

유우에 oxytetracycline 및 sulfadimethoxine sodium 투여 후 혈청내 잔류함량 변화추이

도재철

경상북도가축위생시험소
(접수 2002. 3. 16, 게재승인 2002. 4. 24)

Changes of residual concentration in serum of the dairy cattle after administration of oxytetracycline and sulfadimethoxine sodium

Jae-Cheul Do

*Gyeongbuk Veterinary Service Laboratory, Daegu, 702-210, Korea
(Received 16 March 2002, accepted in revised from 24 April 2001)*

Abstract

In order to know the depletive changes of sulfadimethoxine and oxytetracycline residues in serum of dairy cattle intramuscularly administered with sulfadimethoxine sodium(SDS) and oxytetracycline(OTC), the concentration of sulfadimethoxine and oxyteracycline was measured in serum of dairy cattle with using high performance liquid chromatography(HPLC). SDS and OTC was intramuscularly administrated to dairy cattle at the rate of 10mg/kg(SDS) and 10mg/kg(OTC) body weight(recommended therapeutic dose) once to four dairy cattle. There were investigated the depletive changes of the sulfadimethoxine and oxytetracycline in serum of dairy cattle at the time 2, 4, 8 hours, 1st, 2nd, 3rd, 4th and 5th day after administration SMS and OTC, respectively.

The results obtained were summarized as follows:

1. After intramuscularly administration of the SMS, the mean concentrations of sulfamethazine in serum according to the time lapsed were showed 33.964 ± 4.435 ppm at the 4 hours after withdrawal of medicated sulfadimethoxine sodium. And gradually according to the time lapsed, the concentrations of sulfadimethoxine residues in serum were significantly ($p < .05$) decreased 6.596 ± 3.402 ppm at 1st day, 0.217 ± 0.119 ppm at 3rd

Corresponding author
Phone : 053-326-0011, Fax : 053-326-0014
E-mail : timvet@naver.com

day and 0.057 ± 0.032 ppm at 4th day, respectively.

2. The mean residual concentration of OTC in serum according to the time lapsed after intramuscularly administration OTC were showed 0.743 ± 0.368 ppm at the 8 hours. And gradually according to the time lapsed, the mean concentrations of OTC residues in serum of dairy cattle were significantly ($p < .05$) decreased such as 0.057 ± 0.047 ppm at 3rd day and 0.039 ± 0.016 ppm at the 5th day, respectively.

In conclusion, this study could be suggested the relationship between administrated period, sulfonamides and tetracycline residual aspects in serum, and the importance of observing ceasing period of antibiotic drugs before forwarding livestocks to slaughter. Thus, this results would be able to be used the basic index for prevention of sulfonamides and tetracycline residues in dairy breedings.

Key words : Oxytetracycline, Sulfadimethoxine, Dairy cattle

서 론

식생활에서 축산식품이 차지하는 비중이 뚜렷이 증가함에 따라 소비자의 축산식품에 대한 욕구는 양적 증가에 만족하지 않고 보다 고급화되고 다양화 되었으며, 더구나 축산식품의 안전성에 대해 국민들이 막연한 불안감을 느끼고 있어 보다 위생적이고 안전성이 확보된 양질의 축산식품을 확보하여야 할 필요성이 절실히 요구되는 실정이다.

한편, 국내 축산업은 대부분 밀집 다두 사육하는 형태로서 가축의 질병을 예방하고 생산성 향상을 위하여 동물약품의 사용은 피할 수 없는 실정이다. 동물약품의 오용과 남용으로 인하여 축산업의 궁극적인 목표인 국민의 건강증진에 위해요소가 된다면 커다란 사회적 문제가 아닐 수 없다. 국내의 대부분 동물약품은 엄격한 실험을 거쳐 약제의 효능을 평가한 후 등록 절차를 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 WTO 체제가 전개됨에 따라 1988년 11월 이후 대일 수출돈육에서 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 합성 항균제 잔류에 대한 보도로 인하여 그 어느 때 보다도 수입 및 국내 축산물의 유해성물질 잔류에 대한 관심이 고조되고 있는 실정이다³⁾. 이러한 축산식품의 안전성에 대한 소비자의 요구는 비단 우리나라에서 뿐만 아니라 세계적으로 확산되어 최근 세계 각국은 인체에 유해한 잔류물질들에 대해 최대잔류허용한계 (maximum residue limit, MRL)를 설정하고 공정분석법을 확립하여 국내산은 물론 수입 식품에 까지 경쟁적으로 검사를 강화하고 있으며 간혹 위반사례들도 발견되고 있다.

