

Rat에 sulfamethazine sodium 경구투여 후 시간경과에 따른 혈청, 간장 및 근육내 잔류함유량 변화

도재철, 장지택, 이영미, 조종숙, 조민희, 박희주, 신대길, 정종식

경상북도가축위생시험소

Survey on the changes of sulfamethazine residues in serum, liver and muscle according to the time lapsed after oral administration of sulfamethazine sodium to rats using HPLC

Jae-Cheul Do, Jee-Taek Jang, Young-Mi Lee, Jong-Suk Cho, Min-Hee Cho, Hee-Ju Park, Dae-Gil Shin, Jong-Sik Jyeong

Kyongbuk Veterinary Service Laboratory

Abstract

Sulfamethazine sodium was orally administrated to sprague-dawley strain male rats(body weight, 200-300g) with using sonde at the rate of 20 mg/100g body weight (recommended therapeutic dose) on once a day for 3 days. There were investigated the depletion rate of the sulfamethazine in serum, liver and skeletal muscle of rat at the time 8 hours, 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th and 6th day after administration sulfamethazine sodium.

1. The mean concentrations of sulfamethazine in serum according to the time lapsed after oral administration of the sulfamethazine sodium were showed 215.53 ± 42.99 ppm at the 8 hours after withdrawal of medicated sulfamethazine. And gradually according to the time lapsed, the concentrations of sulfamethazine residues in serum were significantly ($p < .05$) decreased 25.87 ± 5.18 ppm at 1st day, 2.30 ± 0.61 ppm at 3rd day and 0.11 ± 0.02 ppm at 6th day after withdrawal of medicated sulfamethazine.
2. The mean concentrations of sulfamethazine in liver were significantly ($p < .05$) decreased 81.77 ± 12.88 ppm to 0.11 ± 0.03 ppm between 8 hours and 6th day according to the time lapsed after oral administration of the sulfamethazine sodium for 3 days.
3. After oral administration of the sulfamethazine sodium, the mean concentrations of sulfamethazine in skeletal muscle were significantly ($p < .05$) decreased 35.96 ± 1.39 ppm to 0.009 ± 0.001 ppm between 8 hours and 6th day after withdrawal of medicated sulfamethazine. At the 4th day, the concentrations of sulfamethazine residues were showed 0.10 ± 0.04 ppm below 0.1 ppm at the permitted limit concentration of muscle in Korea.

4. After oral administration of the sulfamethazine sodium once a day for 3 days, there were showed the highest concentration in serum (215.53 ± 42.99 ppm) than in liver (81.77 ± 12.88 ppm) and skeletal muscle (35.96 ± 1.39 ppm) at the 8 hours after withdrawal of medicated sulfamethazine. The mean concentration of sulfamethazine residues in serum, liver and skeletal muscle were gradually decreased according to the time lapsed.

Key words : Sulfamethazine residues, Serum, Liver, Skeletal muscle

서 론

국내 축산업은 대부분 밀집 다두사육하는 형태로서 가축의 질병을 예방하고 생산성 향상을 위하여 동물약품의 사용은 피할 수 없는 실정이다. 동물약품의 오용과 남용으로 인하여 축산업의 궁극적인 목표인 국민의 건강에 위해 요소가 된다면 커다란 사회적 문제가 아닐수 없다. 국내의 대부분 동물약품은 엄격한 실험을 거쳐 약제의 효능을 평가한 후 등록절차를 거쳐 사용할 수 있게 하고 있으나 실제 축산농가에서는 전문지식의 부족과 사용방법상의 문제점으로 인한 부작용이 속출하고 있는 상황으로서 동물약품의 사용에 엄격한 주의가 요구되고 있다^{1,2)}.

아울러 국민소득의 향상으로 육류소비가 현저히 증가함으로써 국민들의 위생적인 축산식품에 대한 욕구가 그 어느때 보다 증대되고 있으며, WTO 체제가 전개됨에 따라 1988년 11월 이후 대일수출돈육에서 인체에 유해한 항균제가 검출됨으로써 반송이 속출하고, 호주 및 미국산 수입쇠고기의 농약 및 성장호르몬 함유와 관련하여 국내는 물론 미국과 유럽공동체간의 통상문제 발생 및 수입 농축산물의 농약 및 합성항균제 잔류에 대한 보도로 인하여 그 어느때 보다도 수입 및 국내 축산물의 유해물질 잔류에 대한 관심이 고조되고 있는 실정이다³⁾.

