

항생제 사용과 세균성 어류질병의 치료

정현도, 전세규

부산수산대학교 어병학과

항생제란 어떤 미생물의 생체물질로서 다른 미생물의 증식을 억제하거나 살균작용을 나타내는 것을 의미한다. 현재까지 알려진 4000여종의 항생제중, 수산용으로는 약 20여종이 사용되고 있다. 이러한 항생제의 분류는 화학적 구조와 부수되는 기능에 의하는 것이 일반적이며 그 효과는 적용되는 병원성균의 종류와 어류가 처해있는 환경에 따라 대단히 영향을 받는다. 그러므로 항생제의 종류와 적용방법은 정확한 질병에 대한 원인 규명이 있을 후 결정되어야 할 것이다. 무질제하게 사용된 항생제는 자연적으로 발생하여 존재하고 있는 내성균을 선택적으로 증식 가능케 한다. 이미 일본의 수많은 양어장에서 내성균 출현의 보고가 있었고, 많은 종류의 내성균은 R plasmid를 가지고 있다는 것도 밝혀졌다. 우리나라의 양어장에서도 내성균 출현과 R plasmid에 의한 내성균 확산은 곧 문제가 될 수 있는 가능성이 크므로 전반적인 역학조사가 있어야 할 것이다. 상용항생제의 어류에 대한 약동력학, 잔존량, 임상적용 실험 등에 대한 연구는 상당히 되어 있어 적절한 이들 항생제의 사용이 가능하지만, 현재까지 대부분의 수산용 항생제에 대해서는 연구해야 될 부분이 아직 많이 남아 있다. 그러므로 어류질병 치료와 항생제의 정확한 사용을 위해서는 양식사업을 하고 있는 현장과 진단을 할 수 있는 실험실의 긴밀한 협조관계가 무엇보다 중요하다 할 것이다.

Key Words : Antibiotics, Fish diseases, Drug resistance, Pharmacokinetics, Oxytetracycline, Oxolinic acid.

세균이 생산해 내는 저분자 물질로서 다른 세균의 증식을 억제하는 물질이라고 정의할 수 있는 항생제는 플레밍이 1929년도에 페니실린을 발견한 이래 인간과 동물의 질병치료제로서, 어패류의 알이나 식물의 세균오염 방지제로서, 또 동물사육시의 사료 첨가제로서 까지 폭넓게 사용되어지고 있다. 종류로 보아서는 현재까지 4000종이상, 유도체까지 합하면 3000여종에 이르며 실질적으로 상용화되어 사용되고 있는 것만도 백여종에 이르고 있다. 이렇게 수많은 종류의 항생제는 사용자에게 광범위한 선택권을 부여한 반면 여러가지의 부수적인 부작용과 사용상의 주의점 그리고 항생제에 대한 미생물의 독특한 생물학적 반응등

에 대한 깊은 이해와 전문적 지식이 필수적으로 되었으며 동물에 대한 사용은 공중 보건학적으로 높은 도덕성까지 요구하게 되었다.

이러한 점에서 현재 국내의 수산용 항생제로서 사용되고 있는 20여 종류를 기준으로 하여 항생제에 대한 전반적인 이해와 그 작용기작, 작용범위, 약동력학 그리고 부작용으로서의 내성문제 등에 대해서 살펴보고자 한다. 그러나 대부분의 항생제 작용기작 및 특성들에 대한 연구는 포유류에 대하여 연구되어졌으며 어류에 대해서는 아직도 명확히 밝혀야 할 부분이 상당히 많다는 것을 밝혀 두는 바이다.

1. 항생제의 분류와 작용기작

자연산 및 반합성 항생제들을 분류하는데 여러가지 기준이 적용되고 있으나 일반적으로 화학적구조의 유사성에 의해서 분류하는 것이 실질적 사용에 있어서 유용한 방법이다(Lancini 등, 1982). 왜냐하면 유사한 구조적 특성을 갖는 항생제들은 서로 유사한 생물학적 기능을 나타내기 때문이다.

1) β -lactam계 항생제 : penicillin과 cephalosporin으로 대표되어지며 4개의 원자로 구성되어 있는 β -lactam이라는 화학적 구조를 공통으로 가지고 있다. 세포벽의 구성성분인 peptidoglycan 합성을 억제하여 세균을 용해시키는 작용기작을 가지고 있으므로 이 계열의 항생제는 G(+)균에 특히 효과가 좋다. 현재는 여러 유도체들이 개발되어 G(-)균이 대부분인 어류질병에도 사용가능한 ampicillin, amoxycillin등이 유결절증, 에드워드병등에 효과적으로 사용되고 있다. 그러나 역시 G(+)균에 대한 효과가 뛰어나므로 어류질병에 사용할 때는 정확한 원인균의 규명과 감수성 실험이 있어야 할 것이다.

2) Tetracycline 계 항생제 : acetate와 malonate가 환을 형성하여 된 4개의 연결된 환을 그 모핵으로 가지고 있으며 단백질 합성억제작용에 의한 항균능력이 G(+), G(-), rickettsia 및 몇종의 protozoa등에 까지 미치는 광범위 항생제이므로 수산용 항생제에서 매우 중요한 위치를 차지하고 있다(Combes 등, 1972). 현재 tetracycline, chlorotetracycline, oxytetracycline, doxycycline 등이 국내에서 어류질병 치료제로서 이용되고 있으며 그 효과는 서로 유사하다.