축산식품의 안전성 저해요소는 크게 4가지로 구분할 수 있는데 첫째, 축산물의 생산·처리·가공과정에서 유래될 수 있는 각종 인체에 유해한 식중독, 부패성 미생물의 오염과 같은 미생물학적 요인, 둘째, 방사능·외부적 충격 등 물리적 요인, 셋째, 생산과정에서 첨가·투약 또는 오염된 물질이 가축체내에 잔류되어 축산물의 섭취와 함께 사람의 체내로 이행, 유해하게 작용하는 항생물질, 합성 항균제 등과 같은 동물약품 그리고 마지막으로 주위환경에서 이행되어 잔류할 수 있는 농약, 중금속 등과 같은 화학물질에 의한 오염원인 등으로 나눌 수 있다. 축산식품에 잔류 가능한 유해물질로는 가축의 질병치료와 예방을 위하여 사용하는

동물약품과 사료효율 증대 및 성장촉진을 위해 사료 첨가제로 사용되는 약제들, 산유량 증대 및 성장촉진 등을 목적으로 사용하는 성장촉진 호르몬제들 그리고 내·외부 기생충 구제를 위해 사용하는 구충제들이 있으며, 또한 농산물의 생산성을 높이기 위해 사용하는 여러 가지 농약들도 사료용 곡물에 잔류되어 사료를 통한 오염 원인이 될 수 있고, 목초지에 살포한 잔류성농약이 목초를 오염시켜 뜻하지 않게 가축과 축산물을 오염시킬 수도 있다.

또한 급속한 산업화에 따라 수은, 납, 카드뮴 등 각종 중금속류의 사용이 증가하게 되었고, 그 결과 상수원 등과 같은 자연환경을 오염시키게 됨에 따라 중금속류도 가축을 통해 사람으로 이행, 피해를 줄 가능성도 높아졌다. 더욱이 이러한 유해성물질들은 과학기술의 발달과 함께 그 종류와 사용량도 크게 증가하고 있으며, 독성 평가기법의 발달로 안전성 문제가 새롭게 대두되어 사용이 금지되는 물질도 늘어나고 있다.

이와같이 유해성 잔류물질에 대한 경각심이 고조되고 축산식품에 대한 안전성의 확보가 중요시되는 바, 축산농가에서 일반적으로 가축질병 치료제로 널리 사용되고 있는 합성항균제 중 sulfonamides와 tetracycline계 항균물질의 특성을 살펴보면, sulfonamides는 역사적으로 1908년 Gelmo가 처음으로 *p*-aminobenzene sulfonamide를 합성하여, 1932년 Domagk가 염색색소인 prontosil(4-sulfonamide, 2,4-diaminoazobenzene)이 실험적으로 β -용혈성 연쇄상구균을 감염시킨 쥐에 치료효과가 있다는 것을 관찰하고 인체의 연쇄상구균 감염에도 효과가 있다는 것을 발표하였으며⁴⁻⁶⁾, 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 되었다⁴⁾. 또한, tetracycline계 항생제는 1948년 Duggar가 streptomyces aureofaciens에서 chlortetracycline을 최초로 분리한

이후 1950년 Finley가 streptomyces rimosus에서 oxytetracycline을 분리한 tetracycline 핵(polycyclic naphthacenecarboxamide)을 가진 광범위항생제로 각종 세균성질환의 치료제로 지금까지 널리 사용되고 있으며⁷⁾, 항균작용 기전은 tetracycline이 세균 ribosome의 30S에 결합함으로써 aminoacyltransfer ribonucleic acid (tRNA)가 50S ribosomal unit의 ribosomal A-site에 부착하는 것을 차단하여 단백질 합성을 억제하게 되며, tetracycline이 세균에만 선택적인 독성을 나타내는 것은 포유동물 세포와는 다르게 세균에만 존재하는 운반계를 통하여 세균세포막을 쉽게 통과할 수 있기 때문이다⁸⁾.

