

잉어에 있어서 Quinolones (Ciprofloxacin, Norfloxacin 및 Oxolinic acid)의 경구투여에 따른 장기내 분포상

최민순[†] · 박관하

군산대학교 해양과학대학 수산생명의학과

Distribution of Quinolones (Ciprofloxacin, Norfloxacin and Oxolinic acid) after Oral Administration in Carp (*Cyprinus carpio*)

Min-Soon Choi[†] and Kwan-Ha Park

Department of Aqualife Medicine, Kunsan National University, Kunsan, 573-701, Korea

The concentrations of quinolones (oxolinic acid; OXA, norfloxacin; NRF & ciprofloxacin; CPF) after oral administration of single doses (20 mg/kg B.W.) were investigated in carp (*Cyprinus carpio*) kept in freshwater at 20-23°C. The distribution of the drug was studied after treatment. At points timed, from 1 h to 96 hrs after administration, blood (B), liver (L), kidney (K) and muscle (M) from 5 individuals in each group were collected for analyse with microbiological bioassay method. The peak concentrations were measured at 8 h (L), 12 h (B and K) and 24 h (M) after administration regardless of treated drugs. Considerably high concentrations of CPF (13.8-19.6 µg/ml) NRF (11.8-16.9 µg/ml) and OXA (10.8-13.9 µg/ml) were revealed during the 24 h. At the last time point of the experiment (96 h), concentrations of all three quinolones were: OXA, 2.3-6.3 µg/ml; NRF, 3.1-4.5 µg/ml; CPF, 3.0-5.5 µg/ml in samples. The concentrations decreased subsequently, indicating a first rapid redistribution, followed by a slow phase of elimination. The steady state was observed in blood (12-36 h), liver (12-96 h) and muscle (36-96 h) after the initiation of treatment with OXA. Concerning the compartmental concentrations, (L, K, and M/B concentration ratio), the fluctuation of the ratio was founded at different time points, among drugs. For CPF, highest tissue ratios were prolonged in the order of L>K>M (0.65-1.2/0.82-0.93/1.0-1.7) during the experiments. On the other hand, NRF presented L>K>M (0.65-1.3/0.86-1.0) till 24 h, but L>M>K (0.89-1.26) at 36-96 h. OXA showed L>K>M (0.95-2.1) at 1-8 h, M>K>L (0.51-1.0) at 12-36 h and M>L>K (1.0-2.3) at 48-96 h, respectively.

Key words: Quinolones, Concentration ratio, Maximal concentration,

Quinolone계 항균제는 4-quinolone을 모핵으로 파생된 약제군으로서 이종방향족 (heteroaromatic), 이중환 (bicyclic)을 가지고 있으며 그람 양성 및 그람음성세균에 대해서 항균력이 탁월하다. 이들 약제는 DNA gyrase를 불활성화 시켜서 DNA의 복제에 영향을 미치므로써 세균의 증식을 억제시킨다. 이들 약제들은 대부분의 어

병세균에 대해서 최소발육억제농도 (MIC)의 값이 낮으며, 사료에 첨가하여 투여시 약제가 어체의 전신에 고루 분포되는 장점을 갖는다 (Lewin *et al.*, 1990; Wolfson and Hooper, 1985; Treves, 2000). 이들 약제중 oxolinic acid (OXA), norfloxacin (NRF) 및 ciprofloxacin (CPF)등이 어류의 주요 세균성 질병의 치료에 효과가 있어

[†]Corresponding Author : Min-Soon Choi, Tel : 063-469-1883,
E-mail : Choims@kunsan.ac.kr

(Barnes *et al.*, 1991; Nouws *et al.*, 1998; Lewin and Hastings, 1990; Hae *et al.*, 1998) 현재 우리나라 양식어류에서 많이 사용되고 있는 수산용 항균제이다.

양식장에서 사육도중 발생하는 세균성 질병을 치료하기 위해서 수산용 항균제의 사용이 불가피한 측면이 있으나, 이들 약제를 과잉 투여한 경우에는 약제가 상당부분 배설물과 함께 퇴적물에 그대로 침전되어질 뿐만 아니라, 이들 약제가 수계환경으로 장기간 배출됨으로 내성균의 출현이 증가추세에 있으며, 육상의 폐쇄적 양식 환경에서 더욱 심각하다는 연구 결과가 있다 (Barnes *et al.*, 1990; Choi *et al.*, 1996).

