

動物用醫藥品の 畜産物への 残留問題と 그 対策(2)

申 光 淳

서울대학교獸医科大学 公衆保健學教室
(附設 獸醫學研究所 企劃部長)

3. 藥劑의 吸收排泄과 畜産物에의 残留性

1) 抗生物質

① 닭은 돼지나 소보다도 항생물질의 배설이 빠르기 때문에 예방이나 치료를 위한 용량이 보다 더 필요로 한다.

다음의 예와 같이 같은 항생물질로 치료할 경우, 대중소동물보다 닭에는 2배이상의 용량이 소요되고 있다.

Streptomycin (주) 닭 : 100mg/kg/일

대중소동물 : 11mg/kg/8~12시간마다

Tylosin (주) 닭 : 25mg/kg

대중소동물 : 2~10mg/kg

Chlortetracycline (사료첨가)

닭 : 200~400ppm

대중소동물 : 100~200ppm

② 닭에 주사할 경우 분변중의 배설시간보다 계란중의 잔류시간이 훨씬 길다. 따라서 잔류방지를 위하여는 산란계에는 될수록 경구 투여하는 것이 바람직하다.

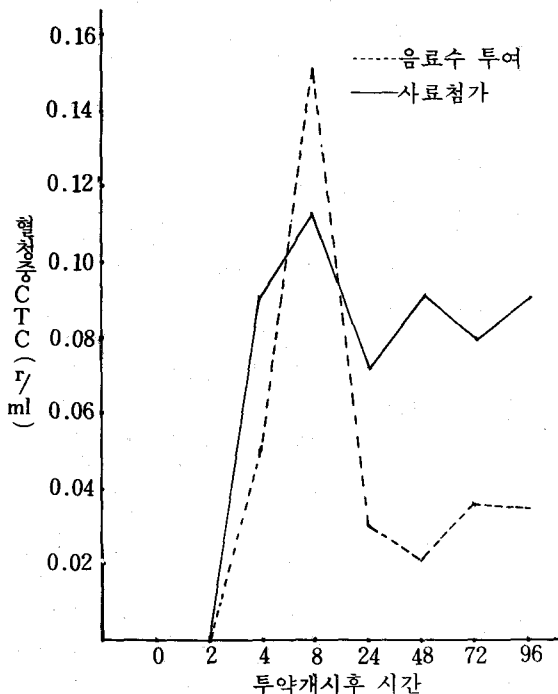
표 3 은 HUBER가 실험한 것으로서 penicillin, Dehydrostreptomycin, Oxytetracycline, Tylosin에 대하여 실험한 결과이다.

표 3. 항생물질 주사후 혈청, 분뇨, 계란중의 검출시간(1967)

항생물질	대상별투여량	체류(검출)시간			
		혈 청	분	뇨	계 란
Procaine penicillin	산란계 13,600 IU/kg	10~12	12~24	-	72~96
	자 돈 18,000 IU/kg	48~72	48~72	72~96	-
	송아지 5,000 IU/kg	48~72	24~48	72~96	-
Dihydrostreptomycin	산란계 22mg/kg	12~24	24~48	-	96~120
	자 돈 "	12~24	72~96	96~120	-
	송아지 11mg/kg	72~96	24~48	144~168	-
Oxytetracycline	산란계 44mg/kg	24~48	12~24	-	72~96
	자 돈 11mg/kg	24~48	96~120	72~96	-
	송아지 "	24~48	48~72	96~120	-
Tylosin	산란계 10mg/kg	12~24	24~48	-	96~120
	자 돈 8.8mg/kg	72~96	72~96	96~120	-
	송아지 "	24~48	48~72	72~96	-

주 : 자돈은 3개월령, 송아지(거세우)는 6개월령임.

③ 항생물질의 사료첨가보다 음료수에 투약하는 편이 체계로부터의 배설이 빠르다. chlortetracycline (CTC)을 1일당 같은량을 섭취할수 있도록 하기 위하여 음료수에 사료첨가량의 1/2만을 투여시킨 닭에서의 예를 볼것같으면 음료식 투약으로는 보다 높은 혈중농도에 달할수 있으나 배설이 빠르기 때문에 사용량에 따른 평균 혈중농도는 사료첨가의 경우가 높게 유지될수 있다. 따라서 수용제의 CTC투약방법은 topdress방법이라 하여 1일분의 투약량을 한번에 음료수에 투약하는 방법이나 또는 농후용액을 사료에 혼합시키는 방법이 각구되고 있다.