지금까지 동물에게 sulfonamides와 oxytetracycline을 투여하여 생체내에서의 약물학적 동태를 조사한 연구로는, 1971년 Samuelson 등⁵⁾, 1980년 Whipple 등⁶⁾, 1987년 Randecker 등⁹⁾이 사료에 sulfamethazine을 첨가하여 돼지에게 경구투여 후 실질장기내 잔류함유량을 조사한 바 있으며, 1993년 Paulson 등¹⁰⁾은 소에게 sulfamethazine을 투여한 후 7일간 혈액내 잔류함유량의 변화를 조사 보고하였으며, 2001년 El Korchi 등¹¹⁾은 6두의 돼지에 oxytetracycline을 근육주사 한 후 혈액내 잔류량을 측정하였으며, 2001년 Rule 등¹²⁾은 유산양에게 oxytetracycline을 근육과 정맥주사후 시간경과별로 유즙내 잔류량을 보고하는 등 국내외적으로 많은 연구가 행하여지고 있는 실정이다. 우유내 항생물질 검사방법에는 TTC, TTC II법 등의 미생물학적인 방법과 Charm II test, Lac Tak, Penzyme 등의 면역학적 방법, 그리고 HPLC, GC, LC/MS 등의 정밀기기 분석법이 있다. 미생물학적 방법이나 면역화학적 방법은 대량 시료를 검사하기 위한 1차 스크리닝 목적으로 사용되고 있으나 최근의 국제적 동향은 최소잔류 허용기준을 정량 분석할 수 있는 정밀기기 분석의 비중이 높아지는 추세이다.

Sulfadimethoxine은 현행기준에 의하면 우유내 최대잔류허용한계는 0.01ppm이며 쇠고기, 돼지고기, 닭고기 중 잔류허용기준은 0.1ppm이하, oxytetracycline은 우유와 근육내에서 0.1ppm이하로 규정하고 있고 있으나, 실제 축

산농가에서 sulfonamides계와 oxytetracycline을 투여한 후 시간경과별로 혈액내 잔류함유량의 변동추이를 조사한 결과가 부족하기에, 본 실험에서는 유방염 양성시료를 일반적인 방법으로 약제감수성 시험을 실시하고 sulfonamides와 tetracycline에 감수성을 나타낸 감염우에 sulfadimethoxine과 oxytetracycline을 치료농도를 근육내로 주사한 후 혈액에 잔류되는 치료약제의 농도를 이미 설정된 휴약기간 외에 까지 high performance liquid chromatography(HPLC)를 이용하여 시간경과별 잔류함유량의 변동추이를 조사함으로써, 양축농가에 유해성잔류물질 방지대책에 대한 홍보자료로 활용하기 위하여 본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

1. 시험기간 및 공시재료

경북 성주군 및 칠곡군 내 착유농가 5호를 대상으로 호별 각 10두씩 총 50두를 선정, 분방별로 CMT를 실시하여 “+” 이상의 분방에 대해 시료를 채취한 후 약제 감수성 시험을 실시하여 sulfonamides와 tetracycline에 감수성을 보인 대상우 4두에 감수성약제 sulfadimethoxine과 oxytetracycline을 근육주사 후 시간경과별로 채취한 혈청을 HPLC를 이용한 잔류농도 정밀분석 시료로 사용하였다.

2. 약제투여 및 잔류농도 조사

약제투여

공시우중 sulfadimethoxine sodium(SDS)과 oxytetracycline(OTC)에 감수성을 보인 유방염 감염우 4두를 선정 sulfadimethoxine sodium(주, 대성미생물, 상품명 디-설파 20주)을 치료용량인 체중 1kg당 0.05ml(유효성분 sulfadimethoxine sodium 10mg)과 oxytetracycline(Pfizer, 상품명 테라마이신-100)을 체중 1kg당 0.1ml(유효성분 oxytetracycline 10mg) 각각 1회 근육주사하였다.