농림부와 보건복지부에 따르면 1998년 일본으로 수출된 돼지고기중 sulfamethazine 과다 잔류로 43 ton이 반송된데 이어 1999년 6월말 현재 41 ton이 반송되어 수출축산물 보다 검사가 다소 느슨한 국내 시판 육류에 항생제 및 합성항균제가 잔류해 있을 가능성이 높은 것으

로 지적되고 있다. 농림부의 통계에 따르면 지난해 도축된 소의 경우 18,365건 가운데 114건이 합성항균제, 항생물질검사에서 불합격 처리되었으며, 돼지는 43,666건에 157건이 불합격 처리되었다. 이처럼 불합격률이 높은 것은 축산농가들이 약제사용 기준을 지키지 않고 마구잡이로 약제를 투여하거나 사료에 첨가하기 때문으로 지적되고 있다. 아울러 축산농가에 대한 지도, 교육을 강화하여 안전한 축산물 생산을 할 수 있도록 더욱 더 집중노력을 기울여야 할 것으로 사료된다. 따라서, 농림부에서는 1989년 5월이후 축산물위생처리법에 의거 잔류허용기준이 요구되는 27종을 고시하여 수입축산물에 대해 검사를 해오고 있으며 1990년 2월 1일부터 보건복지부에서도 식품위생법에 의해 축산물중 유해성잔류물질검사를 실시함으로써 2개 부처가 중복검사하는 사태가 초래되었기에 정부에서는 식품위생법에 의한 '식품등의 기준 및 규격(보건복지부 고시 제 1991-24호, 1991. 5. 3 및 1993-79호, 1993. 9. 22)을 적용하여 검사하여 왔으며, 매년 검사항목과 대상품목을 확대하여 2000년부터는 농림부 고시 제 2000-5호 (2000. 1. 7.)의 "식육중 잔류물질검사요령"에 의거 45개 항목에 대하여 전국적으로 축산물내 유해잔류물질 검사를 강화해 오고 있는 실정이다.

Sulfamethazine은 4-amino-N-(4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl)benzene sulfonamide로써 sulfamezathine, sulfadimerazine, sulfadimidine, sulfamidine, sulmet, pirmazine 및 azolmetazine으로 명명되기도 한다⁴⁾. 이와같은 sulfonamides는 역사적으로 1908년 Gelmo가 처음으로 p-aminobenzene sulfonamide를 합성하여, 1932년 Domagk가 염색색소인 prontosil (4-sulfonamide, 2, 4 - diamino- azobenzene)

이 실험적으로 β -용혈성 연쇄상구균을 감염시킨 쥐에 치료적 효과가 있다는 것을 관찰하고 인체의 연쇄상구균 감염에도 효과가 있다는 것을 발표하였다⁵⁾. 당시에는 prontosil의 살균작용이 화학구조상 azo기(-N=N-)에 기인되는 것을 생각하였으나 그 후 prontosil은 체내에서 sulfanilamide로 대사되어 항균작용을 나타낸다는 것이 증명되었다. 이로써 sulfonamides는 전신적 세균감염을 치료하는 최초의 화학요법제로 등장하여 약물요법에 획기적 발전을 이룩하게 되었다^{5,6)}.

지금까지 동물에게 sulfamethazine을 투여하여 생체내에서 sulfamethazine의 약물학적 동태를 조사한 연구를 살펴보면, 1971년 Samuelson 등⁷⁾, 1980년 Whipple 등⁸⁾, 1987년 Randecker 등⁹⁾이 사료에 sulfamethazine을 첨가하여 돼지에게 경구투여 후 실질장기내의 잔류함유량을 조사한 바 있으며, 1993년 Paulson 등¹⁰⁾은 소에게 sulfamethazine을 투여한 후 7일간 혈액내 잔류함유량의 변화를 조사 보고하는 등 국내외적으로 많은 연구가 행하여지고 있는 실정이다¹¹⁻¹³⁾.

이와같이 대일 돈육수출에서 집중적으로 검사를 강화하고 있는 sulfamethazine은 현행기준에 의하면 쇠고기, 돼지고기, 닭고기 중 잔류허용기준을 0.1 ppm이하로 규정하고 있으나 실제 축산농가에서 가축에 sulfamethazine투여 후 시간경과별로 혈액 및 실질장기내 잔류함유량의 변동추이를 조사한 결과가 부족하기에 본 실험에서는 HPLC(high performance liquid chromatograph)를 이용하여 우선 실험동물에 강제적으로 시판 사료첨가제제인 sulfamethazine을 치료농도로 위 내에 강제투여 후 혈액 및 실질장기내의 시간경과별 잔류함유량의 변동추이를 조사하여 양축농가에 유해잔류물질 방지대책에 대한 홍보자료로 활용하기 위하여 본 실험을 실시하게 되었다.

재료 및 방법

실험동물

체중 200~300g 내외의 sprague-dawley계

male rat 24두를 (주)우성사료의 젓소 어린송아지 사료(펠릿)와 수도수를 실험기간 중 무제한 급여 하였으며, 실험군 배치는 3일간 일정량의 sulfamethazine을 1일 1회 sonde를 이용하여 위 내 강제투여한 후 대조군, 8시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일경과의 8개군으로 나누었으며, 각 군별로 3두씩 총 24두를 배치하였다.