국내의 경우 어류의 세균성 질병을 치료하기 위해서 사료에 첨가되는 quinolone제제의 용량은 어종마다 차이를 보이나 대략 1일 권장량은 5-50 mg/kg으로 설정 하고 있다 (정 등, 2000). 그러나 투여된 약제의 어체내에서의 기능은 대상어류의 건강도와 사육환경에 따라 큰 차이가 있어 일부 양식장에서는 치료효과를 높이기 위해 추천농도보다 높은 용량을 투여하는 경우가 있으나, fluoroquinolone 제제를 과잉투여하거나, 반복 투여시 혈장내의 약물의 농도가 거의 증가되지 않았다고 하였다 (Rogstad *et al.*, 1993; Martinsen *et al.*, 1994). 따라서 적정용량 이상의 과도한 약제 사용은 어류의 식욕저하와 조혈장기의 지방생성 등 많은 부작용을 발생하게 할 뿐만 아니라, 어체내 약제 잔류에 따른 식품안전성의 문제를 심각하게 유발할 가능성도 높기 때문에 (Aldreman, 1988) 실제 임상적용에 많은 문제점이 노출되고 있으나 어류에 이러한 약제를 투여하였을 때 시간 경과에 따른 장기내의 약제분포상에 대한 연구는 극히 제한되어 있다. 따라서 사육어종, 사육환경조건 및 약제의 투여방법등은 어체내 약물의 흡수와 배설등의 약물동태에 미치는 영향에 대한 연구결과는 현장에 적용할 수 있는 기초 정보를 제공하고 아울러서 체내의 약제잔류의 방지를 위한 휴약기간의 설정을 위한 기초자료로서도 매우 중요하다.

이에 본 실험에서는, 담수어종인 양식잉어를 대상으로 양식산업에 많이 사용되는 OXA와 fluoroquinolone 제제인 NRF 및 CPF을 경구적으로 투여하고 체내의 주요 장기내 분포도를 측정 비교하므로써 약물의 흡수와 조직분포의 양상을 파악하고자 하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 공시균주

건강한 잉어 (약 50 g)를 인근 양어장으로부터 구입하여 약 2주간 실험실의 FRP수조 (20 L)에 순치 시켰으며, 이때 수온은 20-23°C, 용존산소는 6 mg/L로 유지한 후 가급적 스트레스를 받지 않도록 하였다.

약제 검출을 위한 bioassay용 실험 균주는 *Klebsciela pneumonia* (*K. pneumonia*; ATCC 0031)를 활성화 시킨 후 Tryptic soy broth (TSA, Gibco)에 37°C에 18시간 증균 배양한 대수 증식기의 균을 사용하였다.

약제투여 및 시료제조

약제의 투여는 각각의 quinolone제제 (OXA, NRF 및 CPF, Sigma)를 0.5% carboxymethyl cellulose에 용해시킨 현탁액을 saline으로 희석한 후 어체의 위내 (20 mg/kg)에 강제 투여 하였다. 투여한 각 어체는 소형의 수조에 옮긴 후 약 5분간 방치하면서 토출여부를 관찰 하였으며, 토출시는 현탁액을 재차 투여하였다. 한편, 각 장기별 약제의 농도는 약제처리 후 경시적 (1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72 및 96 h)으로 각 실험군마다 5미씩 희생시킨 후 장기를 채취하여 측정하였다. 즉 어체를 MS-222 (100 mg/L)로 마취시킨 후 heparin처리 주사기를 이용하여 미정맥으로부터 분리한 혈액을 원심분리 (1000 rpm, 10 min)하여 사용하였다. 한편, 각 장기 (근육, 신장 및 간장)로부터 5 g의 조직을 절취후, PBS 20 ml 첨가하고 homogenizer로 균질화 시킨 후 조직액을 원심분리 (3000 rpm, 10 min)하여 상층액을 시료로

이용하였다.

Bioassay용 배지 및 Disc의 제조

Bioassay용 배지는 Screening plate (NVNC, Intermed. 243 × 243 × 18 mm, 530 cm², Gibco)를 이용하여 평판배지를 제조하였다. 즉, Muller-Hinton agar (MHA, Gibco)배지를 습열멸균 하여 항온수조 (48-50°C)에 보존 한 다음, *K. pneumoniae* 균액을 1 × 10⁷ CFU/ml 농도가 되도록 첨가하였다. 한편, 검사용 disc는 직경 10 mm의 Paper disc (Advantec)를 습열 멸균 후 건조하여서 사용하였으며, 모든 제작과정은 clean bench에서 이루어졌다.