시료채취

약제투여 후 5일간 일정시간 간격으로 유즙

및 혈청을 채취하였다. 투여 당일은 2, 4, 8시간, 그리고 1일차부터는 투여시점으로부터 24시간 간격으로 5일간 총 8회 64개의 시료를 채취하였다. 혈액은 채취즉시 5,000g에서 혈청을 분리하여 분석시까지 -70℃에 보관하였다.

혈액내 sulfadimethoxine 분석 방법

시료의 전처리 : 채취한 혈액에 대하여 matrix solid-phase dispersion (MSPD)법¹³⁾으로 시료를 전처리하였다. 우선 hexane, dichloromethane, methanol로 세척된 C₁₈(octadecylsilyl-derivatized silica) packing material 2g을 유발에 담고 여기에 혈청 0.5ml을 정확히 척량하여 흡착시킨후 약 2분간 방치 후 유봉으로 C₁₈분말과 시료를 부드럽게 혼합하여 완전히 균질화시킨후 10ml용 glass syringe에 Whatman No 1 paper disk 2겹으로 하단을 막은 후 균질화된 시료를 넣어 상단에 2겹의 동일한 paper disk를 가볍게 넣어 부피가 4.5ml 되게 압착시켰다. 다음에 hexane으로 세척후 dichloromethane으로 용출한 다음 40℃ heating block에서 질소가스로 농축 건조하였다. 건조물에 mobile phase 0.5ml를 가한 뒤 10분간 ultrasonication 시킨 후 원심관에 옮겨 12,000g에서 10분간 원심분리 후 0.45 μm acro disk로 여과 후 HPLC 주입용 시료용액으로 사용하였다.

HPLC 분석 : 전처리한 시료용액을 Table 1의 조건하에서 50μl를 HPLC (Waters)에 주입하여 분석하였으며 각각의 시료는 3회 반복실험을 하였으며 분석치는 sulfadimethoxine의 면적을 구하여 회귀분석한 표준곡선에 보정계수를 대입하여 농도를 구하였다.

혈액내 oxytetracycline 분석 방법

시료의 전처리 : 채취한 혈액에 대하여 동일하게 matrix solid-phase dispersion(MSPD)법¹³⁾으로 시료를 전처리하였다. 우선 hexane, dichloromethane, methanol로 세척된 C₁₈(octadecylsilyl-derivatized silica) packing material 2g을 유발에 담고 여기에 혈청 0.5ml을 정확히 척량하여 흡착시킨후 약 2분간 방치 후 유봉으로 C₁₈분말과 시료를 부드럽게 혼합하여 완전히 균질화시킨후 10ml용 glass

syringe에 Whatman No 1 paper disk 2겹으로 하단을 막은 후 균질화된 시료를 넣어 상단에 2겹의 동일한 paper disk를 가볍게 넣어 부피가 4.5ml 되게 압착시켰다. 다음에 hexane 8ml로 세척후 잔류 hexane을 음압하에서 제거한 후 dichloromethane 8ml로 다시 세척한 다음 0.01M methanolic oxalic acid 8ml로 용출한 다음 40°C heating block에서 질소가스로 농축 건조하였다. 건조물에 mobile phase 0.5ml를 가한 뒤 10분간 ultrasonication 시킨 후 원심관에 옮겨 12,000g에서 10분간 원심분리 후 0.45 μ m acro disk로 여과 후 HPLC 주입용 시료용액으로 사용하였다.

HPLC 분석 : 전처리한 시료용액을 Table 1의 조건하에서 50 μ l를 HPLC(Waters)에 주입하여 분석하였으며, 각각의 시료는 3회 반복실험을 하였으며, 분석치는 oxytetracycline의 면적을 구하여 회귀분석한 표준곡선에 보정계수를 대입하여 농도를 구하였다.