약제투여

Sulfamethazine sodium ((주) 유한양행제품), 즉 상품명 sulmet을 치료용량인 체중 100g당 순수 sulfamethazine sodium 20mg을 투여 농도로 하였다. Sulfamethazine sodium 12.3g을 생리식염수 100ml에 용해하여 이 용액을 rat 체중 100g 당 0.2ml씩 실험군에 동일하게 3일간 (1일 1회) 3회 sonde를 이용하여 매일 일정 시간에 위내 강제 투여하였으며 대조군에는 생리식염수를 동일한 방법으로 투여하였다.

실험재료 채취

Sulfamethazine sodium과 생리식염수를 3일간 3회 8개 실험군에 투여한 후 8시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6일 경과된 일정시간에 rat를 diethyl ether로 흡입마취 후 혈액, 간, 근육(대퇴부)을 신속히 채취한 후 혈액은 즉시 5,000g에서 혈청을 분리하여 분석시까지 -50℃에서 냉동보관하였다.

혈액 및 조직내 sulfamethazine분석 방법

시료의 전처리 : 각 실험군 별로 채취한 혈액, 간, 근육에 대하여 동일하게 MSPD(matrix solid-phase dispersion)법^{14,15)}으로 시료를 전처리하였다. 우선 hexane, dichloromethane, methanol로 세척된 C₁₈(octadecylsilyl-derivatized silica) packing material 2g을 유발에 담고 여기에 혈청 0.25 ml, 간 및 근육조직 0.5g씩을 정확히 칭량하여 내부표준물질로써 sulfamerazine(10 μ g/g) 50 μ l를 시료에 흡착시킨 후 약 2분간 방치 후 유봉으로 C₁₈분말과 시료를 부드럽게 혼합하여 완전히 균질화 시킨후 10 ml용 glass syringe 에 whatman No1 paper disk 2겹으로 하단을 막은 후 균질화된 시료를

넣어 상단에 2겹의 동일한 paper disk를 가볍게 넣어 부피가 4.5 ml 되게 압착시킨다. 다음에 hexane으로 세척후 dichloromethane으로 용출한 다음 40°C heating block에서 질소가스로 농축건조시킨다. 건조물에 mobile phase 0.5 ml를 가한 뒤 10분간 ultrasonication 시킨 후 원심관에 옮겨 12,000g에서 10분간 원심분리 후 0.45µm acro disk로 여과 후 HPLC 주입용 시료용액으로 사용하였다.

HPLC 분석 : 각 실험군별 전처리한 시료용액을 Table 1의 조건하에서 50µl를 HPLC (Waters)에 주입하여 분석하였으며 각각의 시료는 3회 반복실험을 하였으며 분석치는 sulfamethazine과 sulfamerazine의 면적비를 구하여 회귀분석한 표준곡선에 대입하여 농도를 구하였다.

Table 1. HPLC conditions for analysis of sulfamethazine

Distribution	Conditions
Mobile phase	0.1% KH ₂ PO ₄ : acetonitril = 84 : 16
Injector	Rheodyne
Pump	Waters 600
Column	Nova-Pak C ₁₈ (3.9×150 mm, 4 µm)
Folw rate	1.0 ml/min
AUFS	0.005
Run time	20 min
Wavelength	270 nm
Injection volume	50 µl

표준곡선 작성 : Sulfamethazine 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3ppm의 표준용액에 내부표준물질인 sulfamerazine을 각각 1 ppm농도가 되도록 일정하게 혼합한 후 각 농도별로 3회 반복분석을 하였으며 각 농도별 sulfamethazine과 sulfamerazine의 면적비를 구한 후 회귀분석하여 Fig 1과 같이 표준곡선(X coefficient value : 0.99987)을 작성하였다.

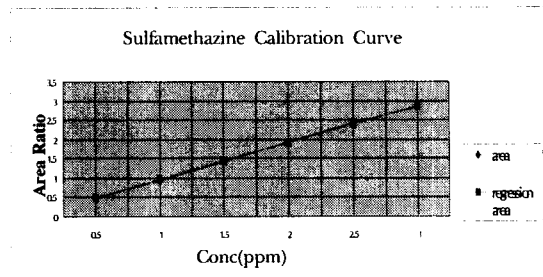


Fig 1. Standard calibration curve according to the peak area ratio of sulfamethazine/sulfamerazine(internal standard).

통계처리

모든 실험성적은 분산분석을 하여 F검정결과 유의성 (5% 이상)이 인정된 것은 평균치를 구하여 완전 임의배치법에 따른 최소유의차 (LSD)검정¹⁶⁾을 실시하였다.

