

## Ampicillin의 경구, 주사 및 약욕 투약에 따른 넙치 혈액에서의 잔류량 변화

정승희<sup>†</sup> · 서정수 · 박명애

국립수산과학원 병리연구과

### Residues of ampicillin in blood of cultured olive flounder by oral, injection and dipping administration

Sung Hee Jung<sup>†</sup>, Jung Soo Seo and Myoung Ae Park

*Pathology Division, National Fisheries Research & Development Institute, Busan 619-705, Korea*

The residue levels of ampicillin (AM) in cultured olive flounder, *Paralichthys olivaceus* (average 300g) at 20±1.0°C were studied by oral, intramuscular and dipping administration (routes). The concentrations of AM in the plasma were determined by HPLC-UV detector. The average recoveries of AM in spiked samples between 0.01~10 ppm were ranging from 84.45% to 91.26% for plasma. The limit of detection for AM was 0.05 ppm by using this method. Plasma concentrations of AM were determined after oral dosage (10, 20 and 40 mg/kg body weight), intramuscular injection (5, 10 and 20 mg/kg body weight) and dipping (10, 20 and 40 ppm; 1 h). Samples were taken at 1, 3, 5, 10, 15, 24, 30, 48, 96, 144, 216, 264 and 360 h post-administration. In oral dosage of 10, 20 and 40 mg/kg, it's peak concentrations were 3.62±0.97, 5.20±0.70 and 11.18±0.87 µg/ml, respectively at 10 h post-administration, but AM was not measurable at 144, 360 and 360 h post-administration, respectively. In intramuscular injection of 5, 10 and 20 mg/kg, it's peak concentrations were 6.92±1.29 µg/ml, 9.89±2.22 µg/ml and 19.85±2.97 µg/ml, respectively at 5 h post-administration, but AM was not measurable at 216, 264 and 264 h post-administration, respectively. In dipping of 10, 20 and 40 ppm, it's peak concentrations were 4.39±1.10, 9.57±1.51 and 11.61±1.92 µg/ml, respectively at 3 h post-administration, but AM was not measurable at 264, 264 and 360 h post-administration, respectively. Therefore, the plasma distribution and elimination levels of AM in olive flounder were dosage-dependant manner in all administration routes.

*Key words* : Ampicillin, Dipping, Oral, Injection, Residue, Blood, Olive flounder

우리나라에서 ampicillin (AM) 은 약 24개 제품의 약 71%가 방어 유결절증을 치료하기 위해 품목허가 된 것으로 파악되었다 (국립수산과학원, 2011). 사용 방법은 1일 용량으로 어체중 1 kg당 역가 5~20 mg의

양이 되도록 사료에 혼합해서 약 5일간 경구투여하며 휴약기간은 5~7일로 제시되었다. AM에 대한 외국의 사례를 검색하였더니, 일본에서 농어목 어류의 유결절증을 치료하는 수산약품으로서 허가되어 있을 뿐 아니라 용도 (역가 20mg) 도 같은 방식이었다 (農林水産省, 2011). 그 외 나라에서는 AM이 수산약

<sup>†</sup>Corresponding author : Sung Hee Jung

Tel : +82-51-720-2490, Fax : +82-51-720-2498

E-mail : immu@korea.kr

품으로서 허가되어 있지 않다.

2003년부터 2010년까지 7년 동안에 천해양식의 방어 생산량과 AM (유효성분)의 판매량을 비교한 결과, 2009년 방어 생산량 (농림수산식품부, 2012)은 304톤으로 가장 높았으나 AM은 941kg으로 제일 적게 판매되었다. 반면에 2005년 AM이 9,384kg의 최고 판매량을 기록하였지만, 방어 생산량은 57톤으로 매우 저조하였다. 심지어 같은 기간을 통틀어 2007년 방어 생산량이 5톤으로 최저였음에도 AM은 4,144kg의 판매실적을 보였다. AM이 당초 품목허가된 지 시대로 만약 방어에만 사용되었다고 가정한다면, AM의 판매량과 방어의 생산량은 비교적 잘 일치했어야 할 것이다. 그러나 AM의 판매량과 방어의 생산량이 이처럼 상반되게 나타난 것은 품목허가를 받을 당시 AM의 사용대상 어종에 포함된 방어 이외에, 특히 넙치를 비롯한 다른 양식어류에도 사용되었을 가능성이 충분히 있다는 생각이 들었다. 손 등 (2011)은 이러한 사실을 근거로 해서 AM의 잔류량을 연구하였으며, 약사법 (제85조제3항)에서는 수의사와 수산질병관리사의 진료 또는 처방을 받을 경우, 당초 허가된 사용기준을 지키지 않아도 된다고 규정한다. 물론 허가된 사용기준에 포함되는 투약방법은 경구 투여이지만, 이외의 사용방법으로 주사와 약욕의 개연성도 충분히 있는 것 같다.