표준곡선 작성 : Sulfadimethoxine 1, 2, 3, 4 ppm의 표준용액과 oxytetracycline 0.1, 0.2, 0.3, 0.4ppm의 표준용액을 각 농도별로 3회 반복분석을 하였으며, 각 농도별 sulfadimethoxine과 oxytetracycline의 면적값을 구한 후 회귀분석하여 Fig 1, Fig 2와 같이 표준곡선(sulfadimethoxine X-coefficient value : 0.99924,

oxytetracycline X-coefficient value : 0.99977)을 작성하였다.

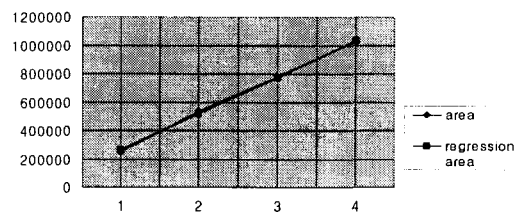


Fig 1. Standard calibration curve according to the peak area of sulfadimethoxine

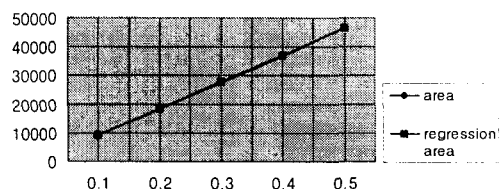


Fig 2. Standard calibration curve according to the peak area of oxytetracycline.

통계처리

모든 실험성적은 분산분석을 하여 F검정 결과 유의성(1% 이상)이 인정된 것은 평균치를

Table 1. HPLC conditions for analysis of sulfadimethoxine and oxytetracycline

Distribution	Sulfadimethoxine conditions	Oxytetracycline conditions
Mobile phase	0.1% KH ₂ PO ₄ : acetonitril (84:16)	0.01M oxalic acid:acetonitril:methanol (7:2:1)
Injector	Rheodyne	Rheodyne
Pump	Waters 600	Waters 600
Column	Nova-Pak C ₁₈ (3.9×150mm, 4 μ m)	μ -Bonda-Pak C ₁₈ (3.9×300mm, 10 μ m)
Flow rate	1.0ml/min	1.0ml/min
AUFS	0.005	0.005
Run time	20min	10min
Wavelength	270nm	360nm
Injection volume	50 μ l	50 μ l

구하여 완전임의배치법에 따른 최소유의차 (LSD)검정¹⁴⁾을 실시하였다.

결 과

혈청내 sulfadimethoxine의 잔류함유량 변화

Sulfadimethoxine sodium을 공시우 근육내 투여 후 시간 경과에 따른 혈청내 잔류함유량의 변화는 Table 2에서 보는 바와 같이 약제투여 후 4시간 경과시 33.964 ± 4.435ppm으로 최

고 잔류농도를 나타냈으며 1일 경과시는 6.596 ± 3.402ppm, 4일 경과시는 0.057 ± 0.032ppm으로 시간경과에 따라 잔류함유량이 유의성 ($p < .05$)있게 감소함을 알 수 있었다.

혈청내 oxytetracycline의 잔류함유량 변화

Oxytetracycline을 rat에게 3일간 경구투여 후 시간경과별 oxytetracycline의 혈청내 잔류함유량의 변화를 조사한 결과 Table 3과 같이 약제투여 중단 후 8시간 경과시에 0.743 ± 0.368ppm의 농도를 보였으나 점차 시간이 경

Table 2. Sulfadimethoxine concentrations in serum of dairy cattle according to the time lapsed after intramuscular injection

Individual No	Time and concentrations(ppm)								
	Control	2 hr	4 hr	8 hr	1 day	2 days	3 days	4 days	5 days
1	ND	24.342	38.851	32.488	8.814	0.224	0.219	0.081	0.004
2	ND	19.380	32.596	18.915	9.745	0.421	0.209	0.086	0.009
3	ND	18.194	28.527	24.953	5.567	0.661	0.074	0.020	ND
4	ND	25.473	35.884	21.761	2.256	1.870	0.364	0.039	0.007
Mean	-	21.847 ^b	33.964 ^a	24.529 ^b	6.596 ^c	0.799 ^d	0.217 ^d	0.057 ^d	0.005 ^d
Standard deviation	-	3.596	4.435	5.851	3.402	0.734	0.119	0.032	0.004

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

ND : Not detection.