결 과

Sulfamethazine표준용액(0.5~3.0ppm)과 내부표준용액인 sulfamerazine(1ppm)의 HPLC chromatogram과 혈청 및 근육조직에서 실제 sulfamethazine을 분석한 HPLC chromatogram은 Fig 2에서 Fig 4까지 보는 바와 같다.

혈청내 sulfamethazine의 잔류함유량 변화

Sulfamethazine sodium을 3일간 위내 강제 투여한 후 시간경과별 sulfamethazine의 혈청내 잔류함유량을 조사한 결과는 Table 2에서 보는 바와 같이 약제투여 후 8시간 경과시

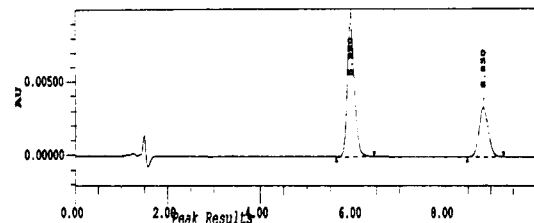


Fig 2. Analytical HPLC chromatogram of the sulfamethazine and sulfamerazine as internal standard.

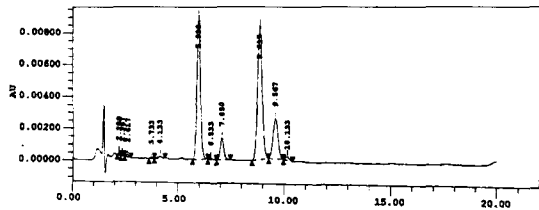


Fig 3. Analytical HPLC chromatogram of the rat serum with using sulfamerazine as internal standard.

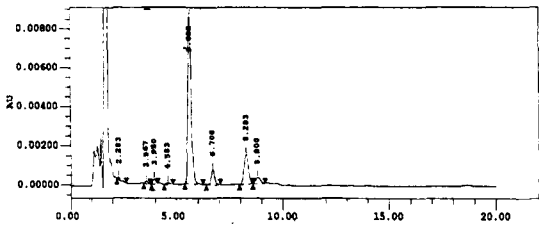


Fig 4. Analytical HPLC chromatogram of the skeletal muscle in rat with using sulfamerazine as internal standard.

215.53 ± 42.99ppm에서 투여 후 4일 경과시에 0.55 ± 0.11ppm, 6일 경과시에는 0.11 ± 0.02ppm으로 시간이 경과함에 따라 잔류함유량이 유의성 (P<.05)있게 감소함을 알 수 있었다.

간조직내 sulfamethazine 잔류함유량 변화

Sulfamethazine sodium을 rat에게 3일간 경구투여 후 시간경과별 sulfamethazine의 간조

직내 잔류함유량의 변화를 조사한 결과 Table 3과 같이 약제투여 중단 후 8시간 경과시에 81.77 ± 12.88 ppm의 농도를 보였으나 점차 시간이 경과함에 따라 농도가 감소 (P<.05)하여 3일 경과시에는 1.32 ± 0.22 ppm, 6일 경과시에는 0.11 ± 0.03 ppm이 잔류하였다.

근육조직내 sulfamethazine 잔류함유량 변화

Sulfamethazine sodium을 rat에 20 mg/100g의 농도로 3일간 위내 강제투여 후 근육내 잔류함유량 변화를 조사해 본 결과 Table 4와 같이 약제투여 후 8시간 경과시에 35.96 ± 1.39 ppm이 근육내 잔류하였으나 1일 경과시에는 잔류농도가 1.99 ± 0.14 ppm까지 감소 (P<.05)하였으며, 4일 경과시에는 국내에서 근육내 잔류허용기준치인 0.1 ppm과 유사한 0.10 ± 0.04 ppm까지 감소하였고, 5일 경과시 부터는 0.04 ± 0.02 ppm이하까지 잔류농도가 감소함을 알 수 있었다.

혈청과 간조직 및 근육조직내 sulfamethazine의 잔류함유량 변화

혈청과 간조직 및 근육조직내 sulfamethazine의 잔류함유량을 비교해 보면 Table 5와 Fig 5에서 보는 바와 같이 sulfamethazine sodium 투여후 8시간 경과시에는 혈청에서 215.53 ± 42.99 ppm으로 가장 높은 농도를 보였으며 간조직은 81.77 ± 12.88 ppm, 근육조직

Table 2. Sulfamethazine concentrations in serum of rat according to the time lapsed after oral administration of the sulfamethazine sodium (ppm)

Individual No	Time lapsed after oral dosing to rats with sulfamethazine sodium							
	Control	8hr	1day	2day	3day	4day	5day	6day
1	ND	187.36	30.76	8.04	1.60	0.50	0.22	0.09
2	ND	194.22	20.44	2.92	2.55	0.48	0.28	0.13
3	ND	265.02	26.42	5.52	2.74	0.68	0.20	0.11
Mean	-	215.53 ^a	25.87 ^b	5.49 ^{bc}	2.30 ^{bc}	0.55 ^c	0.23 ^c	0.11 ^c
Standard deviation	-	42.99	5.18	2.56	0.61	0.11	0.04	0.02

^{a,b,c} Means with different superscripts within groups are different (P<.05).