경남 통영, 거제, 고성외 양식 넙치, 조피볼락, 점농어, 돔류 및 홍민어 등에서 분리한 비브리오 (*Vibrio* sp.), 에드워드균 (*Edwardsiella tarda*)은 AM에 대하여 80% 이상의 높은 내성을 나타내었으며, 연쇄구균 (*Streptococcus* sp.)은 45~55%의 내성을 보였다 (허 등, 2002). 2004년부터 2005년까지 넙치에서 분리된 어류 병원세균 (*E. tarda*, *Vibrio* spp., *Streptococcus* spp.)에 대한 AM의 내성은 25%~100%의 범위로 보고되었다 (김 등, 2010). 따라서 AM을 넙치에 처방

하는데 필수적인 권장 투약량과 휴약기간에 관해서는 조 등 (2006a), Jung *et al.* (2006), 손 등 (2011)이 AM의 넙치 근육 내 잔류량의 보고가 있을 뿐이다. 이 연구의 목적은 AM을 넙치에 경구, 근육주사 및 약욕 투약한 후, 혈액에서 AM의 분포 및 소실정도를 검토하여 앞으로 처방전 발급에 필요한 기초자료를 제공하는 것이다.

## 재료 및 방법

### 시약 및 실험어류

Ampicillin (AM)은 Sigma사 (USA)를 사용하였으며 (Fig. 1), 기타 HPLC 분석용 시약들은 Merck사의 제품을 사용하였다. 항생제 투여를 받은 경력이 없는 건강한 넙치 (*Paralichthys olivaceus*, 평균체중 300g)는 사육실의 우수식 수조에서 관리하고 있었으며, 경구, 주사, 약욕의 실험구 마다 75마리씩 총 225마리를 사용하였다. 실험어는 약제 투여 하루 전부터 먹이를 공급하지 않았고, 실험기간 동안의 사육수온은 평균  $20 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 로서 자연수온의 상태였으며 비교적 일정하게 유지되었다.

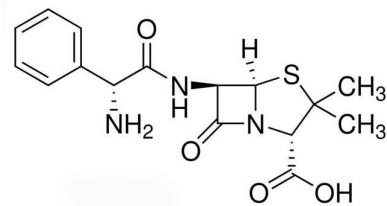


Fig. 1. Chemical structure of ampicillin.

### AM의 투여 및 시료 채취

넙치 혈액에서 AM의 잔류량을 분석하기 위하여, 경구는 AM의 권장 투여량 ( $5 \sim 20\text{mg/kg}$ )과 실제 양식장에서 습관적으로 투여하는 2배에 해당하는 양을

고려하였다. 약욕과 주사는 권장 투약량이 마련되지 않았으므로, 약욕은 경구와 같은 농도 그리고 주사는 권장 투약량의 범위 (5~20mg/kg) 로 설정하였다.