약제분포의 측정

어체내 각 장기 즉, 근육, 간장, 신장 및 혈액에 분포하는 약제의 함량은 *K. pneumoniae* (ATCC 0031)를 이용한 bioassay법으로 조사하였다 (Waterworth, 1978). 각 장기시료 80 μ l를 흡착시킨 paper disc를 MHA (10⁷ CFU/ml)에 올려놓고 30분간 정치시켰다. 그 후 37°C에서 24시간 배양하여 균의 억제대를 Vernier callipers로 측정하였다. 이때 장기내 약제함량은 각 약제를 2배 계열희석 (25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56, 0.78, 0.39, 0.19, 0.095 및 0.045 μ g/ml)하여 대비 산정하였다.

결 과

혈중내의 약제농도

공시한 약제를 경구적으로 투여후 약물의 혈중농도의 경시적변화상은 Fig. 1과 같다. 혈중 최고농도의 도달시간은 12시간이었으며, 이때의 농도치는 CPF (17.9 μ g/ml), NRF (15.9 μ g/ml) 및 OXA (10.9 μ g/ml)의 순으로 높게 나타났다. 한편, 소실도는 CPX 및 NRF의 경우는 48 h까지는 일정한 속도로 빠르게 소실되었으나, 그 이후에는 매우 완만한 소실도를 보였다. 한편, OXA의 경우는 12-36 h대에 고농도분포대를 유지하다가

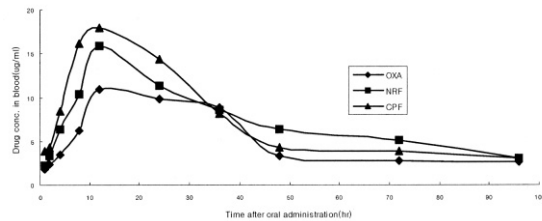


Fig. 1. Plot of drug concentrations in blood after oral administration of a single dose of 20 mg/kg.

급속한 감소 (36-48 h)를 보였다. 그러나 48 h 이후에는 매우 완만한 감소를 보였으며, 96시간째의 각 약제의 농도는 NRF (3.1 μ g/ml), CPF (3.0 μ g/ml) 및 OXA (2.1 μ g/ml)로 나타났다.

간장의 약제 농도

간장내의 경시적인 약제농도를 관찰 한 결과는 Fig. 2와 같다. 즉 공시한 모든 약제가 투여 후 8시간째에 최고치에 도달 하였으며, 이때 농도는 CPF (19.6 μ g/ml), NRF (16.9 μ g/ml) 및 OXA (13.9 μ g/ml)순으로 나타났다. 한편, 약물농도의 감소는 CPF 및 NRF의 경우 48 h까지 일정한 속도로 다소 빠르게 진행된 후, 그 이후에는 완만하게 진행되었다. 한편, OXA의 경우는 소실속도가 8-12 h대 (13.9-6.8 μ g/ml)에 매우 빠르게 진행되었으며, 그 이후에는 낮은 농도유지대 (6.8-3.3 μ g/ml)를 나타내며 매우 느린 감소를 보였다. 한편, 96시간째의 각 약제의 농도는 CPF (5.5 μ g/ml) NRF (4.5 μ g/ml) 및 OXA (2.5 μ g/ml)로 나타났다.

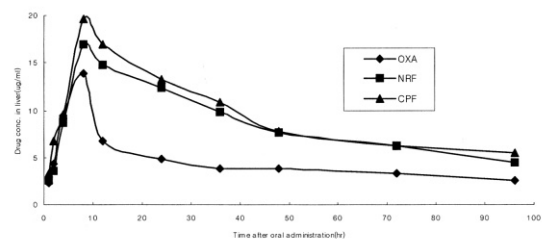


Fig. 2. Plot of drug concentrations in liver after oral administration of a single dose of 20 mg/kg.

신장의 약제농도

신장의 약제의 농도를 경시적으로 조사한 결과는 Fig. 3과 같다. 즉 투여 후 약물 최고농도치는 12시간째에 CPF (16.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$), NRF (14.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 및 OXA (11.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 순으로 나타났다. 한편, 약제의 농도는 감소단계에서 공시한 약제 모두에서 비슷하게 일정한 속도로 48시간까지는 비교적 빠르게 감소를 보였으나, 그 이후에는 매우 완만한 감소를 보였다. 96시간째의 각 약제의 농도는 CPF (4.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) NRF (3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 및 OXA (2.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)로 나타났다.