[그림 1] CTC의 음료수투여와 사료첨가의 혈중농도비교 (BROWN등 1959)

④ 생물학적 반감기가 짧은 것은 출하전의 휴약기간이 짧다. 경구투여에 의하여 장관으로부터의 흡수가 잘되는 것은 거의 전부 배설이 빠르다고 할수는 없다. 따라서 정확하게 잔류성을 알아내기 위하여는 다량을 사료에 첨가하여 투약 최종일의 검출량이 반감하는데까지의 일수, 즉 생물학적 반감기를 알아내므로서 휴약기관과의 관련성을 참고하고 있다 (표 4).

[표 4] 계란·식육에서의 항생물질의 생물학적 반감기

(Yoshida, 1970, 1971)

대상항생물질	생물학적 반감기	90%신뢰구간
부로이타 (1,000ppm)	일	일
Chlortetracycline	0.8	
Spiramycin	2.6	
Tylosin	0.58	
산란계		
Tylosin (8,000ppm)	(난중)1.3 (간중)0.53	1.03~1.78
"		
Spiramycin (1,000ppm)	(난중)2.4 (간중)2.4	4.7~1.6 4.6~1.6
"		

⑤ 항생물질의 주사부위(근육)에는 주사후 3~4일까지 잔류하므로 5일간의 휴약기간이 필요하다. 이와같이 주사후의 항생물질의 잔류에 있어 주의해야 할 것은 주사부위인 것이다. 즉 항생물질 자체의 경우와 흡수지연을 갖어오는 주사제용매에 의하여 다르다. 특히 주사국소인 근육내 주사부위에서의 잔류가 돼지의 경우 주사후 3~4일까지 간다.

따라서 항생물질을 주사할 경우에는 주사부위의 잔류를 염두에 두어야 하며, 최종주사후 5일간의 휴약기간을 둔후 축산물로 출하할 필요가 있다.

다음 자료는 일본 농림성 동물의약품검사소에서 여러해에 걸쳐 실험한 항생물질 투여후 동물체내에서의 소장에 관한 연구발표 내용으로 참고 하기 바란다 (표 5).

⑥ 우유중에 배설되는 항생물질은 항생물질의 종류나 투여방법에 따라 다르다. 즉 성유우에 대한 항생물질의 치료적 경구투여는 제1위에서의 소화기능의 장애때문에 항생물질의 종류나 용량에 제약을 받기 때문에 이미 인정된 범위내의 일반적용량으로는 우유중으로 배설되는 일은 별로 없을 것으로 생각된다.

그러나 주사의 경우에는 항생물질에 따라서는 우유중으로 배설되기 쉬운것도 있다. 그 예

[표 5] 항생물질투여 24시간후의 동물체내 분포 (1960~1972)