경구는 AM의 투여농도를 어체중 kg당 10, 20, 40 mg이 되도록 약제사료를 만들었다. 즉, 시판 배양어용 분말 배합사료를 넙치의 한입에 들어갈 크기로 동그랗게 잘 반죽한 다음 그 속에다 AM을 칭량하여 환약처럼 만들어서 미리 냉동고 (-80°C) 에다 얼린 뒤, 실험 당일 꺼내어 핀셋을 이용하여 농도별 25마리씩 마취하지 않은 어체의 위장 안에까지 직접 강제로 1회 삽입한 뒤 3개의 수조에 따로 수용하였으며, 만약 약제사료를 뱉어 내는 개체가 있을 경우에는 새로운 개체로 교체하였다. 약욕은 AM의 투여농도를 어체중 kg당 10, 20, 40ppm으로 설정한 수조에서 각 수조마다 25마리씩 수용하여, 1시간 동안 약욕한 뒤 3개의 수조에 따로 수용하였다. 주사는 AM의 투여농도를 어체중 kg당 5, 10, 20mg이 되도록 농도별 25마리씩 마취하지 않은 넙치의 등지느러미쪽 근육에 일회용 주사기로 1회 주입한 뒤 3개 수조에 따로 수용하였다. 이들은 투여가 종료된 직후를 0시간으로 간주하여 1, 3, 5, 10, 15, 24, 30, 48, 96, 144, 216, 264, 360시간마다 각 실험구에서 5마리씩 시료를 채취하였다. 이때 넙치를 죽이지 않고 지느러미를 조금 자르는 방법을 이용해서 구분한 뒤 같은 개체에서 반복채혈을 실시하였다. 즉, 1시간째 채혈한 개체는 등지느러미를 소량 절단, 3시간째 채혈한 개체는 배지느러미를 소량 절단, 5시간째 채혈한 개체는 가슴지느러미(앞)를 소량 절단, 10시간째 채혈한 개체는 가슴지느러미(뒤)를 소량 절단하여 표시하였다. 이어서 15시간째는 1시간째 채혈한 개체에서 반복 채혈, 24시간째는 3시간째 채혈한 개체에서 반복 채혈, 30시간째는 5시간째 채혈한 개체에서 반복 채혈, 48시간째는 10시간째 채혈한 개체에서 반복 채혈하였다. 그리고 96시간

째~264시간째는 이러한 과정을 한 번 더 반복하였다. 최종 360시간째는 아무런 표시를 하지 않았던 나머지 5마리에서 채혈하였다. 실험어는 MS-222 (Sigma, USA) 로 마취시켜 미부혈관으로부터 헤파린 (Sigma, USA) 처리한 주사기로 혈액 0.5 ml를 채취, 원심분리 (3000rpm, 10분) 하여 혈장을 분리한 후 곧바로 -80°C에 보관하였다가 HPLC 분석에 이용하였다. 한편, 지느러미를 절단하는 방법으로 반복채혈을 실시하였으나 실험기간 동안 폐사한 넙치는 없었다.

### AM의 추출 및 HPLC 분석조건

넙치 혈액에 잔류하는 AM의 분석방법은 보다 간편하게 추출하는 분석법을 새롭게 개발하였으며 Fig. 2에 나타내었다. 즉, 혈액 시료의 전처리하는 혈장 200  $\mu$ l에 같은 양 (200  $\mu$ l) 의 이동상을 넣고 충분히 분쇄 및 균질화한 다음, 60°C에서 5분간 가열하였으며, 상온에서 10분간 정치하였다가 원심분리 (10,000rpm, 10분간) 를 하였다. 이어서 상등액을 주사기필터로 여과해서 HPLC로써 분석하였다. HPLC는 agilent 1100 series (Hewlett-Packard, USA) 를 사용하였으며 기기분석 조건은 Table 1에 나타내었다.

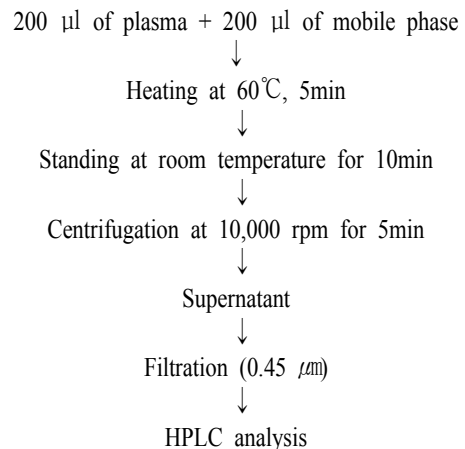


Fig. 2. Extraction procedure of ampicillin from the plasma of olive flounder.

Table 1. HPLC instruments and analysis conditions for ampicillin

Instrument	Agilent 1100 series (Hewlett-Packard, USA)
Column	4.6×150 mm (C <sub>18</sub> , 5 μm, COSMOSIL)
Mobile phase	0.05M Potassium dihydrogen phosphate (with 5 mM hexanesulfonic acid, pH 3.5) - Tetrahydrofuran-Methanol (85:2:15, v/v)
Column temperature	Room temperature
Flow rate	1 ml/min
Detector	Ultraviolet λ=210 nm (Agilent 1100 series, Diode Array Detector)
Injection volume	50 μl
Run time	20 min

### 표준곡선 작성 및 회수율

표준곡선을 작성하기 위하여 AM 10mg을 100ml 용량플라스크에 취하고 이동상을 첨가하여 100ml로 용해시켜 갈색 시약병에 넣어서 보관(4°C) 하여 사용하였다. 이 표준용액을 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 10ppm 농도로 희석해서 HPLC에 50μl씩 주입 후 도출된 피크면적에 의하여 표준곡선을 작성하였다. 회수율은 AM 표준용액을 0.1, 1, 10ppm 농도로 넙치의 혈장에 첨가한 후, 각 농도에서 AM를 추출하여 HPLC로써 분석하였다.