3) Aminoglycoside 계 항생제 : 화학적으로 amino기가 붙은 다당류의 구조로서 streptomycin, gentamycin, kanamycin, neomycin 등이 개발되어 있으며 단백질 합성억제작용을 그 작용기작으로 한다. 이 계열은 수산용으로서의 사용은 극히 제한적인데 그것은 흡수가 좋지 않고 항균력의 범위가 좁으면서 내성균이 발현율이 높기 때문이다.

4) Macrolide 계 항생제 : 12개 이상의 원자로 구성된 환을 가지며 환들을 lactone 그룹에 의하여 연

결되어 있는 화학구조를 갖는다. 단백질 합성억제 작용이 있으며 국내 수산용으로서 erythromycin, spiramycin, kitasamycin 등이 사용되고 있다. 그러나 이 계열의 항생제는 G(+)균에 대한 특이성이 높기 때문에 β -lactam 계열에 대해 저항성이 강한 *Streptococcus sp.*에 의한 어류질병치료에 주로 사용되어지고 있으며 독성과 효과는 서로 비슷하다.

5) Polypeptide 계 항생제 : 여러개의 아미노산이 연결되어 형성된 항생제로서 polymyxin, bacitracin, gramicidin 등이 개발되어 있으나 수산용으로는 거의 사용되지 않고 있으며 다만 bacitracin이 양돈에서 사료첨가제로서 사용되어지고 있다.

6) 합성 항생제 : DNA Gyrase에 부착하여 DNA의 복제를 억제하고 G(-)균에 효력이 뛰어난 Quinolone 계 합성 항생제에는 기존의 nalidixic acid, oxolinic acid, pipemidic acid 외에 최근에는 enrofloxacin(Bowser 등, 1990), sarafloxacin(Plumb 등 1990) 등이 개발되어 수산용 항생제로서의 응용이 추진되고 있으며 보고된 바로는 뛰어난 어류질병 치료효과를 보이고 있다.

이에 비하여 folic acid 합성을 억제하는 sulfa 계 항생제는 trimethoprim과 함께 투여하는 경우를 제외하면 세균의 저항성이 점점증대되어 그 효과가 감소하고 있다. 또 trimethoprim의 투여시는 사료성분 중에 methionine이나 핵산성분이 포함되지 않게 해야 그 효력의 극대화를 기할 수 있다는 제한도 한 원인이 될 수 있다.

기타 중요한 항생제 계열로서 chloramphenicol은 그 자체로서 한 계열이 될 수 있으며 lincomycin과 비교적 최근에 발견한 clindamycin은 lincosamide 계로 또 rifampin 등은 ansamycin 계로 분류되어지고 있다. 이와같이 구조적으로 각기 다른 항생제들은 Table 1에 나타낸것 같이 세균의 여러기관 및 metabolite에 작용하여 항균기능을 나타내고 그 결과는 세균의 증식을 억제하는 정균작용 또는 세균을 죽이는 살균작용으로 나타나게 된다(Table 2).

Table 1. Mechanism of action of the antibiotics.

Mechanism	Antibiotics
Inhibition of cell wall synthesis	penicillin, ampicillin, amoxycillin, bacitracin
Inhibition of transcription and replication	oxolinic acid, pipemidic acid, nalidixic acid, ripamycin
Inhibition of protein synthesis	chloramphenicol, tetracycline, spiramycin, erythromycin
Inhibition of cell membrane function	polymyxin, colistin
Antimetabolite	cycloserine, sulfadimethoxine, trimethoprim

Table 2. Bacteriostatic and bactericidal antibacterial drugs.

Primarily bacteriostatic	Concentration dependent effect	Primarily bactericidal
sulfonamides	erythromycin	sulfonamide plus trimethoprim
trimethoprim	novobiocin	penicillins
sulfones		cephalosporins
tetracyclines		streptomycin
chloramphenicol		gentamycin
lincomycin		bacitracin, oxolinic acid

2. 항생제에 대한 내성

현재 국내에서는 수산용 항생제 사용에 대한 규제 및 사용자에 대한 전문교육이 특별히 실시되지 않아 여러종류의 항생제가 다량으로 사용되어 지고 있다. 이에 비하여 미국에서는 oxytetracycline과 ormetoprim-sulfadimethoxine(Romet-30)이 최근에 FDA에서 수산용 항생제로서 사용허가가 났으며 (Schnick 등, 1986) Quinolone 계 항생제인 oxolinic acid는 이제 겨우 유럽에서 허가 받아 사용되어 지고 있다(Stamn, 1989). 이러한 제한적인 허가는 항생제의 사용이 어류양식에서 점점 넓게 사용되어지면서 어류 질병원인균의 약제내성 또한 여러지역으로 확산되고 있기 때문이다.