ND : Not detection.

Table 3. Sulfamethazine concentration in liver of rat according to the time lapsed after oral administration of the sulfamethazine sodium (ppm)

Individual No	Time lapsed after oral dosing to rats with sulfamethazine sodium							
	Control	8hr	1day	2day	3day	4day	5day	6day
1	ND	67.00	6.10	2.22	1.17	0.57	0.24	0.08
2	ND	87.60	4.80	2.20	1.57	0.60	0.24	0.14
3	ND	90.70	5.97	1.92	1.23	0.66	0.19	0.11
Mean	-	81.77 ^a	5.62 ^b	2.11 ^c	1.32 ^c	0.61 ^c	0.22 ^c	0.11 ^c
Standard deviation	-	12.88	0.72	0.17	0.22	0.05	0.03	0.03

^{a,b,c} Means with different superscripts within groups are different (P<.05).

ND : Not detection.

Table 4. Sulfamethazine concentration in skeletal muscle of rat according to the time lapsed after oral administration of the sulfamethazine sodium (ppm)

Individual No	Time lapsed after oral dosing to rats with sulfamethazine sodium							
	Control	8hr	1day	2day	3day	4day	5day	6day
1	ND	37.37	2.03	0.70	0.09	0.09	0.03	0.010
2	ND	34.60	1.83	0.22	0.18	0.07	0.06	0.009
3	ND	35.90	2.10	0.30	0.19	0.14	0.02	0.008
Mean	-	35.96 ^a	1.99 ^b	0.41 ^c	0.15 ^d	0.10 ^d	0.04 ^d	0.009 ^d
Standard deviation	-	1.39	0.14	0.26	0.06	0.04	0.02	0.001

^{a,b,c,d} Means with different superscripts within groups are different (P<.05).

ND : Not detection.

Table 5. Sulfamethazine concentration in serum, liver and muscle of rat according to the time lapsed after oral administration of the sulfamethazine sodium (ppm)

Organ	Time lapsed after oral dosing of rats with sulfamethazine sodium							
	Control	8hr	1day	2day	3day	4day	5day	6day
Serum	ND	215.53 ^{a*}	25.87 ^b	5.49 ^{bc}	2.30 ^{bc}	0.55 ^c	0.23 ^c	0.11 ^c
		42.99	5.18	2.56	0.61	0.11	0.04	0.02
Liver	ND	81.77 ^a	5.62 ^b	2.11 ^c	1.32 ^c	0.61 ^c	0.22 ^c	0.11 ^c
		12.88	0.72	0.17	0.22	0.05	0.03	0.03
Muscle	ND	35.96 ^a	1.99 ^b	0.41 ^c	0.15 ^d	0.10 ^d	0.04 ^d	0.009 ^d
		1.39	0.14	0.26	0.06	0.04	0.02	0.001

^{a,b,c,d} Means with different superscripts within groups in organ are different (P<.05).

* : The results are expressed as means \pm standard deviation obtained of 3 rats.

ND : Not detection

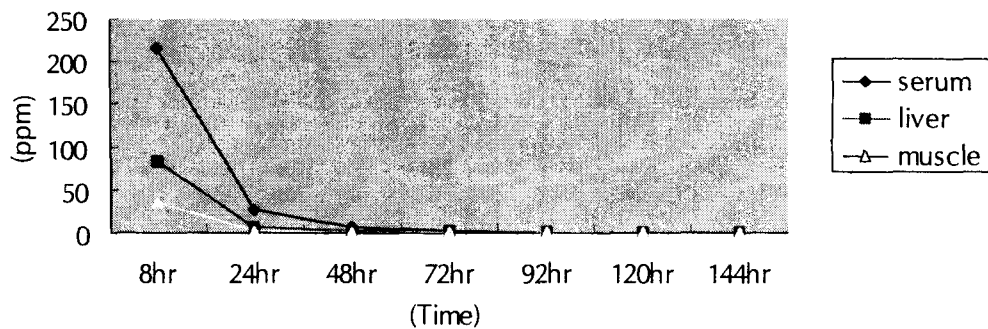


Fig. 5. Residual concentration of serum, liver and muscle in rat according to the time lapsed