항생물질	대상동물	투여량(체중당)	투여24시간후의 분포 (mcg 또는 mcl 당)
Penicillin G 나트륨	산 양	25,000 IU/kg (근주1회)	혈액(- *), 간(-)
Penicillin G 칼륨	닭	50,000 IU/kg(경구 1 회)	혈청(-), 근육(-), 간(-), 담즙(0.75 IU)
"	"	50,000 IU/kg(근주 1 회)	혈청(-), 근육(-), 간(-), 담즙(57.5 IU)
Procaine, Penicillin G	"	10,000 IU/kg(경구10주간)	혈액(0), 근육(0), 간(0), 신장(0)
황산Dihydrostreptomycin	산 양	25mg/kg(근주 1 회)	혈액(0.3), 근육(-), 간(0.8), 신장(37.3)
"	닭	100mg/kg(근주 1 회)	혈청(1.4), 근육(-), 간(6.6), 신장(26.0), 담즙(2.4)
"	닭	100mg/kg(경구 1 회)	혈청(-), 근육(-), 간(-), 신장(2.0), 담즙(2.4)
주석산Kidamycin	닭	300mg/kg(근주 1 회)	혈청(0.7), 근육(0), 간(17.0), 신장(3.7). 담즙(1.423)
"	닭	300mg/kg(경구 1 회)	혈청(0), 근육(0), 간, 신장(0), 담즙(208.0)
Erythromycin 염기	닭	300mg/kg(근주 1 회)	혈청(1.5), 근육(3.2), 간(19.5), 신장(5.0), 담즙(539.6)
Erythromycin Thiocyanate	닭	300mg/kg(경구 1 회)	혈청(0.3), 근육(0.2), 간(15.0), 신장(1.1), 담즙(884.0)
Miamycin (A+B)	닭	500mg/kg(경구 1 회)	혈액(0.44), 근육(0), 간(1.03), 신장(0), 담즙(650.0)
Bacitracin	닭	5,000 IU/kg(근주 1 회)	혈액(0), 근육(0), 간(1.10 IU), 신장(1.75 IU)
"	닭	5,000 IU/kg(경구 1 회)	혈액(0), 근육(0.14 IU), 간(0.11 IU), 신장(0.21IU) 담즙(7.25IU)
Tetracycline 염산염	산 양	50mg/kg(근주 1 회)	혈액(0.12), 근육(0.18), 간(0.85), 신장(10.0)
"	닭	100mg/kg(근주 1 회)	혈청(1.5), 근육(5.0), 간(3.4), 신장(11.1), 담즙(458.8)
"	닭	100mg/kg(경구 1 회)	혈청(0), 근육(0.41), 간(0.57), 신장(1.29) 담즙(11.4)

* : (-)는 투약후 12시간에서 0이었기에 측정불가한 것임.

[표 6] 항생물질의 유방내 주입시의 우유잔류예 (Nakaye, 1972)

항생물질	분방당 투여량	투여후의 시간	잔류량(IU µg/ml)	문 헌
Procaine	500,000 IU	96	0.29	RANDALL 등 (1954)
Penicillin G	500,000 IU	48-72	trace	BROWN 등 (1961)
	300,000 IU	48	0.053	YOSHIDA 등 (1957)
	150,000 IU	48	0	MASUMOTO 등 (1971)
Chlortetracycline	210mg	120	0.25	EDWARDS (1953)
	400mg	24	<1.00	SCHIPPER (1952)
	200mg	24	0	GONO (1970)
Streptomycin	400mg	48	1.00	JACOBS 등 (1966)
	500mg	96	0.1~0.2	SIDDIGUE 등 (1965)
	300mg	24	1.03	YOSHIDA 등 (1957)
Chloramphenicol	500mg	24	1.03	BRUNSCHWILER (1961)

로서 혈중농도보다 유중 농도가 높아질수 있는 tylosin의 경우가 있다. (약 10배 높다)

한편 procaine penicillin은 유중으로 잘 배설이 안되기 때문에 유방염의 치료에 penicillin을 직접 주입하는 것이다. (표 6 참조)

또한 돼지의 경우에는 chlortetracycline의 예에서 경구투여에 의하여 유중농도가 혈중농도보다 높아지는 수가 있다.

⑦ 잔류된 항생물질은 조리에 의하여 분해되는 것이 많으나 저온살균이나 냉장에 의하여 잔존 하는 것도 있다.

i) 조리에 의하여 분해되기 쉬운 예

Chlortetracycline (육질) ... 60°C 100분으로 잔류된 50% 이상이 분해됨 (VAN SCHOTHORST, 1969)

Penicillin (육질) ... 100°C 12분에서 2 IU/g의 잔류가 0.25 IU/g으로 감소됨 (VAN SCHOTHORST, 1969)

Spiramycin (조식) ... 조리에 의하여 반감됨 (JOLLES 등, 1976)

ii) 조리에 의하여 분해되기 어려운 예

Spiramycin (육질) ... 100°C 120분 (JOLLES 등, 1967)

iii) 저온살균으로 분해되지 않는 예 (우유) ... penicillin

iv) 냉장에 의하여 분해되는 예

Chlortetracycline (육질) ... 2 ppm 잔류의 최고기를 실온 24시간 후 10°C 냉장 5일째에 검출 안됨 (WEISER 등, 1953)

v) 냉장에 의하여 분해되지 않는 예
Chlortetracycline (계란) ... 2 개월 냉장으로 검출 (BURBIN 등, 1953~1954)

2) 설파제의 殘留性

Sulfa제는 일반적으로 항생물질제제에 비하여 동일농도에서는 항균력이 약하기 때문에 유효혈중농도를 높여주기 위하여는 투약량이 많아질 수 밖에 없다.