우리나라에서는 이에 대한 역학조사가 미미한 상태에 있으나 Dixon등(1990)이 1990년 아시아 국가로

부터 미국으로 반입된 열대어에서 *Aeromonas sp.*를 분리하여 내성을 조사해 본 결과 보편적으로 많이 사용되고 있는 거의 모든 항생제에 대하여 내성을 나타내고 있음을 보고 하고 있으며, 특히 ampicillin과 tetracycline에 대해서는 90~100%의 분리된 균주가 내성균주임을 보여주고 있다(Table 3). 그러나 이러한 항생제 내성균주의 급속한 확산에 대한 우려와 연구에 대해 Leshner 등(1982)은 그러한 결과는 내성균 분석시 적절치 못한 표준균주나 추천용량이하의 항생제 사용등의 원인에 기인할 수도 있다는 비판적인 견해도 있으므로 지속적인 역학조사가 뒤따라야 할 것이다.

2-1. 생화학적인 측면에서의 항생제 내성

항생제는 세포내부에 침투하여 세균의 필수적인 기관 또는 효소등에 작용하여 그 기능들을 억제하므로

서 세균의 증식을 억제할 수 있다. 이러한 항생제의 작용 과정들중 어느 한 과정이라도 방해할 수 있는 기능을 갖게 된다면 그 세균은 내성균주로서 항생제 존재하에서 자랄 수 있게 될 것이다. 그러한 세균의 방해기능을 생화학적인 측면에서 본다면 항생제의 불

활성화, 항생제 target site의 변성, 항생제 투과의 방해 또는 항생제의 target 효소의 대량생산중 어느 한 기작에 의한 것이며 보편적으로 사용되는 항생제의 내성생성 원인을 Table 4에서 기술하였다. 그러나 어떤 한 종류의 항생제에 대한 내성은 각각의 세균에서

Table 3. Antibiotic resistance of *Aeromonas* spp. isolated from tropical fish imported to the USA from Asia.

Antibiotics	Number of resistant isolates	Percent of <i>Aeromonas</i> isolates(N=70)
Ampicillin	70	100
Tetracycline	67	96
Triple sulfa	56	80
Romet 30	47	67
Erythromycin	45	64
Sulfamethoxazole-trimethoprim	42	60
Nitrofuradantoin	36	51
Trimethoprim	31	44
Nalidixic acid	21	30
Oxolinic acid	19	27
Neomycin	18	26
Sarafloxacin	6	8.5

* Cited from *J. Aquatic Animal Health* 2 : 295, 1990.

Table 4. The biochemical mechanisms of resistance.

Antibiotics	Type of mechanism	Description of mechanism
β -lactams	inactivating enzyme	β -lactamase synthesis
chloramphenicol	inactivating enzyme, modification of target	chloramphenicol acetylase alternation of 50S
erythromycin	modification of target	alternation of 30S
trimethoprim	increased, production of target enzyme	more folic acid reductase
tetracyclines	cellular permeability	decreased efficiency of transport

각기 다른 기작에 의하여 생길 수 있으며 또한 세균에서 내성성질로서 형성된 동일 부위의 변화가 같은 계열에 속하는 여러 항생제에 대하여 교차내성을 나타낼 수 있으므로 주의해서 항생제를 사용하여야 할 것이다.

역학적인 측면에서 한가지 중요사항을 Stamm 등(1989)의 어류감염 세균에서 분리한 항생제 내성균주의 특성에서 잘 알 수 있는데 그것은 그가 분리한 대부분의 내성균주 특히 *Edwardsiella ictaluri* 등은 보관이 어렵고 증식이 정상균에 비해 매우 늦어 연속적인 계대 배양이 어려울 정도라는 것이다. 이것은 비록 자신들이 저항할 수 있는 항생제가 존재하는 환경에서의 내성균은 대단한 선택적 이익을 누릴 수 있으나 항생제가 없는 정상적인 환경에서는 획득한 내성성질이 증식하는데 도움이 되지 않고 오히려 생물학적 비효율성을 증가시키게 되어 비내성균에 비하여 늦은 증식속도를 보인 결과이다. 그러므로 내성균과 비내성균이 항생제가 없는 환경에 같이 혼합되어 있게 되면 전체미생물 군은 얼마동안의 기간이 경과후 전부 비내성균으로 대체되게 된다. 이러한 결과는 어떤 항생제에 대한 내성균이 발생 하였다 할지라도 약제투여를 중지하면 천천히 전체 미생물군은 그 항생제에 대한 내성을 잃게 된다는 것을 의미한다(Fernandes 등, 1987).