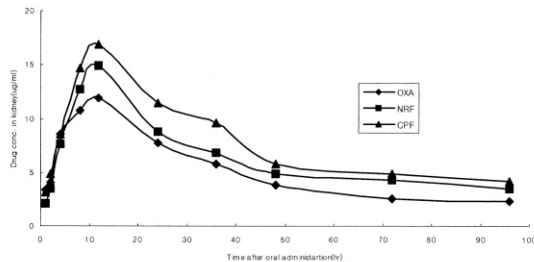


Fig. 3. Plot of drug concentrations in kidney after oral administration of a single dose of 20 mg/kg.

근육의 약제농도

근육내의 약물의 농도를 경시적으로 관찰한 결과는 Fig. 4과 같다. 근육내 최고도달시간은 24 h으로 CPF (13.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$), NRF (11.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 및 OXA (10.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 순으로 나타났다. 약물의 흡수는 타 장기에 비해서 비교적 느리게 이루어졌으며, CPF 및 NRF의 경우는 12-36 h에 각각 9.6-

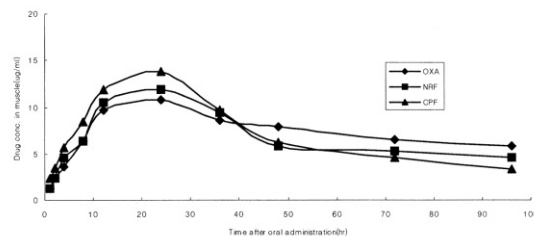


Fig. 4. Plot of drug concentrations in muscle after oral administration of a single dose of 20 mg/kg.

13.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 및 9.4-10.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 나타났다. 그러나, OXA의 경우는 최고치 도달시간 (24 h)부터 느린 감소를 보여 36-96 h (8.5-5.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$)의 완만한 농도감소를 보였다. 96 h의 각 약제의 농도는 OXA (5.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$), NRF (4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 및 CPF (3.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 순으로 나타났다.

CPF의 조직대 혈중농도비

CPF에 있어서 혈중농도에 대한 각 장기별 농도비는 Fig. 5와 같다. 즉 간장의 경우 투여 2시간에는 약 1.5배까지 상승하였으나, 그 이후 혈중과 비슷한 수준으로 하강하였다. 24 h 이후에는 다시 서서히 증가되어서 48 h 이후에는 1.8배까지 증가되는 경향을 보였다. 신장의 경우 1-36 hr까지는 혈중농도보다 낮거나 비슷하였으나 (0.7-1), 그 이후에는 혈중보다 다소 높았다(약 1.25배). 근육의 경우는 24 h까지는 혈중농도보다 낮게 나타났으나 (0.5-1), 36 h 이후에는 혈중의 1.25배정도로 유사한 수준을 유지하였다.

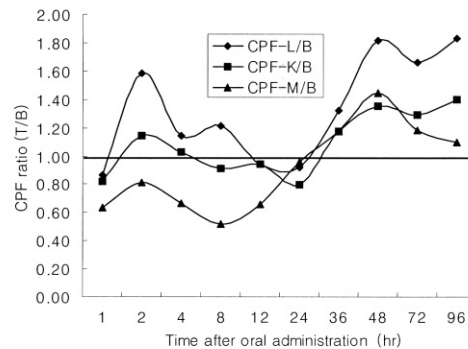


Fig. 5. The ratio of tissue to blood concentrations of CPF in the carp after a single oral administration of 20 mg/kg

NRF의 조직대 혈중농도대비

NRF 있어서 장기/혈중 농도비는 시간대별로 흡수기 (1-8 h), 정점기 (12-36 h) 및 소실기 (48-96 h)로 구분하였다 (Fig. 6). 즉 간장의 경우는 전 기간 동안 혈중농도보다 높은 비율 (1.1-1.3 배)을 보였다. 신장의 경우는 8 h까지는 혈중농

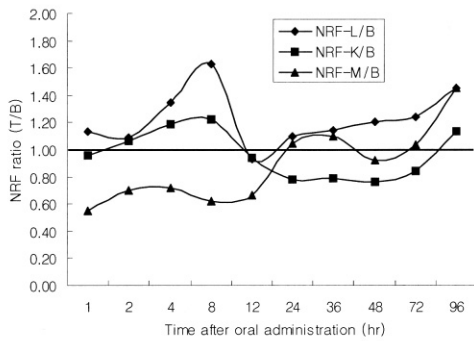


Fig. 6. The ratio of tissue to blood concentrations of NRF in the carp after a single oral administration of 20 mg/kg

도보다 1.2배 높았으나, 그 이후에 혈중보다 낮은 비율 (0.8-0.9)를 보였다. 한편, 근육의 경우는 24 h까지는 혈중보다 낮은 비율 (0.7-1)이었으나, 그 이후에는 혈중농도와 비슷한 분포 경향을 보였다.

