

향어에서의 oxolinic acid 흡수와 배설속도

정현도, 하재이, 허민도, 정준기

부산수산대학교 어병학과

새로운 수산용 항생제로서 사용이 증가되고 있는 OX의 흡수 및 배설속도를 측정하고 수온, 급이등의 외적 환경이 이들 속도에 미치는 영향을 평가하였다. 동시에 OTC에 대비한 OX의 항균성 그리고 어류 혈장내 단백질과의 결합도 비교검토하였다.

OX는 조사된 13균주중 11균주에 대해 OTC보다 10배이하의 낮은 MIC치를 보였고 향어나 틸라피아의 혈장내 단백질과의 complex 형성에 의한 역가 감소도 OTC에 비교해서 나타나지 않아 일반적인 세균성 어병의 치료제로서 OTC 보다 우수한 것으로 나타났다.

향어에의 OX 투여를 경구, 근육주사, 정맥주사, 약욕등의 방법으로 실시하여 혈중 농도를 비교 측정하였을 때, i.v와 약욕법은 높은 초기 혈중 농도와 빠른 배설 속도를 보였다. 경구 투여와 근육 주사시는 24~28시간 후 최고 혈중 농도에 도달하고 이후 천천히 배설되었으며, 특히 i.m 투여에서의 OX bioavailability는 경구 투여보다 높게 나타났다.

이러한 약동력학적인 특성은 수온이 30°C와 20°C에서 차이를 보이지 않았으나 2주일 절식을 시킨 향어에 약욕방법으로 항생제 투여를 하면 절식어에서의 초기 혈중 농도가 정상급이어에 비해 훨씬 낮게 나타나 어류 표피나 아가미의 생리 활성도에 따른 항생제의 흡수율 변화를 추정케 해 주었다.

Key Words : Oxolinic acid, oxytetracycline, absorption, excretion, carp

어병치료제로서 가장 보편적으로 사용되고 있는 여러 수산용 항생제의 *in vivo* 및 *in vitro* 효과에 대한 연구는 양식산업의 중요성 증가와 함께 점점 더 활발해지고 있다. 더구나 미국의 FDA에서 Oxytetracycline(OTC)과 Romet 30(Ormetoprim-sulfadimethoxine) 두 항생제 만을 공식 수산용 항생제로 허용하고 있으므로 발생하는 항생제 사용의 제약을 극복하기 위하여 또다른 안전성 높은 대체 수산용 항생제의 개발노력은 여러 각도에서 추진되어져 왔다(Schnick 등, 1986). Oxolinic Acid (OX)는 Quinolone계 광범위 항생물질로서 OTC보다 높은 항균효과와 빠른 배설속도에 의하여 현재 많은 주목을 받고 있는 약제이지만(Jacobsen, 1989; Hustvedt, 1991), 현재나 향후의 사용을 위해서 필수적인 약동력학, 어류에의 임상적용, 흡수와 배설속도, 그리고 어류가 접해있는 환경이 OA의 제반 특성에 미치는 영향 등에 대

해서는 필요한 정도의 연구가 되어있지 아니하고 소수의 몇몇 연구가 연어과 어류를 주대상으로 하여 발표되어 있을 뿐이다. Salte등(1983)은 담수에 있는 무지개송어에서 OA의 생리적 반감기를 측정한 결과 52.6시간 였으나 해수에서는 26.1시간 이라고 보고하여 어류가 접한 환경의 중요성을 보여주었고, Hustvedt등(1991)은 OA를 i.p와 p.o의 경로로 연어에 투여했을 때 나타나는 여러 약동력학적 parameters의 특징들을 수치적으로 비교검토하였다. 본 연구에서는 담수산 향어에 여러다른 경로로 OA를 투여한 후 혈청 내에있는 항생제 농도를 생물학적 방법으로 조사하여 그 흡수와 배설속도를 결정하였으며, 동시에 수온과 먹이가 흡수속도에 미치는 영향, 어류 병원성 세균이 OA에 대하여 나타내는 감수성의 차이 등도 비교검토 하였다.