2-2. 내성균의 발생빈도

여러가지 유형의 항생제 내성균은 항생제의 존재여부와는 무관하게 자연발생적으로 일어나는 chromosome의 돌연변이에 의하여 출현하게 되며 항생제는 다만 출현한 내성균을 선택적으로 증식할 수 있게 하는 환경을 제공하는 역할만을 한다. 일반적으로 인체감염세균에서의 항생제 내성균 발생빈도는 $10^7 - 10^9$ 범위에 있다는 것이 여러 연구를 통하여 알려져 있다. 최근에 Stamm(1989), Depaola 등(1988)에 의하여 어류감염세균에서 여러 항생제에 대한 내성균의 평균적 발생빈도도 인체감염 세균과 큰 차이를 나타내지 않음이 밝혀졌다. 세균간에서는 *Vibrio sp.*의 내성균 발생빈도가 *Edwardsiella ictaluri* 등에 비하여 좀 높

고, 타 항생제에 비해 sulfa 제에 대한 내성균 출현이 쉬우며, 새로 개발된 항생제를 사용해도 내성균 발생 빈도 자체는 기존의 항생제와 비슷한 것으로 보고하고 있다. 또 다른 하나의 흥미있는 사실은 감염균의 주위온도가 내성균 출현시 내성성질을 발달 시키는데 중요한 역할을 한다는 것이다(Stamm, 1989). Table 5에서와 같이 25°C 조건에서 발달되는 내성성질은 15°C 조건에서 발달되는 내성성질에 비해 10~20배의 높은 효율성을 보여주고 있다. 이것은 항온동물인 포유류와는 달리 주위환경에 따라 체온을 변화시키는 어류에서 또 다른 중요한 의미를 부여하고 있으므로 사육되는 어류가 높은 수온에 있을 때는 낮은 수온에 있을 때에 비하여 보다 조심스러운 항생제 사용이 요구된다.

2-3. 내성성질의 전이

변이에 의하여 획득된 내성균의 항생제 내성은 어떤 조건하에서 또 다른 정상균에 그 성질을 전이시켜 새로운 내성균의 출현을 유도 할 수 있다. 내성성질의 유전정보는 세균 chromosome 또는 원형질내에 있는 작은 DNA 조각 두 부위 중 한곳에 존재하고 있다. 이들을 각각 chromosomal 내성과 extrachromosomal 내성이라고 불리운다.

Chromosomal 내성의 전이는 세균과 세균의 직접 접촉에 의하여 chromosome에 있던 내성정보가 전달되는 conjugation, 세균을 죽이지 않는 bacteriophage라는 매개체를 통하여 내성전달이 이루어 지는 transduction 그리고 죽은 내성균의 DNA 조각이 인접한 정상균 내부로 들어가서 그 내성성질이 발현되어서는 transformation과 같은 3가지 기작에 의하여 이루어진다.

그러나 이러한 기작들은 실험실등에서와 같이 특수한 환경과 조건이 뒤 따라야 하기 때문에 자연에서 활발히 일어나고 있다고는 생각되어 지지 않고 있다. 이에 비하여 문제가 되고 있는 것은 extrachromosomal DNA 조각(plasmid의 일종인 R factor 또는 R plasmid를 지칭)에 의하여 일어나는 내성전이이다.

1952년 일본에서 *Shigella*에 의한 하리를 치료하기

Table 5. Development of resistance to antibiotics by *Aeromonas hydrophila* after 15 serial transfers in subinhibitory concentrations at 15°C and 25°C, as indicated by changes in MICs.

Antibiotics	MIC($\mu\text{g/ml}$)		Multiple increase in MIC
	start	end	
<i>Aeromonas hydrophila</i> (15°C)			
Sarafloxacin	0.06	1	16
Difloxacin	0.12	1	8
Oxolinic acid	0.015	1	64
Oxytetracycline	0.25	0.5	2
Ormetoprim-sulfa	2	2	1
<i>Aeromonas hydrophila</i> (25°C)			
Sarafloxacin	0.12	8	64
Difloxacin	0.06	8	128
Oxolinic acid	0.03	16	512
Oxytetracycline	0.25	8	32
Ormetoprim-sulfa	4	64	16

* Cited from *J. of Aquatic Animal Health* 1 : 135, 1990.

위하여 다량의 sulfonamide를 사용하고 내성문제 때문에 그후 다시 streptomycin, chloramphenicol 그리고 tetracycline을 사용하였는데 4년후 이 4가지 항생제 모두에 대한 내성균이 발견되었으며 이균은 정상균과 함께 혼합했을때 모든 내성성질을 한꺼번에 전이시키는 특징을 갖고 있었다. 한 종류의 정상균이 4가지 항생제에 대한 내성성질을 한꺼번에 획득할 수 있는 확률은 $(10^{-8})^4$ 즉 10^{-32} 이므로 거의 불가능하다. 이러한 관점에서 내성전이 전달체를 조사하여 발견된 것이 R plasmid이며 어류감염세균에서도 많은 종류가 발견되어 있다.(Aoki, 1974).

R plasmid는 복제기능과 전이능력을 가지는 RTF (Resistance Transfer Factor) 부위와 R determinants(내성성질 결정 부위)의 두 부분으로 되어 있고 R과 RTF는 IS(Insertion Sequence)라는 특수 DNA부분으로 연결되어 있다. RTF는 R determinants를 복제하여 다른 세균에 전달하게 하여 주고 IS는 chromosome 또는 또 다른 비 전이성 plasmid와 DNA의 유사성과 무관하게 결합하여 이들의

내성유전정보들을 R과 함께 포함시켜 RTF가 정상세균에 전이시킬 수 있게 하여 준다(Davis 등, 1980).