은 35.96 ± 1.39 ppm을 보여 근육조직에 sulfamethazine의 잔류농도가 가장 낮게 나타났으며, 2일경과시에는 혈청 5.49 ± 2.56 ppm, 간조직 2.11 ± 0.17 ppm, 근육조직이 0.41 ± 0.26 ppm 순으로 잔류함유량을 보였다. 이후 점차 시간이 경과함에 따라 혈청, 간조직 및 근육조직내 sulfamethazine의 잔류함유량의 격차가 줄어들어 6일 경과시에는 혈청(0.11 ± 0.02 ppm), 간조직(0.11 ± 0.03 ppm), 및 근육 (0.009 ± 0.001 ppm)간에 sulfamethazine의 잔류함유량의 격차가 줄어들고 있음을 확인할 수 있었다.

고 찰

전신감염의 치료에 유효하다고 알려진 최초의 약물인 대부분의 sulfonamides는 DNA합성에 필요한 핵산합성을 억제하는 항균제로서 pteridine과 p-aminobenzoic acid (PABA)가 결합하여 dihydropteroic acid로 전환되는 과정에 필수적인 dihydropteroate synthase의 활성을 경쟁적으로 억제하며, DNA합성에 필요한 folic acid 생산을 방해한다. Sulfonamide 항균작용의 작용기전은 화학적으로 PABA와 유사하여 PABA와 경쟁적으로 길항작용(competitive antagonism)을 한다^{6,16)}. PABA는 세균의 성장에 필수물질인 folic acid의 구성성분이므로 sulfanilamide는 PABA와 경쟁적으로 folic acid 구성에 참여하며, 결과적으로 folic acid 합성에 장애를 일으킨다. 또한 sulfanilamide는 PABA가 folic acid의 전구물질인 dihydro

pteric acid에 결합되게 하는 dihydropteroate synthase 효소를 경쟁적으로 활성을 억제하게 되며, 이중 sulfamethazine은 동물체내에 투여되면 N₄-acetylated metabolite와 2개의 5-hydroxysulfamethazine으로 대사되어 혈액과 뇨 중에서 검출된다¹⁷⁻²⁰⁾.

또한 sulfonamides의 항균범위는 광범위 항균제에 속하며 대부분의 gram 양성균과 일부 gram 음성 구균 및 간균, 방선균(actinomycetes), chlamydiae 및 원충류(protozoa)에도 효과가 있으며 *toxoplasma gondii*와 chloroquine에 저항성을 지닌 *plasmodium falciparum*의 감염질병에도 사용되고 있다. Sulfonamides는 비교적 안전한 약물이나 때로는 과민반응을 나타내며 그 증상으로는 피부발진, 발열 등으로부터 심한 allergy반응으로 맥관염(vasculitis), 무과립백혈구감소증(agranulocytopenia)등이 나타나기도 한다^{6,12,13)}.

본 연구에서는 축산농가에서 전신감염증과 원충감염증등에 널리 사용되고있는 시판 sulfamethazine 사료첨가제를 치료농도인 체중 100당 20 mg의 농도로 실험동물인 rat에 sonde를 이용하여 1일 1회 3일간 위내 강제투여 후 8시간에서 6일간 혈청과 간조직 및 근육조직내에서 sulfamethazine 잔류함유량의 변동을 조사한 결과, 혈청내 잔류함유량은 8시간 경과시 215.53 ± 42.99 ppm에서 4일 경과시 0.55 ± 0.11 ppm, 6일 경과시에 0.11 ± 0.02 ppm의 농도까지 점차 시간이 경과함에 따라 잔류함유량이 감소 ($P < .05$)함을 알 수 있었다. 이는 1993

년 Paulson 등¹⁰⁾이 1일 유량이 30.9kg인 유우에게 sulfamethazine을 1일째 체중 kg당 220mg, 2일과 5일 사이에는 체중 kg당 110mg을 5일 동안 경구적으로 그리고 정맥주사를 한 후 7일 동안 혈액내 잔류함유량의 변화를 조사한 결과 경구투여시 1일째 혈액내 잔류농도가 42.64 ppm에서 6일째에는 0.011 ppm까지 감소하였고 7일째에는 0.01 ppm이하로 검출되었으며, 정맥주사시에는 1일째 20.50 ppm에서 5일째 0.028ppm, 6일째 부터는 0.01 ppm 이하로 검출되었다는 보고와 유사하게 시간이 경과함에 따라 혈청내 sulfamethazine의 잔류농도가 유의성 ($P<.05$)있게 감소함을 알 수 있었다.