### AM의 항균활성 (MIC) 시험

국립수산과학원 균주은행에서 보관하고 있는 넙치와 조피볼락으로부터 분리된 그람음성 및 그람양성의 7종류 균주로서, *Edwardsiella tarda*, *Vibrio ichthyenteri*, *V. harveyi*, *Photobacterium damsela* subsp. *damsela*, *Streptococcus iniae*, *S. parauberis*, *Lactococcus garvieae* (총 8균주) 를 AM의 항균활성 (MIC) 실험에 사용하였다 (Table 2). 96 well tissue culture plate에 세균 현탁액 100μl와 농도별의 AM 희석액 100μl를 혼합(1:1) 하여 25°C에서 배양하였다. 그리고 0.2mg의 p-iodonitrotetrazolium violet를 40μl씩 well마다 첨가하여, INT formazan의 생

성에 의한 red color가 발색되지 않는 항균활성 농도를 조사하였다. 이 때 세균은 brain heart infusion broth 배지 (BHIB, Difco) 를 이용하여 10<sup>8</sup> CFU/ml가 되도록 조절하였으며, AM은 증류수를 이용해서 10mg/ml가 되도록 만든 뒤에 BHIB 배지로서 2배 계열희석을 실시하여 준비하였다.

## 결 과

### 표준곡선 및 회수율

AM의 표준곡선을 작성한 결과, 농도에 따라 peak 면적의 넓이가 비례하여 직선성이 양호한 검량선이 구해졌다. 표준곡선의 식은  $Y=253916X+64505$  ( $R^2=0.969$ ) 로 계산되었다. AM을 혈장에 0.01, 0.1, 1.0, 10ppm으로 첨가한 각각의 농도에서 회수율은 89.05±7.48%, 84.45±2.93%, 85.53±1.35%, 91.26±1.47%를 나타내었다. 이 실험에서 개발한 분석법의 검출한계는 0.05ppm 이었다.

투약방법 및 투약량에 따른 AM의 혈중 경시적 농도 투약방법 및 투약량의 차이에 따른 넙치 혈액에서 AM 잔류량의 변화는 Fig. 3 (경구), Fig. 4 (근육주사),

Table 2. Antimicrobial activity of ampicillin against fish pathogenic bacteria

Pathogenic bacteria	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Origin of bacteria
<b>Gram negative</b>		
<i>Edwardsiella tarda</i>	4.88	Abscess of olive flounder, Jeju Korea, 2004
<i>E. tarda</i>	4.88	Kidney of olive flounder, Jeju Korea, 2005
<i>Vibrio ichthyenteri</i>	4.88	Spleen of olive flounder, Jeju Korea, 2004
<i>V. harveyi</i>	4.88	Kidney of olive flounder, Jeju Korea, 2005
<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>damsela</i>	39.06	Spleen of black rockfish, Seosan Korea, 2007
<b>Gram positive</b>		
<i>Streptococcus iniae</i>	1.56	Spleen of olive flounder, Wando Korea, 2005
<i>S. parauberis</i>	1.56	Liver of olive flounder, Jeju Korea, 2004
<i>Lactococcus garvieae</i>	0.78	Spleen of black rockfish, Jeju Korea, 2004