재료 및 방법

1. 실험어

당년생의 체중 $950 \pm 50g$ 의 향어(*Cyprinus carpio*)는 부산수산대학교 부속 양어장으로부터 분양 받았으며 외관상 질병의 증세가 없고 항생제 투여치료를 받은 경력이 없는 건강한 개체들이었다. 실험어들은 반순환식 유리수조(2m²)에서 약 3일간 순치후 실험에 사용하였다. 실험중 향어는 3개의 수조(90×45×60cm)에 5마리 또는 10마리씩 분배하여 온도를 23°C로 하였다.

2. 실험균

일본 Kinki 대학 Dr. Aoki의 협조로 어류 병원성세균 13주(*Aeromonas salmonicida* ATCC 14174, *A. sobria* ATCC 9071, *A. hydrophila* ATCC 7966, *A. hydrophila* ATCC 14715, *Edwardsiella tarda* Edk-1, *E. ictaluri* ATCC 333202, *E. hoshinae* ATCC 333779, *Yersinia ruckeri* 11-4, *Y. ruckeri* 11-29, *Vibrio anguillarum* ATCC 19264, *V. ordalii* ATCC 33509, *Pasteurella piscicida* KP9006, *Streptococcus* sp. NG8206)와 생물학적 OA의 분석공시 균주인 *Micrococcus luteus*를 제일제당(주) 종합연구소로부터 입수하여 사용하였다. 실험균들은 BHI배지에서 22°C 또는 37°C로 하여 24시간 배양하여 사용하였으며 균주의 순수성 유지를 위하여 원균주에 10% glycerol을 첨가하여 -70°C에 보존하면서 사용하였다.

3. 항생제의 생물학적 분석법

MIC(minimum inhibitory concentration)와 항생제 농도는 USFDA가 인정하고 있는 disk diffusion법을 사용하였다(O'grady 등, 1987). 표준균주(*Micrococcus luteus* or *Aeromonas salmonicida*)를 Muller Hinton(MH) broth에서 24시간 배양 후 MH broth를 사용하여 200~1000배로 희석한 배양액 0.1mg를 직경 10cm의 Muller Hinton Agar 배지에 균일하게 덮은 후 약 30분간 방치하였다. 각기 다른 농도의 표준항생제를 직경 8mm의 종이 disk에 50μl씩 흡수시키고 8시간 이상 건조시킨 후 준비된 한천배지 위에 놓고 핀셋으로 눌러서 고착시켰다.

22°C의 부란기에서 24시간 배양한 후 억제영역의 직경을 표준균주의 억제영역과 비교 하여 항생제 농도를 결정하였고 MIC는 억제영역이 생기는 최소농도로 결정하였다.

4. 실험어로 부터의 시료채취

항생제가 투여된 실험어의 미부혈관으로 부터 혈액 0.5~0.8ml씩을 heparin(200 unit/ml)이 처리된 주사기를 사용하여 취하고 microcentrifuge에서 10000rpm으로 하여 5분간 원심분리후 상등액을 취하여 시료 혈청으로 하였다. 한번의 실험에 3~5 마리의 실험어를 사용하였고 시료는 연속적으로 동일 실험어들에서 취하여 그 각각을 분석한 후 평균하여 항생제농도를 결정하였다.

5. 약제 투여 방법

경구투여를 위하여 각 농도의 약제를 PBS 완충용액에 1ml씩 존대를 사용하여 3~5마리의 실험어에 강제투여하였다. 근육주사는 준비된 약제를 동일한 방법으로 꼬리 부위의 등 근육에 1ml씩 주입하였으며 혈관주사는 미부 혈관을 통하여 천천히 주입하였다. 약욕을 위해서는 23°C, 50ℓ의 수조에 실험어를 옮기고 1시간 방치후, 약제를 투입하여 최종농도가 250mg/ℓ 또는 150mg/ℓ가 되게 하고 3시간 동안 처리하였다.

