., and Jamil, K.: Elimination of chloramphenicol, sulphamethoxazole and oxytetracycline in shrimp, *Penaeus chinensis* following medicated-feed treat-

- ment. *Environ. Inter.*, 30:367-373, 2004.
- Yunis, A.A.: Chloramphenicol-induced bone marrow suppression. *Semin. Haematol.*, 10:225-234, 1973.
- Yunis, A.A.: Chloramphenicol: relation of structure to activity and toxicity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 28,83-100. 1988.
- 김경환: 이우주의 약리학 강의, p 598-600; 의학문화사, 서울, 1997.
- 金井 泉, 金井 正光: 임상검사법 개요, p 402-420; 485-488; 497-501; 고문사, 서울, 1983.

Manuscript Received : January 22, 2004

Revision Accepted : April 26, 2004

Responsible Editorial Member : Kwan-Ha Park
(Kunsan Univ.)