OXA의 조직대 혈중 농도비

OXA의 혈중농도에 대한 각 장기의 농도비는 Fig. 7과 같다. 즉 간장의 경우 흡수기인 1-8 h까지는 혈중의 2.7배 까지 높았으나, 12-36 h에는 혈중의 0.5-0.7 수준으로 낮았으나, 48 h 이후에는 혈중농도와 비슷하였다. 신장의 경우 1-8 h대에는 혈중의 1.2-2.5배로 높았으나, 그 이후에는 감소하여 12-96 h에는 혈중의 0.7-1 수준이었다. 근육의 경우는 1-36 h까지는 혈중농도와 비슷하였으나, 36 h 이후에는 빠른 증가를 보였으며, 48 h

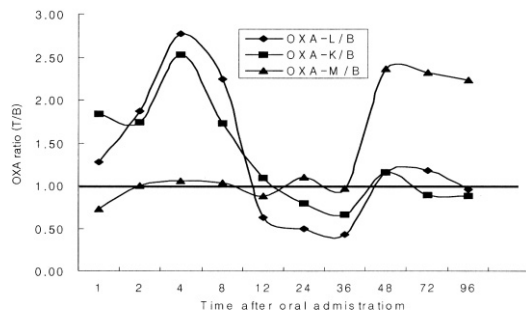


Fig. 7. The ratio of tissue to blood concentrations of OXA in the carp after a single oral administration of 20 mg/kg.

이후에는 혈중의 2.5배의 높은 비율을 보였다.

고 찰

본 실험에서 잉어를 대상으로 CPF, NRF 및 OXA의 약제를 어체당 20 mg/kg 용량으로 강제로 경구투여 후에 경시적으로 약물의 동태를 조사한 결과 각 장기별 최고치의 도달은 시간대별로 다소 차이가 있으나, 약제의 분포 및 배설 유형은 비슷한 경향을 보였다. 각 장기별 최고도달 시간은 간장 (8 h), 혈액 및 신장 (12 h), 근육 (24 h) 순이었으며, 각 약제별 체내의 최대농도치는 CPF (13.8-19.6 $\mu\text{g/ml}$) > NRF (11.8-15.9 $\mu\text{g/ml}$) > OXA (10.8-13.9 $\mu\text{g/ml}$) 순으로 나타났다 (Fig. 1, 2, 3). 이러한 결과들은 CPF 및 NRF등의 fluoroquinolone제제들은 OXA약제에 비해서 소화관의 pH에 영향을 적게 받는다는 점 (Smith and Lewin, 1988)으로 미루어 각 약제의 기본적 구조 조성의 차이에 따라서 흡수의 영향을 받았기 때문으로 사료된다. 한편, 잉어를 대상으로 NRF를 어체당 20 mg/kg을 경구적으로 1회 투여시 혈중최대치가 9 $\mu\text{g/ml}$ (15 h)으로써 본 실험성적 (15.9 $\mu\text{g/ml}$, 12 h)의 70% 수준이었다 (Kim *et al.*, 2002). 이러한 차이는 어체의 연령 및 사육환경 조건등이 주요하게 작용하였을 가능성을 배제할 수는 없겠으나, 본 실험에서는 약제현탁액만을 어체에 투여하였기 때문에 약제의 흡수가 비교적 고농도로 빠르게 진행 되었기 때문으로 사료된다.

본 실험에서, 각 장기 (간장; L, 신장; K 및 근육; M)/혈액 (B) 농도비는 약제에 따라 다소 다른 양상을 보였다. 즉 CPF는 L>K>M (0.65-1.2/0.82-0.93/1.0-1.7) 순으로 시간대별로 차이가 없었다. NRF는 시간대별로 1-8 h 및 12-24 h에 L>K>M (0.65-1.3/0.86-1.0) 순이었으나, 36 h 이후 L>M>K (0.89-1.26) 순이었다. OXA의 있어서는 1-8 h에는 L>K>M (0.95-2.1), 12-36에는 M>K>L (0.51-1.0) 및 48-96 h에는 M>L>K (1.0-2.3) 순으로 각 약제간의 시간대별로 농도분포비가 차이