결 과

1. 어류 혈청내 단백질에 의한 항생제의 역가감소

Flat-bottomed 96well plate에 90μl의 MH broth와 100μl의 어류혈청 그리고 10μl의 *Micrococcus luteus*(24시간 배양후 MH broth로 1/1000로 희석하여 사용)를 가하여 증식이 없는 최소농도를 MIC로 결정하여 Table 1에 표시하였다. OTc는 향어또는 틸라피아의 혈청단백질 첨가에 의하여 MIC치가 높아지고 있으나 OX는 변화를 보여주지 않아 각 항생제와 어류혈청내 단백질과의 결합은 뚜렷한 차이가 있음을 보여주고 있다. Control로서 어류혈청 100μl대신에 broth 100μl를 첨가했을때 OX는 혈청 첨가와 동일한 MIC치를 보여 주

있으므로 혈청 첨가에 대한 배지의 희석효과로 나타날 수 있는 균주의 증식지연은 없었던 것으로 추정된다.

2. OX와 OTC에 대한 어류 병원성 세균의 감수성 비교분석

어류에서 병원성을 나타내는 6 Genus의 세균에 대한 OX와 OTC의 MIC를 생물학적 방법으로 비교하여 Table 2에 표시하였다. 그람음성균인 *Streptococcus* sp.를 제외한 전 균주는 OTC에 비하여 OX에 보다 높은 감수성을 나타내었고 특히 ERM(Enteric Red Mouth disease)의 원인균인 *Yersinia*는 OX에 대하여 약 50배이상의 좋은 감수성을 보였다(Table 2). 이에 비하여 *Vibrio* 또는 *Edwardsiella tarda* 등은 사용한 두 항생제에 MIC가 약 1~8배의 차이만을 나타냈으며 유결절증의 원인균인 *Pasteurella piscicida*는 OX에 대해서만 감수성을 보이는 특징을 나타내었다.

3. 투여경로에 따른 OX의 흡수와 배설

OX를 경구로 강제 투여시 48시간 후 최고치에 도달하고 그 농도는 이후 24~48시간동안 유지 되는 것으로 나타났으며 생체내 제거 속도도 매우 늦게 진행되었다. 그러나 OX를 근육 주사하면 24시간 후에 최고치의 농도에 도달한 후 다음 24시간 동안에 빠른 혈중 농도의 감소를 보이나 고농도의 혈중 농도는 일정하게 1주일 이상 유지하는 것으로 나타났다(Table 3). 혈관 주사시에는 초기 혈중농도가 매우 높게 나타났으나 plateau stage 없이 연속적으로 감소하여 근육주사시와는 다른

Table 1. The change of MIC value by the binding of oxolinic acid to serum proteins of different fishes

	control	MIC(µg/ml)*	
		carp serum	tilapia serum
OX	0.0625	0.0625	0.0625
OTC	0.0312	0.0468	0.0625

* Standard organism : *Micrococcus luteus*

* MIC value : µg/ml

흡수 및 배설 형태를 보여주었다. 흥미 있는 것은 약육시에 항생제의 혈중 농도 변화는 혈관 투여 때와 매우 유사한 소멸 형태, 즉 최고농도가 24시간에 도달되고 이후 plateau stage없이 계속 감소하는 형태를 보여, 항생제를 어류에 약육과 혈관 주사라는 방법으로 투여시 유사한 약동력학적인 측면에서의 효율성을 보여 주었다.