간조직내 sulfamethazine 잔류농도의 변화를 조사한 결과 본 실험에서는 8시간 경과시에 81.77 ± 12.88 ppm, 3일경과시 1.32 ± 0.22 ppm, 6일 경과시에 0.11 ± 0.03 ppm의 농도를 보여 시간이 경과함에 따라 잔류함유량이 유의성 ($P<.05$)있게 급격히 감소함을 알 수 있었다. 이는 1971년 Samuelson 등⁷⁾이 돼지에 500 ppm의 sulfamethazine를 30일간 사료에 투여한 후 2일째 2.8 ppm, 4일째 0.37 ppm, 6일째 0.05 ppm이 검출되었다는 보고와, 1980년 Whipple 등⁸⁾이 돼지에 100 ppm의 sulfamethazine이 함유된 사료를 98일간 급여한 후 2일째 1.67 ppm, 5일째 0.29 ppm이 검출되었다는 보고 보다는 잔류농도가 다소간 차이를 보이고 있으나 일자경과에 따른 잔류 함유량의 감소 경향은 유사함을 알 수 있었다.

근육내 sulfamethazine의 잔류함유량은 본 실험에서 8시간 경과시에 35.96 ± 1.39 ppm을 보였으며 2일 경과시에는 0.41 ± 0.26 ppm을, 4일 경과시에는 국내 육류잔류허용기준치인 0.1 ppm 이하인 0.10 ± 0.04 ppm으로 감소하였으며 6일 경과시에는 0.009 ± 0.001 ppm의 농도를 나타내었다. 이는 1979년 Samuelson 등⁷⁾이 돼지에 500 ppm의 sulfamethazine 함유사료를 30일간 급여 후 4일째에 0.09 ppm으로 감소한다는 보고와, 1980년 Whipple 등⁸⁾이 사료내에 sulfamethazine(100 ppm)을 98일간 돼지에게 급여 후 근육내에 잔류함유량이 5일째 0.1 ppm이 검출된다는 보고와 1987년 Randecker 등⁹⁾이 돼지에

110 ppm의 sulfamethazine함유사료를 20일간 급여 후 4일 경과시에 0.07 ppm이 검출되었다는 보고와 유사함을 알 수 있었다. 또한 실질 장기별 sulfamethazine의 잔류함유량의 분포는 본 실험에서 약제 투여 후 8시간 경과시 혈청(215.53 ± 42.99 ppm), 간조직(81.77 ± 12.88 ppm), 근육조직(35.96 ± 1.39 ppm)의 순으로 나타났으며, 2일 경과시 까지는 혈청, 간조직 및 근육조직 동시 잔류함유량의 감소가 현저하였으며, 6일 경과시에는 혈청(0.11 ± 0.02 ppm), 간조직(0.11 ± 0.03 ppm) 및 근육조직(0.009 ± 0.001 ppm)간에 sulfamethazine의 잔류함유량의 차이가 거의 없음을 알 수 있었다.

이상의 결과를 종합적으로 고찰해 보면 동물에 sulfamethazine 투여시 혈액 및 실질장기내에 잔류하는 농도는 sulfamethazine의 투여량, 투여기간, 투여방법 및 동물의 종류에 따라서 sulfamethazine의 체내 잔류함유량에는 다소간의 차이가 있으나, 대체로 sulfamethazine 투여 후 5일이 경과하면 근육내 sulfamethazine의 잔류함유량은 국내 허용기준치인 0.1 ppm이하로 감소함을 간접적으로 알 수 있었으며, 아울러 근육 조직보다는 체내 약물대사의 중추역할을 하는 간조직과 혈청 내의 잔류허용량이 높았으며^{21,22)}, 약제 투여 후 3일까지는 간조직 보다는 혈청내 sulfamethazine의 잔류함유량이 높게 나타났으며 4일째 부터는 혈청과 근육 및 간 조직간에 유의성있는 잔류함유량의 차이를 확인 할 수 없었다.

결 론

Sulfamethazine sodium을 sprague-dawley strain male rat(체중 200-300g)에 체중100g당 20 mg을 매일 1회 3일간 sonde를 이용하여 위내 강제투여한 후 8시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6일 경과 후에 rat의 혈청, 간조직, 근육조직내 sulfamethazine의 잔류함유량을 조사한 결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. 혈청내 시간 경과별 sulfamethazine의 평균 잔류함유량은 8시간 경과 후에 215.53 ± 42.99 ppm, 1일 경과시 25.87 ± 5.18