Table 3. Oxytetracycline concentrations in serum of dairy cattle according to the time lapsed after intramuscular injection

Individual No	Time and concentrations(ppm)								
	Control	2 hr	4 hr	8 hr	1 day	2 days	3 days	4 days	5 days
1	ND	0.161	0.196	0.643	0.509	0.068	0.015	0.048	ND
2	ND	0.390	1.166	1.353	0.507	0.119	0.045	0.018	ND
3	ND	0.124	0.579	0.607	0.320	0.155	0.032	0.031	ND
4	ND	0.785	0.647	0.369	0.405	0.275	0.137	0.059	ND
Mean	-	0.365 ^a	0.647 ^a	0.743 ^a	0.435 ^a	0.154 ^a	0.057 ^b	0.039 ^b	-
Standard deviation	-	0.263	0.345	0.368	0.079	0.076	0.047	0.016	-

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

ND : Not detection.

과함에 따라 농도가 감소 ($p < .05$)하여 3일 경과 시에는 0.057 ± 0.047 ppm, 5일 경과시에는 0.039 ± 0.016 ppm이 잔류하였다.

혈청내 sulfadimethoxine 및 oxytetracycline의 잔류량 비교

Sulfadimethoxine sodium을 공시우 근육내 투여 후 시간 경과에 따른 혈청내 잔류함유량의 변화는 Fig 3에서 보는 바와 같이 약제투여 후 4시간 경과시 33.964 ± 4.435 ppm으로 최고 농도를 나타냈으며 1일 경과시는 6.596 ± 3.402 ppm, 4일 경과시는 0.057 ± 0.032 ppm으로 시간경과에 따라 잔류함유량이 유의성($p < .05$) 있게 감소함을 알 수 있었으며, oxytetracycline의 잔류함유량의 변화는 8시간 경과시 0.743 ± 0.368 ppm으로 최고농도를 보였으며 3일경과시 국내 허용기준치인 0.1ppm 이하인 0.057 ± 0.047 ppm($p < .05$)이 잔류하였고 2일 경과 후부터는 검출되지 않았다.

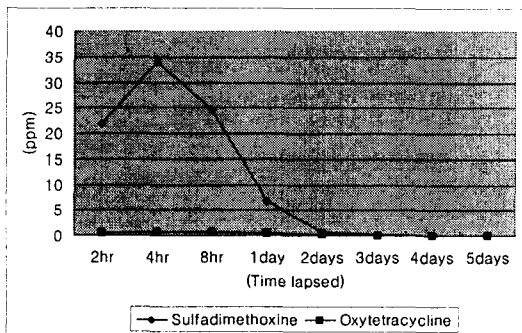


Fig 3. Residual concentration of sulfadimethoxine and oxytetracycline in serum of dairy cattle according to the time lapsed.

고 찰

국내에서는 1988년 이후 농·축산물의 수입과 수출이 급격히 증가하면서 이에 대한 안전성과 유해성잔류물질 문제가 사회적으로 크게 부각된 이후 농·축산물의 안전성 확보를 위한 국가적인 노력을 경주하여 왔으나, 특히, 우루과이 협상타결의 주 내용중 식품위생 및 동·식물 검역분야(sanitary and phytosanitary ;

SPS)에서는 각국에서 과도한 위생규격·기준 적용이 비관세 무역장벽으로 악용되는 것을 방지하고자 FAO/WHO 합동 국제식품규격위원회(Codex Alimentarius Commission ; CAC) 등 관련 국제기구에서 제정한 구체적인 규격·기준 및 검사방법 등 까지 국제적 일치를 요구하고 있어 기준에 어긋난 축산식품의 안전성 검사의 강화는 국제적인 문제를 야기시킬 수도 있어 이에 대한 철저한 검토와 준비가 필요한 실정이다.