4. 외적 환경이 어류내 항생제의 분포에 미치는 영향

수온이 23°C의 수조에서 2시간 동안 OX에 약육 후

Table 2. Minimum inhibitory concentrations of oxolinic acid and oxytetracycline against 13 different fish pathogens

	OX	OTC
<i>Aeromonas</i>		
<i>salmonicida</i> ATCC 14174	0.06	1.58
<i>sorbica</i> ATCC 9071	0.02	0.36
<i>hydrophila</i> ATCC 7966	0.08	0.55
<i>hydrophila</i> ATCC 14715	0.12	1.15
<i>Edwardsiella</i>		
<i>tarda</i> Edk-1	0.40	0.60
<i>hoshinae</i> ATCC 333779	0.12	0.60
<i>ictaluri</i> ATCC 333202	0.09	2.51
<i>Yersinia</i>		
<i>ruckeri</i> 11-4	0.08	6.31
<i>ruckeri</i> 11-29	0.05	2.63
<i>Vibrio</i>		
<i>anguillarum</i> ATCC 19264	0.03	0.21
<i>ordalii</i> ATCC 33509	0.14	0.76
<i>Pasteurella</i>		
<i>piscicida</i> KP 9006	0.88	>100
<i>Streptococcus</i> sp NG 8206	>20	5.25

* MIC value : µg/ml

20°C와 30°C로 조절되어 있는 수조로 옮겼을 때 나타나는 어류의 혈중 농도의 변화를 Table 4에서 나타내었다. 조사된 48시간 동안 10°C의 차이를 둔, 두 온도에서 항생제가 소멸되는 약동력학은 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다. 그러나 Table 5에서 보여 주듯이 2주일 동안 절식 시킨 실험어를 OX에 약욕시켰을 때 정상급이를 한 어류와 유사한 소멸 속도를 나타내지만 초기혈중농도가 낮아 전체적으로 혈중 농도 자체는 낮게 유지되는 경향을 보여 주었다.

고 찰

세계적으로 Sulfa제와 Oxytetracycline에 대한 내성균은 1960년대에 많이 나타났으나 1967부터 1972년 사이에서는 상당히 감소하였고 1979년 이후에 다시 급격한 증가를 하고 있다는 보고가 되어 있다(Tsoumas 등, 1989). 이러한 이유로 수계에 적용할 새로운 항생제로서 등장한 Oxolinic acid가 1984년 이후 우리나라를 비롯한

세계 각국에서 좋은평가를 받고 있다(Bowser, 1990). 그러므로 최근에 산업 현장에서 그 이용이 증가하고 있는 OX와 기존 항생제인 OTC의 약효와 흡수 및 배설을 비교연구하였고 이를 위하여 본 연구에서는 생물학적인 방법으로 항생제의 효과를 분석 하므로써 HPLC법(Hustvedt 등, 1989) 등에서 나타날 수 있는 항생제 대사산물 또는 유사구조 화합물의 혼합에 의한 측정 오차를 피하였다. 포유류에서 Oxolinic acid는 빠른 장내 흡수, 높은 혈중 단백질과의 결합 그리고 신장을 통하여 8시간 이내에 80%가 배설 되는 것으로 나타나 있다(Bowman 등, 1980). 그러나 broth 회석법으로 어류의 혈중 단백질과의 결합에 의한 MIC 증가 효과를 분석하여 본 결과 Table 1과 같이 향어나 틸라피아의 혈청 침가에 의해 OTC의 MIC치는 두 경우 모두 증가 하였으나 OX의 MIC치는 변화하지 않았다. 그것은 어류 혈청내의 단백질 성분이 포유류에서와는 달리 OX에 대한 결합력이 떨어지거나, 또는 결합하였더라도 OX와 단백질의 complex가 broth내에서 여전히 항균 효과를 나타내기 때문

Table 3. Observed serum concentration(\pm sd) of oxolinic acid after different routes of administration in carp at 23°C