Fig. 5 (약욕) 에 나타내었다. 경구 (10, 20, 40mg/kg) 는 AM 투여 후 모두 10시간째 최고농도에 도달하였으며, 10mg/kg이  $3.62 \pm 0.97 \mu\text{g/ml}$ , 20mg/kg이  $5.20 \pm 0.70 \mu\text{g/ml}$ , 40mg/kg은  $11.18 \pm 0.87 \mu\text{g/ml}$ 로 나타났다. 최고 농도에 도달한 이후 AM은 투약량이 적을수록 빨리 소실하였으며, 투여 후 각각 144시간째, 360시간째, 360시간째 혈액에서 검출되지 않았다. 주사 (5, 10, 20mg/kg) 는 AM 투여 후 모두 5시간째 최고농도에 도달하였으며, 5mg/kg이  $6.92 \pm 1.29 \mu\text{g/ml}$ , 10mg/kg이  $9.89 \pm 2.22 \mu\text{g/ml}$ , 20mg/kg은  $19.85 \pm 2.97 \mu\text{g/ml}$ 로 나타났다. 최고농도에 도달한 이후 AM은 각각 216시간째, 264시간째, 264시간째 혈액에서 검출되지 않았다. 약욕 (10, 20, 40ppm, 1시간) 은 AM 투여 후 모두 3시간째 최고농도에 도달하였으며, 10ppm이  $4.39 \pm 1.10 \mu\text{g/ml}$ ,

20ppm이  $9.57 \pm 1.51 \mu\text{g/ml}$ , 40ppm은  $11.61 \pm 1.95 \mu\text{g/ml}$ 로 나타났다. 최고농도에 도달한 이후 AM은 각각 264시간째, 264시간째, 360시간째 혈액에서 검출되지 않았다.

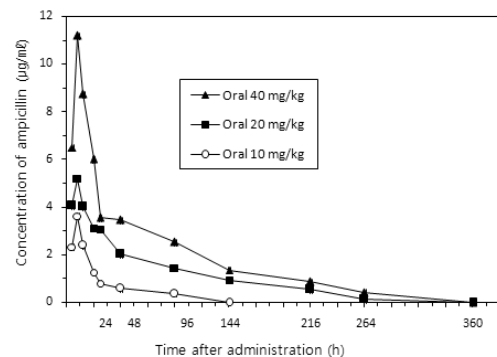


Fig. 3. Mean plasma concentration (N=5) of ampicillin in olive flounder after single oral feeding with dose of 10, 20 and 40 mg/kg body weight at  $20 \pm 1.0^\circ\text{C}$ .

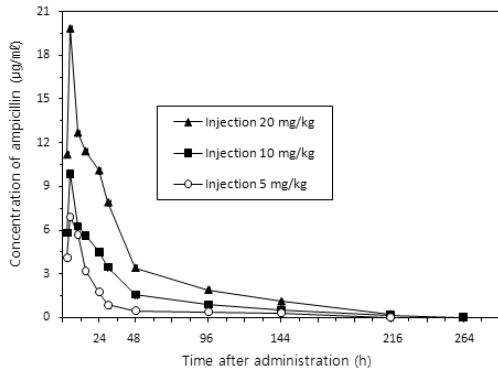


Fig. 4. Mean plasma concentration (N=5) of ampicillin in oliver flounder after single intramuscular injection with dose of 5, 10 and 20 mg/kg body weight at 20±1.0°C.

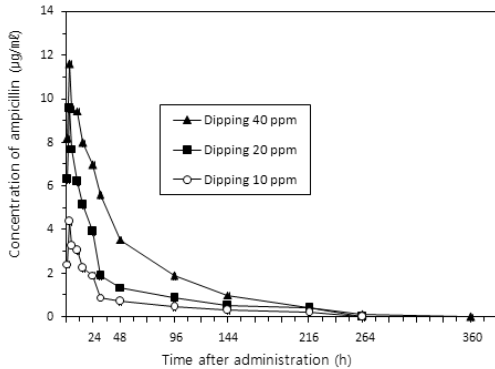


Fig. 5. Mean plasma concentration (N=5) of ampicillin in oliver flounder after single dipping with dose of 10, 20 and 40 ppm for 1 h at 20±1.0°C.

### AM의 항균활성 (MIC)

어류질병의 원인세균으로 잘 알려진 8균주에 대하여 조사한 AM의 MIC는 Table 2에 표시하였다. *P. damsela*의 MIC는 39.06 µg/ml로 가장 낮은 감수성을 나타내었으며, *L. garvieae*의 MIC는 0.78 µg/ml로 가장 높은 감수성을 보였다. 다음으로 *S. iniae*, *S. paruberis*, *L. garvieae*, *L. raffinose*의 MIC가 1.56 µg/ml, *E. tarda*, *V. ichthyenteri*, *V. harveyi*의 MIC는 4.88 µg/ml로 나타났다.