가령 자돈의 설사증(대장균증)에 대한 항생물질제제의 투여 예를 보면, chlortetracycline 산(aureomycin가용산)의 1회 투여량은 체중kg당 25~60mg인데 비하여 sulfadimethoxine은 제 1일에 1~2g, 제 2회에 2반량을 투여한다면 20일령의 체중을 5kg로 보았을 경우, 훨씬 sulfa제쪽이 많이 투여하는 셈이 된다.

이밖에 각각의 잔류검사법의 검출감도(정량한계)를 비교할 때 식육의 예에서 chlortetracycline이 0.035 ppm, sulfadimethoxine이 0.1ppm 일 경우, 투약중지후의 검출기간에 있어서도 후자가 오래가는 경향이다.

다음은 sulfa제의 식육 계란에 있어서의 잔류성을 나타낸 것으로서, 전술한 항생물질제제의 소실반감기(표 4)와 비교하더라도 sulfa제쪽이 잔류성이 길다는 것을 이해할 수 있다.

즉 일반적(치료의 경우)으로 닭고기에 있어서는 항생물질이 2일정도의 휴약기간으로는 잔류되지 않는데 비하여, sulfa제는 같은 용량으

[표 7] Sulfa제의 닭고기, 간장·지방에 있어서의 잔류성

(RIGHTER 등, 1969, 1970)

Sulfa제	대 상	용법·용량	검출감도(0.1ppm) 이하가 되는 일 수		
			근 육	간 장	지 방
Sulfaquinoxaline	브 로 이 라(6 수구)	250ppm 14일 사료첨가	5 일	5 일	3 일
		250ppm 14일 음료수투여	7	5	3
Sulfamethazine - Na	4 개월형 중계(4 수구)	4,000ppm 6 일 사료첨가	10	>10	5
		1,000ppm 6 일 음료수투여	10	>10	5
	"		5	>10	3

로도 5 일간의 휴약기간이 필요하며, 계란의 경우에는 전자가 3~5 일, 후자가 5~10일의 휴약기간이 필요로 한다.

표 7~10은 각종 sulfa제의 경구투여후에 있어서의 닭·돼지·쇠고기 및 계란에의 잔류성을 나타낸 것으로서 그 경향을 간추리면 다음과 같다.

① Sulfa제는 닭의 지방보다 근육(계육)·간장에 잔류되기 쉬운 경향이다. 표 7 및 표 8에서는 검출감도의 0.1ppm이하가 되는 일수에서 잔류성을 나타내었다.

② Sulfa제는 근육(닭고기)보다 계란에 잔류되기 쉬운 경향이 있다. 표 8의 사료첨가의 예에서 계란 특히 난황에 보다 장기간 남는 경향을 볼수 있는바, 이는 sulfaguinoxaline 500ppm의 예에서이었다. 그러나 표11에서와 같이 sulfadimethoxine의 예에서는 닭질병의 치료적 첨가농도인 2,000ppm에서는 난황보다 난백에서 잔류되기 쉽다는 사실이다.

그리고 휴약기간도 5~10일간이 필요하다고 하나 미국에서는 sulfa제를 채란계의 사료에 첨가하는 것이 허용되어 있지 않다.

[표 8] Sulfa제의 계란·계육·지방에 있어서의 잔류성

(RIGHTER 등, 1969)

Sulfa제	대 상	용법·용량	검출감도(0.1ppm)이하가 되는 일수		
			난황난백	근 육	지 방
Sulfaguinoxaline	채란계암수 (6 수구)	500ppm사료첨가	> 5 일	5 일	5 일
	"	2 일투여 3 일휴약	5	5	5

[표 9] Sulfa제의 돈육·간장·지방에 있어서의 잔류성

(MESSERSMITH 등 1967)