Time(hrs)	Oxolinic acid concentration in serum(μ g/ml)			
	oral	i. m.	i. v.	dipping
1	0.25 \pm 0.04	5.00	28.80 \pm 4.17	8.49 \pm 1.53
3	0.31 \pm 0.08	6.04	15.37 \pm 1.80	4.86 \pm 1.03
5	0.49 \pm 0.18	7.10	N. D.	4.01 \pm 0.52
8	0.49 \pm 0.18	N. D.	17.29 \pm 0.87	2.78 \pm 0.36
24	0.69 \pm 0.06	9.57	15.16 \pm 0.87	2.78 \pm 0.39
48	1.14 \pm 0.19	3.03	9.93 \pm 2.24	0.90 \pm 0.28
72	1.13 \pm 0.57	2.32	7.15 \pm 1.56	0.65 \pm 0.21
96	0.95 \pm 0.52	3.03	6.49 \pm 0.63	N. D.
144	0.64 \pm 0.18	2.19	3.41 \pm 0.43	0.30 \pm 0.09
192	0.41 \pm 0.17	2.19	1.87 \pm 0.45	0.02

* N.D. : Not Done

** for oral, i.m., iv. : 50mg/ml/kg body weight of fish

*** For dipping : 50mg/ml

일 것이다(Bowman 등, 1980). 보다 정확한 결론을 위해서는 어류 혈청 침가 후 HPLC 법에 의한 항생제의 농도 분석이 필요할 것이다.

OX에 대한 어류 병원성 세균의 감수성은 OTC에 비해서 보다 민감하게 반응하는 것으로 나타났다. Table 2에서 나타난 바와 같이 분석된 총 13균주중 *Pasteurella piscicida*와 *Streptococcus* sp.를 제외한 11균주는 OX에 대한 MIC치가 OTC의 그것에 비해 10배이상 낮게 나타났고 억제영역내에서 satellite colony의 형태로 나타나는 내성균주의 출현도 볼 수 없었다. 그것은 염색체의 supercoiling에 관계하는 DNA-gyrase를 억제하므로써 세균의 증식을 억제하는 OX의 약효에 대항 할 수 있는 세균의 돌연변이가 늦게 일어나거나(Hooper 등, 1989), 또는 OX의 bactericidal effect가 매우 빨라 대부분의 세균이 OX와 접하는 즉시 사멸되었기 때문일 것이다(Ing-lis 등, 1991). 그러므로 대부분의 어류병원성 세균에 대해서 OX는 사멸효과와 약효적인 측면에서 OTC보다 우수한 수산용 항생제라고 할 수있을 것이며, 다만 *Pasteurella piscicida*와 *Streptococcus* sp.에 대해서는 Macrolide 계나 Aminoglycoside계의 항생제가 치료제로서 보다 효과적일 수 있을 것이다.

Grondel등(1987)에 의하면 OTC를 사료에 혼합하여

잉어에 투여시 i.m이나 i.v투여에 비해 낮은 생리적 이용도를 보였고 그것은 실험동물에 따라 상당한 차이가 있음을 보고하였다. 또 Salte등(1983)은 OTC의 흡수와 배설이 수온과 밀접한 관계가 있음을 보여주었다. 그러나 OX의 어류에 대한 약동력학은 오랫동안 수산용 항생제로서 사용되어온 OTC에 비하여 아직도 많은 연구가 필요한 분야이다. 본 연구에서 여러 다른 경로를 통하여 OX를 향어에 투여 해 조사한 혈중농도의 변화(Table 3)를 보면 i.m와 i.v방법에서 높은 초기 혈중농도를 보이고 i.m과 경구투여시에는 i.v에 비해 낮은 초기 혈중농도이나 더딘 혈액내에서의 분포와 배설을 보여주어 연어과 어류를 대상으로 조사된 Husvedt등(1991)의 연구와 동일한 결과를 보여주었다. 또한 조직내 분포 조사에서 간에서의 축적현상을 보이는 OTC와는 달리 신장에서 높은 농도를 나타내어 OX의 조직에 대한 친화성 또는 분포가 OTC와는 다른 특징이 있음을 보여주었다(data not shown).