축산식품은 크게 가공되지 않은 원료 그 자체와 가공식품으로 구분할 수 있으며 주로 소비되는 원료육에서 쇠고기, 돼지고기 등과 같은 식육과 닭고기, 칠면조 고기 등과 같은 가금육으로 나눌 수 있다. 가공식품의 안전성을 확보하기 위해서는 원료육 자체가 안전해야 한다는 전제조건이 필수적인 바, 여기서는 국내 양축농가 뿐만 아니라 수출돈육에서 문제가 되고 있는 sulfadimethoxine과 oxytetracycline의 동물체내에서 약물동태학적 변화를 조사해 보고자 본 실험을 실시하게 되었다.

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 경쟁적으로 길항작용 (competitive antagonism)을 한다^{8,15-21}).

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 감염질환에도 사용되고 있다. Sulfonamides는 비교적 안전한 약물이나 때로는 과민반응을 나타내며 그 증상으로는 피부발진, 발열 등으로부터 심한 allergy반응으로 맥관염, 무과립백

혈구감소증 등이 나타나기도 한다^{4,21,22,23~27}).

Tetracycline계는 polycyclic 구조를 가진 항생물질로서 chlortetracycline, oxytetracycline 및 tetracycline 등은 토양균에서 생성되는 항생물질을 검사하다가 발견된 물질이며, demeclocycline, doxycycline, minocycline 등은 그 후에 소개된 tetracycline 계열 항생제이다. Tetracycline 항생물질은 광대역항균제로 살균제라기 보다는 정균제에 속하며, 많은 그람 양성 및 음성세균, rickettsia, mycoplasma 및 chlamydia 등에 효과적이다. 그 외 leptospira 나 treponema 같은 spirochetes 및 *entamoeba histolytica*와 *plasmodium falciparum* 같은 protozoa에도 효과가 있으며, proteus 및 pseudomonas는 대부분 저항성을 지니는 것으로 알려져 있다. 또한 모든 tetracycline계 항생제는 교차저항성(cross resistance)이 있어서 한가지 tetracycline 항생물질에 저항성이 생기면 모든 다른 tetracycline계 항생제에도 내성이 생기기 때문에 한가지 tetracycline계 항생제를 선택하여 사용하는 것이 바람직하다. 모든 tetracycline계열은 소화기 점막에서 일부만 흡수되며 calcium, magnesium 및 철과 같은 다른 금속이온과 불용성염을 형성하므로 이들과 함께 투여하면 흡수에 장애를 일으키며, 혈중농도는 대부분의 tetracycline계가 비슷하게 유지되나 다만 demeclocycline만은 배설이 지연되어 비교적 장시간 높은 농도를 유지하게 된다. 사용시 부작용으로는 오심, 구토, 상복부통증, 설사 등의 소화기장애와 피부발진, allergy, 발열, 구강염(stomatitis) 및 설염(glossitis)을 가끔 나타내며, 간장독성 및 신장기능 장애가 있을시에는 사용을 피하는 것이 좋으며, doxycycline 및 demeclocycline은 일광과민(photosensitivity)이 나타나기도 한다^{7~8}).

축산농가에서 전신감염증과 유방염 치료 등에 널리 사용되고 있는 sulfonamides계와 tetracycline계에 감수성을 나타낸 유우에 sulfadimethoxine과 oxytetracycline을 치료농도로 근육주사 후 혈액 및 우유내의 시간경과별 잔류함유량의 변동추이를 조사해본 결과 혈청내 잔류함유량은 2시간 경과시 21.847 ±