## 고 찰

어류 근육에 대한 AM의 회수율을 HPLC로써 조사한 보고에 따르면, catfish에 5~20ppb이 되게 첨가하여 평균 89.9~95.2% (Luo *et al.*, 1997), 넙치, 조피볼락 및 참돔에 0.05~0.1ppm이 되게 첨가하여 평균 83~94% (조 등, 2006a), 넙치에 0.5~1ppm이 되게 첨가하여 평균 81.4~92.4% (조 등, 2006b), 넙치, 조피볼락, 뱀장어 및 새우에 0.005~0.02ppm이 되게 첨가하여 평균 64.7~91.8% (김 등, 2009), 연어, 넙치, 틸라피아 및 새우에 0.1~0.2ppb가 되게 첨가하여 평균 44.8~86.2% (배 등, 2010), 넙치에 0.5~1.0ppm이 되게 첨가하여 평균 84.8~95.2% (손 등, 2011)의 회수율이 얻어졌다. 또한, Nagata and Saeki (1988)는 방어의 tail에 AM을 0.1~0.2ppm이 되게 첨가하여 평균 61.5~73.2%의 회수율을 얻었다. Chung *et al.* (2006)은 형광면역분석법 (solid-phase fluorescence immunoassay, SPFIA)을 이용해서 넙치에 10~50ppb가 되게 첨가하여 평균 91.4~93.4%의 회수율을 얻었다. 앞선 연구자들이 AM의 회수율 분석에 적용한 방법 (분석장비, 대상시료, 전처리 방법, 검출한계, 첨가농도)이 서로 달라서 직접 비교하기는 어려웠으나, 본 연구에서 평균 84.45~91.26%의 회수율을 얻어서 그들의 결과와 비교하여 양호한 성적을 나타내었다. 이번 연구에서 검출한계는 0.05ppm으로 나타났다. 우리나라의 식품공전에서 규정하는 어류와 갑각류에 대한 AM의 잔류허용기준치인 0.05ppm의 분석조건에서 크게 벗어나지 않았으나, 선행 연구자들의 검출한계가 0.02 ppb~0.01ppm의 범위로 조사된 결과와 비교하면 매우 낮았다. 그들은 어류가 식품으로서 소비되는 측면에서 어류의 근육조직을 이용하여 AM의 검출한계를 어떻게 하면 높일 수 있을지를 목표로 연구하였다. 첨단 HPLC MS/MS 장비를

이용해서 검출한계를 최대한 높인다 하여도 결국은 잔류허용기준치의 준수여부가 안전성의 기준이 되는 실정이다. 본 연구에서는 실험기간 동안 넙치를 죽이지 않고 살려두면서, 0.3ml라는 적은 양의 혈액을 이용해서 높은 회수율을 얻고자 하였으며, AM이 혈액에서 잔류하고 있는 한 주요 가식부위인 근육에도 존재할 것이라는 이론을 바탕으로 하였다. 이는 기존 연구자들이 시도한 회수율의 분석법과는 다른 관점에서 출발한 것이다.

조 등 (2006b) 은 넙치 (평균체중 350g, 25°C) 에 시판제품의 AM을 10mg/kg BW이 되게 사료에 섞어서 5일 동안 경구투여한 후 4일째 근육에서 검출되지 않았다고 보고하였고 (HPLC법, 검출한계 10ppb), Jung *et al.* (2006) 도 넙치 (평균체중 350±30g, 수온 미기재) 에 같은 방법으로 AM을 투여한 후 4일째 근육에서 검출되지 않았다고 보고하였다 (SPFIA법, 검출한계 5ppb). 본 연구에서 10mg/kg의 경구는 투여 후 6일 (144시간) 째 AM이 검출되지 않았는데, 이들과 동일한 조건으로 비교하기는 어렵지만 대체로 비슷한 결과라고 여겨진다. 손 등 (2011) 은 넙치 (평균 체중 550g, 16.8~21.4°C) 에 대하여 AM을 40mg/kg b.w.이 되게 사료에 섞어서 약 7일 동안 자유롭게 섭취하도록 투여하고, 잔류허용기준치인 0.05mg/kg 이하가 될 때까지 근육을 채취하여 잔류량을 분석한 결과, 투여 후 16일째 검출되지 않았다고 보고하였다 (HPLC법, 검출한계 1.5ppb). 본 연구에서 40mg/kg의 경구는 15일 (360시간) 째 AM이 검출되지 않았는데, AM의 유효성분, 투여횟수와 투여방법 등에서 약간의 차이를 고려하면 이들의 결과와 유사한 것으로 생각된다.