Kasuga등(1984)이 무지개 송어를 대상으로 수온이 OX의 배설속도에 미치는 영향을 조사한 바에 의하면 높은 수온에서 변화가 없거나 오히려 약간 감소하는 것으로 보고하였고 향어를 이용한 본 연구에서도 10℃의 수온변화를 주었거나 유의성 있는 OX의 배설속도변화를

Table 4. Concentration of oxolinic acid in serum of carp kept in different temperatures after dipping in 30mg/ml of antibiotic at 23℃ for 3hrs

Time(hrs)	OX concentration(μg/ml)	
	30℃	
	30℃	20℃
0	3.30 ± 0.31	3.03 ± 0
3	2.47 ± 0.8	1.73 ± 0.25
5	1.67 ± 0.16	1.61 ± 0
8	3.21 ± 0.98	2.52 ± 0
24	0.36 ± 0.03	0.90 ± 0.04
48	0.45 ± 0.22	0.47 ± 0

Table 5. Starvation effects on the oxolinic acid concentration in serum of carp after dipping in 30mg/ml of antibiotic

	Starved fish(μg/ml)		Normal fish(μg/ml)	
	1	2	1	2
0	2.14	2.19	3.03	2.52
3	0.8	0.87	1.91	1.55
5	0.8	0.92	1.61	1.61
8	0.25	0.22	2.52	2.52
24	0.24	0.8	0.87	0.92
48	N. D	0.08	0.47	0.24

* N.D : Not detectable

볼 수 없었다(Table 4). 그러나 온도 범위를 향어의 최적 성장온도인 23~24°C를 크게 벗어나게 지정하여 조사해 본다면 유의성있는 차이를 보일 수도 있을 것이나 현장에서 약욕법으로 병어에 OX투여를 실시할때 어체에 스트레스를 주지 않는 범위내에서의 수온변화는 OX의 흡수 및 배설에 큰 영향을 주지 않을 것이다.

수온의 변화가 투여약물의 흡수와 배설에 미치는 영향(Kasuga 등, 1984; McCracken 등, 1976)과 함께 또 하나의 중요하고 흥미있는 의문은 현장에서 가장 보편적으로 사용되고있는 약욕법으로 약물을 투여시 각기 다른 생리활성상태에 있는 어류는 수중에 투여된 약물을 동일한 속도로 흡수하는가 하는 것이다. 일반적으로 약물 투여의 목표가 되는 병어는 이미 약물투여 전에 감염과 식욕감퇴에 의한 절식등의 영향으로 그 생리활성도가 건강어에 비해 매우 약화된 상태에 있을 것이므로 본 실험에서는 2주일이상 절식시킨 건강어를 사용하여 정상급어와 비교하였다. Table 5에서 보는 바와 같이 절식어는 낮은 초기 혈중농도를 보였으나 배설속도는 건강어와 유사한 결과를 보여 외부로 부터의 약물흡수 속도는 약화되어 있으나 내부적 대사기능은 큰 변화가 없음을 추측케 하였다.

Bruno 등(1989)의 보고에 의하면 연어에 *A. salmonicida*를 인위감염시켜 약물분해에 중요한 기능을 하는 간의 장애를 유도한 후 OTC를 i.p로 투여하였을 경우 체내 OTC의 농도가 고농도로 오랫동안 유지된다는 보고를 하였다. 이에 대하여 본 실험은 단지 절식이라는 외부영향을 변화시켰고 투여방법도 어류가 직접 흡수해야 하는 약욕법을 사용하였으므로 감염어와 i.p투여법을 사용한 Bruno 등(1989)의 연구와는 다른 결과를 보인 것으로 생각된다. 그러나 OX와 OTC의 상이한 약동력학적 특성 또는 조직친화력등의 차이에 의하여 나타난 결과일 수도 있다는 것을 배제할 수는 없으며 병어를 실험어에 사용한 부차적 실험에 의해서 어류의 생리적 활성도가 수중의 OX 흡수에 어떠한 영향을 미치는 가에 대한 정확한 결론이 내려져야 할 것이다.

결론적으로 OX는 약물학적 측면에서 OTC에 비해 우수하고 어류내의 혈청단백질과의 결합에 의한 약물감소

도 없으므로 수산용 항생제로서는 매우 적합한 약제이며 약욕시 어류의 생리활성등만 잘 고려하여 OX를 투여한다면 수온의 영향을 크게 받지 않아 사용자체도 편리한 새로운 OTC의 대체 항생제로서 좋은 어병치료 효과를 보일 것이다.