RTF에 의한 유전정보 전달은 실험실에서 행하면 1시간이내에 거의 100% 일어나므로 R plasmid에 의한 항생제 내성균의 증가 속도는 매우 빠르게 진행되어져 질병치료가 매우 어렵게 된다. 더구나 R plasmid는 G(-)균에 널리 분포되어 있고 종이 다른 species에도 전이가 가능하므로(예를 들면 대장균 등) 병원성균과 비병원성균 양쪽 모두에 존재할 수 있다. 그러므로 R plasmid가 전이된 정상적인 비병원성 장내세균은 내성성질의 보관자 역할을 하여 다음에 병원성 세균이 침입하였을 때 쉽게 내성균으로 바꾸어 놓게 되는 것이다(Lancini 등, 1982).

R plasmid에 의한 어류질병관련세균에서의 내성균 출현은 일본 유럽 등에서 매우 높은 빈도로 여러 다른 지역의 양어장에서 나타나며(Aoki 등, 1973) 이에 *Aeromonas hydrophila*(Aoki 등, 1971a), *Aeromonas salmonicida*(Aoki 등, 1971 b), *Vibrio sp.*(Aoki 등, 1973), *Edwardsiella tarda*(Aoki 등,

1977a), *Yersinia ruckeri*(De Grandis 등, 1985), *Pseudomonas fluorescence*(Aoki 등, 1977b), *Pasteurella piscicida*(Takashima 등, 1985) 등 대부분의 G(-) 병원성 세균이 포함되어 있다. 또 G(+) 균인 *Streptococci sp.*에서도 transposon Tm 917과 유사한 DNA 구조를 가지는 R plasmid가 주치료제로 사용되어지는 macrolide 계 항생제인 erythromycin에 강한 내성을 갖는 균주에서 발견되었다(Aoki 등, 1990).

역학적인 측면에서 Takashima 등(1985)이 1981-1983년의 일본소재 방어사육장에서 유결절증의 원인 균인 *Pasteurella piscicida* 281 균주를 대상으로 약제내성을 조사해 본 결과 이중 262균주는 chloramphenicol, tetracycline, ampicillin, kanamycin, nalidixic acid, furazolidone, sulfamonomethoxine 중 한개 또는 몇개지에 대해 내성을 나타내었고 이러한 약제 내성균 262균주 중 168균주는 R plasmid를 가지고 있음을 밝혔다. 대부분의 발견된 R plasmid는 주치료제인 chloramphenicol, tetracycline, sulfamonomethoxine에 대한 내성성질을 함유하고 있어 약제내성 균주의 출현 빈도와 항생제의 사용빈도는 깊은 상관관계가 있음을 잘 보여주고 있다. 흥미있는 것은 이러한 R plasmid의 DNA구조가 서로 매우 비슷하다는 것이다. 물론 내성균주에 감염된 어류의 각양어장 이동에 의하여 비슷한 R plasmid가 넓게 확산되었다고 추측되어 지고 있으나 한번도 이동한 사실이 없는 양어장의 어류세균에서도 동일한 R plasmid가 상당수 나타나고 있어 정확한 R plasmid의 이동경로에 대한 연구가 있어야 할 것이다. 그런데 일반적으로 어류감염 세균에서 나타나는 R plasmid에 있는 R determinants의 유전자 구조는 사람이나 가축에서 발견되고 있는 것과 매우 유사하나 chloramphenicol 및 tetracycline에 대한 새로운 R determinants들이 어류감염세균에서만 특이하게 나타나는 경우도 있어 현재까지 어류감염세균에서의 R plasmid와 R determinants의 진화나 근원을 명확하게 밝히는데 상당한 어려움이 있는 것으로 알려져 있

다(Dubnau 등, 1986).

3. 어류에서의 항생제 흡수와 배설

항생제의 사용이 어류사육에서 점점 증대하고 있으므로 각 어류에 대한 항생제의 약동력학, 임상적 실험, 약물의 분포 그리고 외부누출후의 분해도 등에 대한 연구가 더욱 필요해 지고 있으나 현실은 이에 미치지 못하고 있다. 그러나 널리 사용되고 있는 oxytetracycline(McCracken 등, 1976), oxolinic acid(Kasuga 등, 1984) 그리고 trimethoprim(Salte 등, 1983) 등에 대한 약동력학적 연구는 연어나 무지개 송어를 이용하여 어느정도 실시 되었으며 주 연구자료는 어류질병치료와 공중보건학상 중요한 항생제의 생물학적 반감기와 배출시간 또는 잔류시간에 대한 것이다. 그러므로 oxolinic acid, oxytetracycline, trimethoprim 등에 대한 결과를 중심으로 어류에서의 항생제 약동력학에 대한 접근을 전술한 몇가지 점을 중심으로 조사하고자 한다.