Sulfa제	대 상	용법·용량	검출감도(0.1ppm)이하가 되는 일수		
			근 육	간 장	지 방
Sulfamethazine	6 주령자돈 (3 두구)	100ppm 14일 사료첨가	5 일	7 일	5 일
Sulfathiazole-Na	자돈 (43-45kg) (2-3 두구)	330mg/kg/일 3일간 경구 투여	7	3	10

[표 10] Sulfamethazine의 우육·간장·지방에 있어서의 잔류성 (1)

(MILLER 등, 1972)

검체채취시간	유리 Sulfamethazine 농도 (ppm)			
	지 방	근 육	신 장	간 장
투약후 48시간째	6.30	17.33	15.70	20.50
144 "	0.10	<0.20	0.52	0.62
240 "	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
264 "	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04

주: 투약 200mg/kg/1 회, 대형정 경구투여, 3 두평균

[표 10-1] (2) (RIGHTER 등, 1970) (0.1ppm).

Sulfa제	대 상	용법·용량	검출감도 이하가 되는 일수		
			근 육	간 장	지 방
Sulfamethazine-Na	9~11개월령 송아지 (2~3 두구)	제 1 일 154mg/kg 제 2-4 일 반량(수약투여)	4 일	4 일	4 일

③ 동일농도의 sulfa제로서는 사료첨가 보다 음료수투약의 경우가 근육에 잔류되기 쉽다.

표 7의 sulfaquinoxaline 250ppm의 예에서 볼수 있는 바와 같이 음수투약의 경우가 흡수 배설이 보다 빠르기 때문이라고 한다.

④ Sulfa제의 50ppm사료첨가 정도로서는 계란에 잔류되지 않으나, 치료량인 2,000ppm첨가로 인한 잔류는 5~10일간 계속된다. (표11 참조) 근래에 와서는 계란에 남지 않는 정도의 sulfa제와 병용하여 항콕시지움 효과를 증강시키는 예(amprolium)도 있으며, 항균력, 내성화 방지효과를 올리는 예(ormetoprim)도 있으나 잔류성에 관하여는 이들 복합제에 대한 시험결과를 검토할 필요가 있다.

⑤ Sulfa제의 주사나 경구투여 어느쪽이든 혈중보다도 유중에로의 이행은 적지만, 유방내 주입의 경우는 장기간 남는 것이 있다. 즉 sulfadimethoxine의 정맥주사나 경구투여의 경우 혈중농도보다는 훨씬 낮은 농도가 우유로 이행한다는 사실이 젖소에서 증명되고 있다.

Tylosin과 같은 항생물질은 그 반대로서 유방염의 치료에 주사방법을 이용할 수 있으나 sulfa제는 오히려 직접 유방내 주입방법이 적당하다고 할수 있다.

즉 정맥주사 직후의 유중농도는 혈중농도의 수분의 1 정도만 이행되며, 그후 급격하게 감소된다.

또한 경구투여로는 유중농도가 최고일 때도 혈중농도의 1/10에 달하는 정도이다. (STOWE, C.W. & C.S. SISODIA, 1963).

이밖에 sulfamethazine의 경우도 그 유중농도 [표11] 치료적 사료첨가에 의한 Sulfa제의 잔류성

도는 혈중농도의 1/2정도로 알려져 있다. (STOWE, C.W. 등, 1965)

유방내에 주입된 sulfa제에 관한 잔류연구시험보고는 별로 없으며, 또한 sulfa제의 종류나 기체에 따라서도 주입후 72시간 이내에 배설되는 것과 되지않는 것이 있어 일정한 경향을 보이지 않는다.

3) 其 他

항생물질이나 설파제 이외에도 잔류검사법과 그 성적에 관하여 기록이 있는 것으로서는 사료첨가용홀몬제가 있다.

이밖에도 合成抗菌劑, 驅虫劑, 殺虫劑, 抗原虫劑 등에 관하여는 잔류검사법, 휴약기간, 잔류성적등 연구보고가 외국문헌에 간혹 나오는 정도로서 일관된 것은 별로 없다.

① Hormone劑

번식장해나 수태증진을 위하여 사용되는 홀몬제에 관하여는 대상이 종축이기 때문에 투약 직후에 출하되는 경우는 극히 드물다. 다만 축산물에의 잔류로서 문제시되는 것은 肥育用으로 사용되는 홀몬제였다.