참 고 문 헌

- Bowman, W. C. and Rand, M. J. : The Urinary System. Textbook of Pharmacology. Press in "Blackwell Scientific Publication". 27. 24. 1980.
- 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 in Atlantic salmon. *J. Fish Dis.* 12 : 77~86, 1989.
- Grondel, J. L., Nowus, J. F. M., De Jung, M., Schutte, A. R. and Drirssens, F. : Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in carp following different routes of administration. *J. Fish Dis.* 10 : 153~163, 1987.
- Hooper, D., Wolfson, J. and Swartz, M. : Mechanisms of action of and resistance to ciprofloxacin. *American J. of Medicine* 82 : 12~20, 1987.
- Hustvedt, S. O. and Salte, R. : Distribution and elimination of oxolinic acid in rainbow trout after a single rapid intravascular injection. *Aquaculture* 92 : 297~303, 1991.
- Hustvedt, S. O., Salte, R. and Benjaminsen, T. : Rapid high performance liquid chromatographic method for the determination of oxolinic acid in fish serum employing solid phase extraction. *J. Chromatogr.* 494 : 335~339, 1989.
- Hustvedt, S. O., Salte, R. and Vassvik, V. : Absorption, distribution and elimination of oxolinic acid

- in Atlantic salmon after various routes of administration. *Aquaculture* 95 : 193~199, 1991.
- Inglis, V. and Richards, R. H. : The in vitro susceptibility of *Aeromonas salmonicida* and other fish pathogenic bacteria to 29 antimicrobial agents. *J. Fish Dis.* 14 : 641~650, 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 Hygenic Society of Japan* 25 : 512~516, 1984.
- McCracken, A., Fidgeon, S., O'Brien, J. J. and Anderson, D. : An investigation of antibiotic and drug residues in fish. *J. Applied Bacteriol.* 40 : 61~66, 1976.
- Ogrady, P., Palmer, R. and Smith, P. : Isolation of *Aeromonas salmonicida* strains resistant to the quinolone antibiotics. *Bull. Eur. Ass. Fish Pathol.* 7 : 43~46, 1987.
- Salte, R. and Liestol, 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* : 1~17, 1986.
- Tsoumas, A., Alderman, D. J. and Rodgers, C. J. : *Aeromonas salmonicida* : development of resistance to 4-quinolone antimicrobials. *J. Fish Dis.* 12 : 493~507, 1989.

**The absorption and excretion times of carp, *Cyprinus carpio*,
treatment with oxolinic acid**

Hyun Do Jeong, Jai Yi Ha, Min Do Huh and Joon Ki Chung

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

The absorption and excretion times of oxolinic acid(OX) used in farms as new aquatic antibiotics commonly were evaluated with determination of the effects of water temperature and feeding to parameters by using the bioassay technique. On the same time, antibacterial activity and the complex formation of oxolinic acid with serum proteins of two different fishes were compared to those oxytetracycline(OTC).

With more than 10 times lower MIC values than those of OTC in the strains among 13 analyzed fish pathogens, OX did not show the decreased antibacterial activity by the binding of serum proteins in carp and tilapia. It implies more powerful potential of OX as aquatic medicine OTC.

The serum concentration of OX after different administrations the oral, i.m., i.v and dipping methods were compared. The higher beginning concentration in serum and faster excretion times were observed in i.m. and dipping methods respectively. In the oral and i.m. administration, peak serum concentration after 24-48 hrs and slow excretion times demonstrated in both methods. These pharmacokinetic characteristics similar at 30°C and 20°C water temperature conditions, however, beginning serum concentration of OX in fish dipped in 50mg/l sol after starvation for 2 wks was appeared lower than those of fed fish. It suggests the importance of biological condition of the gill or skin for absorption of antibiotics after dipping administration.