Oxytetracycline과 trimethoprim에 대한 배출시간은 여러 연구실에서 조사되어져 있으나 oxolinic acid와 같이 새롭게 수산용 약제로서 사용되고 있는 것이나 새로운 항생제에 대해서는 아직 많은 연구가 되어 있지는 않다. Oxytetracycline의 경우 장에서의 흡수가 좋지 않기 때문에 경구투여시 사료에 포함된 양의 7~9%(Cravedi 등, 1987) 또는 2.6%(Rogstad, 1991)성도가 흡수되나 oxolinic acid 나 trimethoprim은 흡수가 매우 좋다. 그러나 이러한 항생제 종류의 차이 뿐만 아니라 어류의 종류나 온도, 환경에 따라서도 여러가지 약동력학적인 결과가 달리 나타나는데 oxolinic acid는 8.5°C에서 사용되는 무지개 송어에서 생물학적 반감기가 52.6시간이나 22.5°C에 있는 도미에서는 11~15시간으로 나타난다(Endo, 1987). 해수에 있는 무지개 송어에서는 담수에서와는 달리 생물학적 반감기가 29.1시간에 불과하고 온도가 올라갈수록 반감기는 더욱 줄어든다(Hustvedt, 1991). 이와 같이 어류에 대한 항생제의 약리학적 성질은 온도를 중요 요소로 하여 연구되어야 한다. 연구된 바에 의하면 oxytetracycline의 배출시간은 수

온의 변화에 대단히 영향을 받고(Salte, 1983) oxolinic acid 및 trimethoprim은 큰 영향을 받지 않아 낮은 수온에서 약간 지연 되는 정도인 것으로 알려져 있으며(Kasugu, 1984; Salte, 1983) 흡수율에는 연어에 있어서 oxytetracycline은 18°C, oxolinic acid는 12°C 그리고 trimethoprim은 6°C에서 최고의 효율성을 보이는 것으로 나타나 있다(Jacobsen, 1989). 그러나 이러한 연구에서 수온 차이에 의한 어류의 생리적 대사활성과 각 항생제의 대사속도에 대한 직접적인 상관관계는 향후 좀더 깊이있게 이루어져야 할 것이다.

축적농도와 혈중최고농도는 투여량에 비례하나 고농도 투여는 보다 빠른 배출시간을 유도한다는 것은 여러 다른 농도의 oxytetracycline을 송어에 투여 했을 때 항생제 배출시간이 거의 유사한 것으로 부터 추측 할 수 있다. Trimethoprim의 경우에도 근육에서의 농도를 제외하면 배출시간은 투여농도와 무관한 것으로 조사되어져 있다(Jacobsen, 1989). 그러므로 약효적인 측면을 고려하지 않는다면 고농도에서 3-4일 보다는 저농도에서 10-14일간 항생제를 투여하는 것이 효율적일 것이다(McCracken, 1976).

잔류시간은 각 항생제마다 특이하며 어류장기에 따라서도 큰 차이를 나타내고 있다. 무지개 송어에 oxytetracycline을 경구 투여시 초기 24시간까지는 혈중농도가 근육내의 농도에 비해 높으나 그 후에는 근육내의 농도가 3배이상 높은 농도로 높아진다. 이에 비하여 간에서의 농도는 혈중 농도에 비해 10배 이상의 농도가 계속해서 2 주일이상 유지되며 소멸되는 시간도 근육에서는 37일 그리고 간에서는 135일로 추정되어져 있다(Rogstad, 1991). Bjoklund와 Byland(1990)들은 무지개 송어에서 oxytetracycline의 혈중농도가 반으로 줄어드는데 필요한 시간을 5°C에서는 8.9일, 16°C에서는 4.8일로 보고 하였고 Grondel(1987)들은 20°C수온에서 사육중인 잉어에서 5.8일이라고 보고하여 각 장기별 항생제 잔류량 차이와 함께 온도가 oxytetracycline 잔류농도에 미치는 영향에 대한 중요성을 각기 다른 어종에서 다시 한번

부각시켰다. 이에 비하여 무지개 송어에 oxolinic acid를 투여시 18°C에서 약제 소멸 시간은 20일 정도로 보고 되고 있으며(Jacobsem, 1989), Kasuga(1984)들은 낮은 수온에서 좀더 빠르게 배출된다고 하므로 개요적인 oxolinic acid의 어류내 소멸시간은 20일 이하로 추정되어져 있다. 이와 같은 점들은 양식어에 대한 항생제 사용량은 계절에 따라 달리하여야 하며 사용할 항생제의 종류도 계절, 양식어의 종류 그리고 출하시기를 충분히 고려해서 결정되어져야 효율적 질병 치료와 국민건강에 좋은 영향을 미치는 결과를 낳을 것이다.

마지막으로 oxolinic acid, trimethoprim, oxytetracycline 등은 사료에 첨가하는 공정상에서 매우 안정하며 사료보관 중에도 최소 1주일부터 81일까지 안정한다는 결과보고도 되어 있음을 밝혀 둔다(McCracken, 1977).

4. 질병치료시 어떻게 항생제를 사용할 것인가?