AM을 어류에 투여할 때 질병의 치료 효과를 높이기 위해서는 조직 안에서 분포하는 약물농도와 지속 기간이 중요한 지표가 될 것이다. 한편, 조직 내 AM

의 농도는 항균력의 지표인 MIC보다 높을 필요가 있다는 것은 분명하지만, 그 몇 배가 필요할 것인지에 대해서는 명확하게 정량화되어 있지 않다. 항생제의 사용에 있어서 병원균의 감수성을 조사할 필요가 있는 것도 이 때문일 것이다. 물론 약물의 치료 효과가 혈중농도와 반드시 직접적인 상관관계를 가지는 것은 아니겠으나, Shojae AliAbdai and Lees (2000) 에 의하면 대부분의 약물은 적어도 MIC의 1배~2배 이상의 농도로 혈중에서 일정기간 동안 유지해야 치료 효과가 나타난다고 보고하였다. AM의 사용개연성이 있는 넙치, 조피볼락 등 주요 양식어류에서 분리한 세균에 대한 MIC의 보고는 거의 찾아 볼 수 없었다. 그러므로 본 연구에서는 2004~2005년에 양식 넙치와 조피볼락에서 분리한 세균을 이용해서 상법에 따라 MIC를 조사하였으며, 39.06 $\mu$ g/ml의 MIC를 보인 *P. damsela*는 일단 감수성균의 분류에서 제외하였다. 이번 연구에서 10~40mg/kg로 1회 경구투여 하였을 때, 최대혈중농도가 3.62~11.18 $\mu$ g/ml로 나타났다. 권장 투약량의 농도 (5~20mg/kg) 에서는 그람양성균에 대한 MIC의 2배 이상이었으나, 그람음성균에 대해서는 권장투여량의 2배를 투여한 경우 (40mg/kg) 에서 MIC의 2배를 초과하였다. 10~40ppm의 농도로 1시간 동안 1회 약욕하였을 때, 최대혈중농도가 4.39~11.61 $\mu$ g/ml를 나타내어 경구와 거의 유사한 경향이 나타났다. 약욕은 경구투여와 비교하여 혈중으로 흡수되는 농도에 있어서 크게 차이나지 않았다. 5~20mg/kg의 농도로 1회 근육주사하였을 때, 최대혈중농도가 6.92~19.85 $\mu$ g/ml를 나타내어 경구 및 약욕에 비하여 혈액에서 분포하는 농도가 가장 높았다.

세균에 대한 MIC와 혈액에 분포하는 농도만을 근거로 얻어진 결과를 종합해 보면, AM을 처방해서 넙치의 세균성 질병을 가장 효과적으로 치료할 수 있는 투여방법은 근육주사인 것으로 생각된다. 하지

만 본 연구에서는 모든 투여방법을 1회 실시하였으며 권장하는 5일 동안의 연속 투여를 거치지 않았다. 따라서 향후 추가실험을 통해 그 영향을 밝혀야 하겠으며, 최근에 분리된 많은 어류병원세균에 대한 추가 MIC 조사도 요구된다. 본 연구에서 얻어진 결과는 넓치에 AM을 처방하여 치료 계획을 수립할 때 효과적인 용량, 적절한 투여방법 및 휴약기간을 결정하는데 유용하게 활용될 것으로 여겨진다.

## 요 약

암피실린 (ampicillin, AM) 을 넓치 (평균체중 300g,  $20 \pm 1.0^\circ\text{C}$ ) 에 1일 1회 경구 (10, 20, 40mg/kg), 근육주사 (5, 10, 20mg/kg), 약욕 (10, 20, 40ppm; 1시간) 한 다음, 경시적 (1시간~360시간) 으로 혈장 내 AM의 잔류량을 HPLC로써 분석하였다. 10, 20 및 40mg/kg로 경구 투여한 경우, 최대혈중농도가 모두 10시간째 각각  $3.62 \pm 0.97$ ,  $5.20 \pm 0.70$  및  $11.18 \pm 0.87 \mu\text{g/ml}$ 로 나타났으며, 이들은 각각 144, 360 및 360시간째 검출되지 않았다. 5, 10 및 20mg/kg의 농도로 근육주사한 경우, 최대혈중농도가 모두 5시간째  $6.92 \pm 1.29$ ,  $9.89 \pm 2.22$  및  $19.85 \pm 2.97 \mu\text{g/ml}$ 를 나타내었으며, 이들은 각각 216, 264 및 264시간째 혈중에서 검출되지 않았다. 10, 20 및 40ppm의 농도로 약욕한 경우, 최대혈중농도가 모두 3시간째  $4.39 \pm 1.10$ ,  $9.57 \pm 1.51$  및  $11.61 \pm 1.92 \mu\text{g/ml}$ 로 나타났으며, 이들은 각각 264, 264 및 360시간째 혈중에서 검출되지 않았다. 이로써 경구, 주사 및 약욕 투약에 의한 넓치 혈액 중 분포와 배설정도는 투약량에 의존적 경향이라는 것을 알 수 있었다.