를 보였다 (Fig. 5, 6, 7). 이러한 결과들은 약제의 특성에 따라서 장기 흡수 및 친화성에 따라서 차이가 나타난 것으로 사료된다. 그렇지만, 장기의 분포비율은 각 장기별로는 최고치 도달이후 간장>신장>근육 순으로 농도의존성으로 확산되어 체내에는 동일한 분포를 보인 결과들과 다소 차이를 보였다 (Rogstad *et al.*, 1993; Samuelsen *et al.*, 2000). 한편, 근육/혈액비는 돔과 가자미류에서 평균 0.33-0.16으로서 낮았다는 결과들 (Intorre *et al.*, 2000; Rocca *et al.*, 2004)과 연어에서 평균 2.7-2.4배가 높았다는 보고 (Stoffregen *et al.*, 1997)등과는 많은 차이를 보였다. 이러한 차이점은 대상어종의 생리적 및 생화학적 대사의 차이뿐만 아니라, 장기내로의 약제의 확산은 시간의존성으로 지속적으로 이루어지기 때문에 약제처리 후 sampling 시간대에 의한 차이가 큰 요인으로 작용했을 것으로 사료된다.

한편, OXA의 경우는 다른 약제와 다르게 정체대가 형성되면서 완만한 소실의 특징을 보였다 (Fig. 4). 즉 혈중은 12-36 h에 고농도의 정체대 (10.9-8.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 근육은 36-96 h에 중간농도의 정체대 (8.5-5.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 및 간장은 12-96 h에 저농도의 정체대 (6.8-3.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$)를 보였다. 이러한 특이 현상들은 enrofloxacin, sarafloxacin, OXA 및 flumequine등을 처리한 연어의 아가미, 간장, 근육, 뇌, 신장, 근육등에서 1-2일 및 4-5일 사이에 정체대가 형성되었다 (Stoffregen *et al.*, 1997; Martinsen *et al.*, 1994; Ellingen *et al.*, 2002). 그렇지만 적돔을 대상으로 enrofloxacin 처리시, 정체대의 형성은 투여량 및 사육온도의 영향을 받지 않았다는 보고 (Rocca *et al.*, 2004)등으로 미루어 약제의 완만한 소실현상이 장기조직에 대한 친화성 및 조직내의 지속적인 재분포의 요인등에 의해서 발현되어졌을 것으로 사료되어지며, 이러한 약제 저류현상이 어체내 약제잔류량과도 밀접한 관련이 있을 것으로 추정되어지나, 본 실험만으로는 명백히 알 수가 없었으며 향후 이에 대한 추사가 필요하리라 사료된다. 한편, OXA를 경구투여후 해수에 사육한 무지개송어의 근육

에서는 72 h이후에 약제가 검출되지 않았으나, 담수사육의 경우에는 24 h에서도 OXA의 검출이 되어진 주 요인이 사육수 내에 함유하고 있는 염분도의 차이 때문이었다는 Ishida의 고안 (1992)으로 미루어 볼때, quinolone 제제들에 대한 약제의 체내 잔류량 문제가 해산어뿐만 아니라 담수어에서도 심각하게 대두될 가능성이 높으므로 이에 대한 다양한 환경조건에서의 검토가 필요하리라 사료된다.

통상적으로 세균성 질병의 치료를 위해서 *in vitro*에서 minimal inhibitory concentration (MIC)치를 근거로 사용이 권장되고 있으며, 주요 어병 세균인 *Aeromonas salmonicida*, *Vibrio salmonicida*, *Vibrio anguillarum*, *Yersinia ruckeri* 및 *Edwardsiella tarda* 등에 대한 quinolones 와 fluoroquinolones 제제의 MIC가 0.005-1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 보고되고 있다 (Martinsen, 1991; Barnes *et al.*, 1990; Choi *et al.*, 1996; Hae *et al.*, 1998). 그렇지만, 어체내 약제의 처치시 조직 내의 약제농도는 장기조직의 특성에 의해 차이를 보이기 때문에 MIC치의 4-8배의 혈중농도에 도달하는 용량이 권장되고 있다 (Smith and Lewin, 1988; Stamm, 1989). 한편, 본 실험에서 quinolone 제제들을 경구적으로 1회 투여시 혈중최고치가 12 h째에 10.9-17.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 비교적 높은 분포를 보였을 뿐만 아니라, 96 h까지도 혈중농도가 2.1-3.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도를 유지된 결과로 미루어 볼때 향후 세균성 질병의 치료를 위해서 quinolones 약제를 경구적으로 10-20 mg/kg의 용량으로 처치시 충분한 효과를 나타낼 수 있을 것으로 사료된다. 그렇지만, 항균제의 치료효율을 극대화하기 위해서는 다양한 환경조건에서의 약물동태에 관한 실험과 함께 현장적용실험이 필요하리라 사료된다.