앞에서 기술한 여러가지 전문적인 요소들외에 항생제 사용시 일반적으로 유념해야 할 사항들을 고찰해보자. 먼저 내성균의 발현빈도는 항생제의 농도가 높을수록 감소하며 MIC(Minimum Inhibitory Concentration)이하의 농도가 오랫동안 계속될때에 발생된 내성균은 선택적으로 증식하게 된다. 그러므로 항생제 투여기간동안 생체내의 농도가 최소한 MIC의 4배이상 되도록 유지하는 것은 내성균의 생성방지와 증식억제에 매우 중요하다(Stamm, 1989). 일반적으로 각 제품에 표시된 사용량은 이러한 조건을 만족시키는 농도이므로 이를 꼭 지켜야 할 것이다. 또한 전술한 bacteriostatic한 항생제와 bactericidal 항생제의 병용은 효과를 감소시키므로 피해야 할 것이나 적절한 항생제의 병용(combined therapy)은 약효증대와 내성균 발현억제를 위하여 중요한 투여방법이며 내성균이 이미 출현한 상태에서 사용항생제의 종류를 바꾸고자 할 때는 같은 계열의 항생제에 대해서 나타나는 교차내성을 피하기 위하여 계열이 다른 항생제로 대체해서 사용해야 할 것이다.

Table 6. General procedures to be followed in the investigation of a fish disease outbreak.

In field	In the laboratory
Examination of fresh materials from healthy, moribund and dead fish	Presumptive identification of pathogens(viral, bacterial, parasitic)
Collection of fish tissue samples	Positive identification and confirmation
Measurement of environmental parameters (temperature, oxygen)	Drug sensitivities and effectiveness prior to treatment
Investigation of physical factors, hatchery conditions	Recommendations and reports of additional analysis(histopathology, toxicology)
Gathering information on time-course of mortalities	

항생제 투여시 병어는 대사기능이 건강한 어류에 비해 상당히 약화된 상태이므로 생체내에서 높은 항생제 농도가 상당기간 연장된다는 점은 질병치료시 상당한 잇점으로 작용할 수 있다(Bruno, 1989). 그러나 가장 중요한 것은 진단 및 약효감수성조사를 할 수 있는 실험실과 직접어류를 취급하고 있는 곳과의 긴밀한 유기적 관계와 정보교환이 Table 6에서와 같이 잘 이루어 져야 할 것이다.

참 고 문 헌

- Aoki T., Egusa S., Ogata Y. and Watanabe T. : Detection of resistance factors in fish pathogen *A. liquefaciens*. *J. Gen. Microbiol.* 65 : 343-349, 1971a.
- Aoki T., Egusa S., Kimura T. and Watanabe T. : Detection of R factors in naturally occurring *A. salmonicida* strains. *Appl. Microbiol.* 22 : 716-717, 1971b.
- Aoki T., Egusa S. and Watanabe T. : Detection of R⁺ bacteria in cultured marine fish, yellow-tails. *Japan J. Microbiol. Immunol.* 21 : 77-83, 1973.
- Aoki T. : Studies of drug resistant bacteria isolated from water of carp ponds and intestinal tracts of carp. *Bull. Soc. Sci. Fish.* 40 : 247-254, 1974.
- Aoki T. and Egusa S. : Detection of R plasmids in naturally occurring fish pathogenic bacteria, *E. tarda*. *Microbiol. Immunol.* 21 : 77-83, 1977a.
- Aoki T., Kitao T. and Arai T. : R plasmids in fish pathogens. In "Plasmids medical and theoretical aspects". pp. 39-45. Springer Verlag, Berlin. 1977b.
- Aoki T., Takami K. and kitao T. : Spread of drug resistant strains of *Streptococcus sp.* in yellow-tail farms. pp 697-699, The 2nd Asian Fisheries Forum, Manila, 1990.
- Bioklund H. and Bylund G. : Temperature-related absorption and excretion of oxytetracycline in