## 감사의 글

이 연구는 국립수산과학원 (생태 안전형 천연 소

독제 연구, RP-2012-AQ-88) 의 지원에 의해 운영되었습니다.

## 참고문헌

- Luo, W., Ang, C.Y.W. and Thompson, H.C.: Rapid method for the determination of ampicillin residues in animal muscle tissues by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. B*, 694: 401-407, 1997.
- Nagata, T. and Sacki, M.: Determination of ampicillin residues in fish tissues by liquid chromatography. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 69: 448-450, 1986.
- Jung, W.C., Ha, J.Y., Chung, H.S., Heo, S.H., Kim, S. and Lee, H.J.: Application of a solid-phase fluorescence immunoassay to determine ampicillin residues in muscle tissue of olive flounder (*Paralichthys olivaceus*). *Kor. J. Vet. Res.*, 46: 291-294, 2006.
- Shojaee AliAbdabi, F. and Lees, P.: Antibiotic treatment for animals: effect on bacterial population and dosage regimen optimization. *Int. J. Antimicrob. Agents* 14: 307-313, 2000.
- 農林水産省: 養殖業者の皆様へ水産用医薬品の使用について. 第24報 pp. 9-14, 農林水産省消費・安全 全國 畜水産安全管理課, 2011.
- 국립수산과학원 병리연구과: 2011 수산용의약품 제품 요약 해설집, pp. 10-12, 보성인쇄, 부산, 2011.
- 김명석, 서정수, 박명애, 조지영, 황지연, 권문경, 정승희, 양식넓치, *Paralichthys olivaceus*에서 분리된 *Edwardsiella tarda*, *Vibrio* spp., *Streptococcus* spp.의 항균제 내성 경향. *한국어병학회지*, 23: 37-45, 2010.



- 김희연, 최희주, 김요훈, 최선희, 정소영, 이화정, 김재인, 최계선, 최재찬: 식품 중 아목시실린, 암피실린, 옥소린산 및 플루메퀸의 분석. 한국식품과학회지, 41: 490-497, 2009.
- 농림수산식품부: 어업생산통계시스템. <http://www.fips.go.kr/>, 2012.
- 배진환, 김보미, 최미선, 노혜진, 박미정: 수산물 중 penicillin계열 항생제의 분석. 한국수산학회지, 43: 629-636, 2010.
- 손광태, 조미라, 오은경, 목종수, 권지영, 이태식, 송기철, 김풍호, 이희장: 양식 넙치 (*Paralichthys olivaceus*) 에 경구투여한 ampicillin 및 amoxicillin의 어류체내 잔류량의 변화. 한국수산학회지, 44: 464-469, 2011.
- 조윤희, 정원철, 신용운, 김경원, 하지영, 허성혁, 김의경, 정희식, 강석중, 최유정, 김석, 이후장: Ampicillin의 경구투여에 따른 양식 어류 (넙치, 조피볼락, 참돔) 의 근육조직내 잔류량의 변화. 한국임상수의학회지, 23: 164-168, 2006a.
- 조미라, 김풍호, 이태식, 오은경, 유희식, 이희장: HPLC를 이용한 어류 중의 ampicillin 항생제 동시 분석법. 한국수산학회지, 39: 454-459, 2006b.
- 허정호, 정명호, 조명희, 김국현, 이국천, 김재훈, 정태성: 경남 남부지역 양식어류의 질병에서 항생제 감수성에 관한 연구. 한국임상수의학회지, 19: 19-22, 2002.

---

Manuscript Received : August 2, 2012

Revised : September 20, 2012

Accepted : September 27, 2012