요 약

본 실험에서 잉어를 대상으로 CPF, NRF 및 OXA등의 약제를 어체당 20 mg/kg 현탁액을 경구투여 후에 1-96시간 경시적으로 약물의 동태

를 조사하였다.

각 약제별 최고장기농도도달시간은 간장 (8 h), 혈액 (12 h), 신장 (12 h) 및 근육 (24 h) 이었다. 각 약제별 최대농도는 CPF (13.8-19.6 $\mu\text{g/ml}$), NRF (11.8-15.9 $\mu\text{g/ml}$), 및 OXA (10.8-13.9 $\mu\text{g/ml}$) 순으로 나타났다. 약제농도는 최고치의 도달 이후 빠르게 소실되다가 48-96 h는 완만한 감소를 보였으며, 이때 장기별 약제농도는 근육 (3.3-6.3 $\mu\text{g/ml}$) > 간장 (2.5-5.5 $\mu\text{g/ml}$) > 신장 (2.3-4.2 $\mu\text{g/ml}$) > 혈장 (2.1-3.0 $\mu\text{g/ml}$) 순으로 나타났다. 한편, OXA의 경우 다른 약제에 비해서 약물의 정체기가 나타났다. 즉 혈중은 12-36 h에 고농도저류대 (24 hr; 10.9-8.8 $\mu\text{g/ml}$), 근육은 36-96 h에 중간농도대 (60 hr; 8.5-5.8 $\mu\text{g/ml}$) 및 간장은 12-96 h에 저농도대 (84 hr; 6.8-3.3 $\mu\text{g/ml}$) 등이 형성되었다.

약제의 혈중농도에 대한 각 장기농도비 (간장; L, 신장; K, 및 근육; M / 혈액; B)는 시간대에 따라 차이를 보였다. CPF는 즉 L>K>M (0.65-1.2/0.82-0.93/1.0-1.7) 순으로 시간대별로 차이가 없었다. NRF는 시간대별로 1-8 h 및 12-24 h L>K>M (0.65-1.3/0.86-1.0) 순이었으나, 36 h 이후 L>M>K (0.89-1.26) 순이었다. OXA의 있어서는 1-8 h에는 L>K>M (0.95-2.1), 12-36에는 M>K>L (0.51-1.0) 및 48-96 h에는 M>L>K (1.0-2.3) 으로 나타났다.

감사의 글

이 논문은 2005년도 군산대학교 수산과학연구소의 연구비지원에 의해서 수행 되었습니다.

참고 문헌

- Alderman, D. J.: Fisheries chemotherapy: a review, In "recent advances in aquaculture" (ed by J. M. Muir and Roberts R. J.) Croom Helm. London, 3: 1-61. 1988.
- Barnes, A. C., Lewins, T. S., Hastings, T. S. and Amyes, S. G.: *In vitro* activities of 4-quinolones against the fish pathogen *Aeromonas salmonicida*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34: 1819-1820, 1990.
- Barnes, A. C., Amyes S. G. B., Hasting, T. S. and Lewin C. S.: Fluroquinolones display rapid bactericidal activity and low mutation frequency against *Aeromonas salmonicida*. *J. Fish Dis.*, 14: 661-667, 1991.
- Choi, M. S., Kim, K. H., Seo, Y. H., Choi, S. H. and Park, K. H.: Antibacterial activity of new quinolones against *Edwardsiella tarda* isolated from eel tanks. *J. Fish Pathol.*, 9(2): 185-193, 1996.
- Ellingen, O. F., Midttun, B., Rogstad, A., Syversten, C. and samuelsen O. B.: Dosage regime experiments with oxolinic acid and flumequine in Atlantic salmon (*Salmo salar*) held in sea water. *Aquaculture*, 209: 19-34, 2002.
- Hae, G. J., Park, S. C. and Kim, D. W.: A study on efficacy and safety of quinolone antibacterial (Ciprofloxacin) to bacterial disease in cultured fish, *Cyprinus carpio* and *Oncorhynchus mykiss*. *Kor. J. Vet. Publ. Health*, 22(2): 176-186, 1998.
- Intorre, L., Ceechini, S., Cognetti-Varriale, A. M., Soldani, G. and Mengozzi, G.: Pharmacokinetics of enrofloxacin in the seabass (*Dicentrarchus labrax*). *Aquaculture*, 182: 49-59, 2000.
- Ishida, N.: Tissue levels of oxolinic acid after oral or intravascular administration to fresh water and seawater rainbow trout. *Aquaculture*, 102: 9-15, 1992.
- Kim J. W., Jung, S. H., Lee, J. S., Choi, D. L., and Jo, M. R.: Effects of temperature on the pharmacokinetics of norfloxacin in Carp (*Cyprinus carpio*) and Eel (*Anguilla japonica*). *J. Fish Pathol.*, 15(2): 49-56, 2002.
- Lewin, C. S., Allen, R. A. and Amyes, G. G. B.:

- Potential mechanism of resistance to modern fluoroquinolone 4-quinolone. *J. Med. microbiol.*, 31: 153-161, 1990.
- Lewin, C. S. and Hastings, T. S.: *In vitro* activities of oxolinic acid, ciprofloxacin and norfloxacin against of the *A. salmonicida*. *J. Fish Dis.*, 13: 377-384, 1990.
- Martinsen, B., Myhr, E., Reed, E. and Hasten, T.: *In vitro* antimicrobial activity of sarafloxacin against clinical isolates of bacteria pathogenic to fish. *J. Aquat. Anim. Health*, 3: 235-241, 1991.
- Martinsen, B. Horsberg, T. E. and Burke, M.: Multiple-dose pharmacokinetic and depletion studies of sarafloxacin in Atlantic salmon (*Salmo salar* L). *J. Fish Dis.*, 17: 111-121, 1994.
- Nouws, J. F. M., Grondel, J. L., Schutte, A. R. and Laurensen, J.: Pharmacokinetics of ciprofloxacin in carp, African carp and R. trout. *Vet. Quart.*, 10(3): 211-216, 1998.
- Rogstad, A., Ellingsen, O. F. and Syversten, C.: Pharmacokinetics and bioavailability of flumequin and oxolinic acid after various routes of administration to Atlantic salmon in seawater. *Aquaculture*, 110: 207-220, 1993.
- Rocca, G. D., Salvo, A. D., Malvis, J. and Sello, M.: The distribution of enrofloxacin in seabream after single intravenous injection or from medicated feed administration. *Aquaculture*, 232: 53-62, 2004.
- Samuelsen, O. B., Ervik, A., Pursell, L. and Smith, P.: Single dose pharmacokinetic study of oxolinic acid and vetoquinol, an oxolinic acid ester, In Atlantic salmon (*Salmo salar*) held in seawater and in vitro antibacterial activity against *A. salmonicida*. *Aquaculture*, 18: 213-224, 2000.
- Smith, J. T. and Lewin, C. S.: Chemistry and mechanicals of action of the quinolones antibacterial. In "The Quinolones"(ed by Andriole, V. T). Academic press, London, pp. 23-82, 1988.
- Stamm, J. M.: In vitro resistance by fish pathogens to aquacultural antibacterials, including the quinolones difloxacin (A-56619) and sarafloxacin (A-56620). *J. Aquat. Anim. Health*, 1: 135-141, 1989.
- Stoffregen, D. A., Wooster, G. A., Bustos, P. S., Bowser, P. R. and Babish, J. G.: Multiple route and dose pharmacokinetics of enrofloxacin in juvenile Atlantic salmon. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20: 111-123, 1997.
- Treves, B. K. M.: Applied Fish Pharmacology. Kluwer academic pub., pp. 56-63, 2000.
- Waterworth, P. M.: Quantitative methods for bacterial sensitivity testing. In review, D. S., Philips, I., Williams, J. D. Wise, R. (eds), Laboratory methods in antimicrobial chemotherapy. Livingstone, Edinburgh, pp. 31-40, 1978.
- Wolfson, J. S. and Hooper, D. C.: The fluoroquinolones: Structures, mechanism of action and resistance, and spectra of activity in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 28(4): 1647-1650, 1985.
- 정승희, 지보영, 이주석, 도정환, 최동림, 김진우, 박미선: 어류질병 진단 및 치료대책, 해수부, pp, 110-118. 2000.

Manuscript Received : June 21, 2005

Revision Accepted : December 08, 2005

Responsible Editorial Member : Joon-Ki Chung
(Pukyong Univ.)