- ppm, 3일 경과시 2.30 ± 0.61 ppm, 6일 경과시 0.11 ± 0.02 ppm으로 시간이 경과함에 따라 잔류함유량이 유의성 ($p < .05$) 있게 감소하였다.
2. 간장내 sulfamethazine 평균 잔류함유량은 약제투여 후 8시간 경과시 81.77 ± 12.88 ppm, 1일 경과시 5.62 ± 0.72 ppm, 3일 경과시 1.32 ± 0.22 ppm, 6일 경과시 0.11 ± 0.03 ppm이었으며, sulfamethazine 투여 후 8시간에서 1일 경과시에 잔류함유량이 급격히 감소 ($p < .05$) 하였다.
 3. Sulfamethazine을 3일간 경구투여 후 근육내 시간경과별 잔류함유량은 8시간 경과시 35.96 ± 1.39 ppm에서 1일 경과시에 1.99 ± 0.14 ppm으로 급격히 감소 ($p < 0.05$) 하였으며, 투여 후 4일 경과시에 국내의 잔류허용기준치 0.1 ppm 이하인 0.10 ± 0.04 ppm까지 감소하였다.
 4. Sulfamethazine을 3일간 경구투여 후 rat의 혈액, 간조직, 근육조직내 잔류함유량은 8시간 경과시 혈액(215.53 ± 42.99 ppm), 간장(81.77 ± 12.88 ppm), 근육(35.96 ± 1.39 ppm) 순으로 잔류하였으며, 투여 후 6일 경과시에는 혈액(0.11 ± 0.02 ppm), 간장(0.11 ± 0.03 ppm), 근육조직(0.009 ± 0.001 ppm)간에 잔류농도의 차이가 거의 없음을 알 수 있었다.

참고문헌

1. Scott DW. 1986. Current Veterinary Therapy. Saunders Co : 606~608.
2. 박종명. 1991. 축산식품중의 잔류물질검사법. 도서출판 상록, 서울 : 99~105.
3. 이갑일. 1993. 축산물내 유해잔류물질. 축협중앙회 : 3~11.
4. Budavari S. 1989. The merck index. 10 ed. Merck 1406~1407.
5. 한국약학대학협의회 약물학분과회. 1980. 약물학. 도서출판 문성사. 서울 : 418~423.
6. 홍사석. 1993. 이우주의 약물학강의. 의학문화사. 서울 : 553~556.
7. Samuelson G, et al. 1979. Elimination of sulfamethazine residue from swine. *JAVMA* 175(5) : 449~452.
8. Whipple DM, et al. 1980. Tissue residue depletion and recycling of sulfamethazine in swine. *JAVMA* 176(12) : 1348~1352.
9. Randecker VW, et al. 1987. Serum and urine as predictors of sulfamethazine levels in swine muscle, liver and kidney. *J Food Protection* 50 : 115~122.
10. Paulson GD, et al. 1994. Depletion of residues from milk and blood of cows dosed orally and intravenously with sulfamethazine. *J Assoc Off Anal Chem* 77 : 895~900.
11. Houglum JE, Larson RD, Neal RM. 1988. Drugs in feeds: Liquid chromatographic determination of sulfamethazine in feeds. *J Assoc Off Anal Chem* 71(5) : 1054~1056.
12. Blanchflower WJ, Rice DA. 1988. Extraction of sulfamethazine from feed samples. *J Assoc Off Anal Chem* 71(2) : 302~303.
13. Joseph U, Schwartz DP, Barford RA. 1993. Quantitation of sulfamethazine in pork tissue by thin-layer chromatography. *J Assoc Off Anal Chem* 76(2) : 335~341.
14. Long AR, et al. 1990. Multiresidue method for determination of sulfonamides in pork tissue. *J Agric Food Chem* 38 : 423~426.
15. Schenck FJ. 1992. Matrix solid-phase dispersion extraction and liquid chromatographic determination of nicarbazine in chicken tissue. *J Assoc Off Anal Chem International* 75(4) : 659~662.
16. 조재영, 장권열. 1986. 실험통계분석법. 향문사. 서울 : 104~106.
17. Nouws JFM, et al. 1988. Pharmacokinetics, metabolism, and renal clearance of sulfadiazine, sulfamerazine, and sulfamethazine and of their N_4 -acetyl

- and hydroxy metabolites in calves and cows. *Am J Vet Res* 49(7) : 1059~1065.
18. Witkamp RF, et al. 1992. Comparative aspects and sex differentiation of plasma sulfamethazine elimination and metabolite formation in rats, rabbits, dwarf goats, and cattle. *Am J Vet Res* 53(10) : 1830~1835.
19. Sweeney RW, et al. 1993. Pharmacokinetic model for predicting sulfamethazine disposition in pigs. *Am J Vet Res* 54(5) : 750~754.
20. Carignan G, Karen C. 1991. Quantitation and confirmation of sulfamethazine residues in swine muscle and liver by LC and GC/MS. *J Assoc Off Anal Chem* 74(3) : 479~482.
21. Bourne DWA, et al. 1977. Disposition of sulfonamides in food-producing animals. *Am J Vet Res* 38 : 967~972.
22. Lloyd WE, et al. 1981. Relationship of sulfamethazine in swine diets and resultant tissue concentration. *Am J Vet Res* 42(2) : 339~343.