그 대표적인 것으로 사료첨가용의 합성발정물질인 diethylstilbestrol (DES) 이다. 미국에서 1950년대부터 거세우의 비육용으로 사용되기 시작하여 그 보급율이 80%에 달한 것으로서 1일 10~20mg을 사료에 첨가 사용한다.

이에 대한 휴약기간을 1971년 전반까지는 출하전 2일간으로 한바 있다. 표12와 같이 1일 30mg이하의 DES의 사료첨가 연용후 48시간의 휴약기간을 지킨다면, 잔류되기 쉬운 간장에 있

Sulfa제	2,000ppm사료첨가에 의한 잔류량		휴약후 소실까지의 일수
	난 백	난 황	
Sulfadimethoxine	4 mg/100g	1 ~ 2 mg/100g	10일
Sulfamonomethoxine	3 ~ 4 "	1 "	5일
Sulfamerazine	2 ~ 3 "	1 "	
Sulfaquinoxaline	(500ppm 첨가)		7일 이상

[표 12] DES투여후 휴약시간별 잔류량 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 건조조직)

(GOSSETT 등, 1956)

최종투여후 휴약시간	거세우에 대한 DES 1일량(mg)				
	10	30	50	100	200
12시간	17.4	63.2	200	200	200
24 "	5.9	70.0	148.2	200	200
48 "	0.0	0.0	0.0	15.2	22.2

어서도 검출되지 않기 때문이다.

당시에는 생물학적인 검사법에 의하여 실험 증명되어왔으나 오늘날에는 정밀도에 많은 개선을 가져와 3ppb (10억분의 3)의 정량한계까지 검출되는 화학분석법이 이용되고 있다.

그 결과 1972년 후반기부터 휴약기간을 7일간으로 연장하였다. 그후 DES가 발암성물질로 인정되어 1973년 1월부터 그 사용이 금지되기에 이르렀다. 다만 사료첨가 이외의 방법(예, 이식)으로 사용시는 휴약기간을 지킬수 있다고 보기 때문에 예외로 취급되고 있다.

② 抗콕시지움제

대표적인 콕시지움예방약인 amprolium을 125ppm 7일간, 4주간, 8주간 연용후 계체내의 전잔류량은 각각 0.36mg, 0.23mg, 0.30mg로서 거의 일정한 경향을 보인다. (MORRISON, A. B. 등, 1969)

일본의 MATSUZAWA 등(1971)의 연구보고에 의하면 picrothiamin의 실용최고량 125ppm의 8시간 연속 사료첨가후 흉근(계육)에는 $0.04 \pm 0.01\text{ppm}$ 이 잔류되었으나 투약중지후 빨리 배설되어 1일째에는 0.01ppm , 4일째에는 0.001ppm 이 되었음을 증명한다.

이들 항콕시지움제가 잘 잔류되지 않는 이유는 대부분이 수용성으로 체외로의 배설이 빠르기 때문이라고 한다. 따라서 미국에서는 휴약기간에 대한 규제가 되어있지 않다.

③ 驅虫·殺虫劑

구충제에는 일반적으로 충체에 직접 접촉하여 마비를 일으키는 것, 신경독적인 것, 혐기적 대사를 저해시키는 것, 직접 살충작용을 나타내는 것 등 여러가지가 있으며, 이들은 물에 가용성인 것이 드물다. 이밖에 살충제로서 지속적인 것은 지용성인 것이 대부분으로서 한번 이들 구충제, 살충제가 동물체내에 흡수되면 축산물에 오랫동안 잔류될 가능성이 있다.

Thiabendazole의 경우 돼지 회충구제시 0.05~0.1%를 14일간 투여후 출하때까지 30일간의 휴약기간이 필요한 반면에, 소의 소화기 선충류의 구제에는 1회 3~5g/체중 45kg의 투여후 3일간의 휴약과 치료후의 우유는 4일간 음용 금지로 규제되어 있다. 이와같이 대상동물과 투약기간에 따라서 휴약기간의 길고 짧음이 있음을 염두에 두어야 하며, 대체적으로 지용성약제의 연용은 동물체내에 축적된다는 사실을 잊어서는 안된다. (다음호에 계속)