- rainbow trout. *Aquaculture* 84 : 363-372, 1990.
- Bowser P.R., Schachte Jr. J. H., Wooster G. A. and Babish J. G.** : Experimental treatment of *A. Salmonicida* infections with enrofloxacin and oxolinic acid : Field trial. *J. Aquatic Animal Health* 2 : 198-203, 1990.
- Bruno D. W.** : An investigation into oxytetracycline residues in Atlantic salmon. *J. Fish Dis.* 12 : 77-86, 1989.
- Combes B., Whalley O. J. and Adams R. H.** : Clinical manifestation of tetracycline toxicity. *Progress in Liver Diseases* 4 : 589-596, 1972.
- Cravedi J. H., Choubert G. and Delous G.** : Digestibility of chloramphenicol, oxolinic and oxytetracycline in rainbow trout and influence of these antibiotics on lipid digestibility. *Aquaculture* 60 : 133-141, 1987.
- Davis B. D., Dulbecco R., Eisen H. N. and Ginsberg H. S.** : Plasmids, Gene manipulation In "Microbiology". pp. 216-255, Harper and Row, Publishers, New York, 1980.
- De Grandis S. A. and Stevenson R. M. W.** : Antimicrobial susceptibility patterns and R plasmid-mediated resistance of the fish pathogen *Y. ruckeri*. *Antimicrobial Agents Chemother.* 27 : 938-942, 1985.
- Depaolo A., Flynn P., McPhearson R. and Levy S.** : Phenotypic and genotypic characterization of tetracycline and oxytetracycline resistant *A. hydrophila* from cultured channel catfish and their environments. *Applied and Environmental Microbiology* 54 : 1861-1863, 1988.
- Dixon B. A., Yamashita J. and Evelyn F.** : Antibiotic resistance of *Aeromonas spp.* isolated from tropical fish imported from Singapore. *J. Aquatic Animal Health* 2 : 295-297, 1990.
- Dubnau D. and Monod M.** : The regulation and evolution of MLS resistance. In "Antibiotic Resistance Genes : Ecology : transfer and expression." pp 369-387, Cold Spring Harbor Lab., Cold Spring Harbor, 1986.
- Endo T., Onozawa M., Nanaguchi M. and Kusuda R.** : Bioability of ultrafine preparations of oxolinic acid in red sea breams. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* 53 : 1493-1497, 1987.
- Fernandes P., Hanson C., Stamm J., Vojtko C., Shpkwitz N. and St. Martin E.** : The frequency of *in vitro* resistance development to fluorogquinolones and the use of a murine pyelonephritis model to demonstrate selection of resistance *in vivo*. *J. Antibacterial Chemotherapy* 9 : 449-465, 1987.
- Grondel J. L., Nouws J. F. M., De Jung M., Schutte A. R. and Driessens F.** : Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in carp following different routes of administration. *J. Fish Dis.* 10 : 153-163, 1987.
- Hustvedt S. O., Salte R. and Vassik V.** : Absorption, distribution and elimination of oxolinic acid in Atlantic salmon after various routes of administration. *Aquaculture* 95 : 193-199, 1991.
- Jacobsen M. D.** : Withdrawal times of freshwater rainbow trout after treatment with oxolinic acid, oxytetracycline and trimethoprim. *J. Fish Dis.* 12 : 29-36, 1989.
- Kasuga Y., Sugitani A., Yamada F., Arain M. and Morikawa S.** : Oxolinic acid residues in tissues of cultured rainbow trout and ayu fish. *J. the Food Hygienic Society of Japan* 25 : 512-516, 1984.
- Lancini G. and Parenti F.** : Principal classes of antibiotics In "Antibiotics" pp. 7-90. Springer-Verlag, New York, New York, 1982.
- Leshner G. Y.** : Nalidixic acid and other quinolone

- carboxylic acid. In "Antibiotics, chemotherapeutics and antibacterial agents for disease control". pp. 1-9. Kirk othemer encyclopedia reprint series, John Wiley, New York, 1982.
- McCracken A., Fidgeon S., O'Brien J. J. and Anderson D. : An investigation of antibiotic and drug residues in fish. *J. Applied Bacteriology* 40 : 61-66, 1976.
- McCracken A., Fidgeon S. : The effect of storage on drug incorporated into pellet fish food. *J. Applied Bacteriol.* 42 : 289-290, 1977.
- Plumb J. A. and Vinitnantharat S. : Dose titration of sarafloxacin(A 56620) against *E. ictaluri* infection in channel catfish. *J. Aquatic animal Health* 2 : 194-197, 1990.
- Rogstad A., Hormazabal V., Ellingsen O. F. and Remsussen K. : Pharmacokinetic study of oxytetracycline in fish. I. Absorption, distribution, and accumulation in rainbow trout in freshwater. *Aquaculture* 96 : 219-216, 1991.
- Salte R. and Ristol K. : Drug withdrawal from farmed fish. *Acta. Veterinaria Scandinavica* 24 : 418-430, 1983.
- Schnick R. A., Meyer F. P. and Walsh D. F. : Status of fishery chemicals in 1985. *Progressive Fish Culturist* 48 : 1-17, 1986.
- Stamm J. M. : *In vitro* resistance by fish pathogens to aquacultural antibacterials, including the quinolones difloxacin and sarafloxacin. *J. Aquatic Animal Health* 1 : 135-141, 1989.
- Takashima N., Aoki T. and Kitao T. : Epidemiological surveillance of drug-resistant strains of *P. piscicida*. *Fish Pathology* 20 : 209-217, 1985.

The utilization of antibiotics and the treatment of bacterial diseases in fish

Hyun Do Jeong and Seh-Kyu Chun

Department of Fish Pathology, National Fisheries University of Pusan, Pusan 608-737, Korea

Antibiotics are chemical substances produced by various species of microorganisms that suppress the growth of other microorganisms or may destroy them. Among the more than 4000 antibiotics that has been identified, about 20s are using as the therapy of infectious fish diseases. There are several methods used to classify and group antibiotics, and the most common classification has been based on chemical structure and proposed mechanism of action. The effect of antibiotics may be determined by the kind of fish pathogens and by the external environment surrounded the infected fish. It implies that the kind of antibiotics and its application method should be decided after the determination of the reasons of fish disease. The uncontrolled usages of antibiotics may induce the selection of resistant mutants appeared spontaneously and present in any group of bacteria. The epidemic spread of such antibiotic resistant strains of fish pathogenic bacteria already has been reported in various districts of japan. Importantly, transferable drug resistant(R) plasmids were detected in strains of most of fish pathogens. Based on those reports, the antimicrobial resistance appears to be a rapidly emerging problem in the fish industry on the country. The expanding literatures on the pharmacokinetics, clinical trials, withdrawal periods and efficacy of environmental effect for the commonly using antibiotics have met the needs of data for the practical application of antibiotics. However, the most important thing for the treatment of fish diseases would be the communication and exchanging of information between the site of aquaculture and the diagnostic laboratory.