3.956ppm, 8시간 경과시 33.964 ± 4.435ppm으로 가장 높은 잔류농도를 보이다가 1일 경과시 6.596 ± 3.402ppm, 4일 경과시에 0.057 ± 0.032ppm의 농도까지 점차 시간이 경과함에 따라 잔류함유량이 감소($p < .05$)함을 알 수 있었다. 이는 1979년 Samuelson 등⁵이 돼지에 500ppm의 sulfamethazine 함유사료를 30일간 급여 후 4일째에 0.09ppm으로 감소한다는 보고, 1980년 Whipple 등⁶이 사료내에 sulfamethazine(100ppm)을 98일간 돼지에게 급여 후 근육내에 잔류함유량이 5일째 0.1ppm이 검출된다는 보고, 1987년 Randecker 등⁹이 돼지에 110ppm의 sulfamethazine 함유사료를 20일간 급여 후 4일 경과시에 0.07ppm이 검출되었다는 보고와 유사하게 감소하였으며, 1993년 Paulson 등¹⁰이 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 42.64ppm에서 6일째에는 0.011ppm까지 감소하였고 7일째에는 0.01ppm이하로 검출되었으며, 정맥주사시에는 1일째 20.50ppm에서 5일째 0.028ppm, 6일째 부터는 0.01ppm 이하로 검출되었다는 보고와 유사하게 시간이 경과함에 따라 혈청내 sulfadimethoxine의 잔류농도가 유의성($p < .05$) 있게 감소함을 알 수 있었다.

한편 혈청내 oxytetracycline의 잔류함유량은 2시간 경과시 0.365 ± 0.263ppm, 8시간 경과시 0.743 ± 0.368ppm으로 가장 높은 잔류농도를 보이다가 1일 경과시 0.435 ± 0.079ppm, 2일 경과시 0.154 ± 0.076ppm, 3일 경과시부터는 근육내 국내허용기준치인 0.1ppm이하인 0.057 ± 0.047ppm을 보였으며, 약제투여 5일째에는 혈청내에서 전혀 검출되지 않았다. 이는 El Korchi 등¹¹이 6두의 돼지에 oxytetracycline 권장 투여농도인 30mg/kg을 근육주사한 후 혈액내 잔류농도를 조사한 결과 2시간 경과시 평균 8.1 ± 2.2μg/ml을 보였으며 약제투여 후 5일 이상 0.5μg/ml 이상 지속되었다는 보고보다는 다소 낮은 농도를 보이고 있으며, 2000년 Roncada

등²⁸⁾은 18두의 아프리카 코끼리에게 oxytetracycline 18mg/kg을 근육주사한 후 시간경과별로 혈청내 잔류농도를 조사한 결과 48시간까지는 전 두수가 0.5 μ g/ml이상 지속되었으며, 72시간 경과시는 18두중 1두만이 0.5 μ g/ml이상 지속되었으며 나머지는 모두 0.5 μ g/ml이하를 보였다는 보고와는 유사한 결과를 나타내었으며, 이외에도 최근에 oxytetracycline을 가축에 적용한 실험으로는 1999년 Britt 등²⁹⁾이 papillomatous digital dermatitis에 감염된 28두의 홀스타인 유우에 7일동안 하루에 2회 국소치료제인 oxytetracycline 100mg/ml 용액을 환부에 15ml 도포한 후 유즙내에 잔류를 조사한 결과 전혀 검출되지 않았다는 보고와, 2001년 Rule 등¹²⁾이 유산양에게 oxytetracycline 20mg/kg을 근육내로 투여 후 유즙내에 잔류농도를 조사한 결과 48시간 경과시 1.1mg/kg, 72시간 경과시 0.6mg/kg을 보였다고 보고 한바 있다. 이와같이 보고자에 따라 다소간의 차이가 인정되는 것은 약제종류, 투여농도 및 투여기간의 차이로 인한 것이라 사료되며, 약제 투여 후 시간이 경과함에 따라 잔류농도가 급격히 감소하여 sulfonamide와 tetracycline계열 동시 약제투여 4일에서 5일 이 후부터 국내 허용기준치 이하로 잔류되고 있음은 본 실험과 유사한 결과를 보이고 있음을 알 수 있었다.

이상의 실험결과를 종합적으로 고찰해 보면, 혈액내 항균제의 잔류농도는 치료약제의 사용기간 및 농도에 따라 차이는 있겠지만, sulfonamides제와 oxytetracycline을 전신적으로 사용 시에는 유우에서 통상 휴약기간이 5일과 3일인 바, 본 실험에서와 같이 4일째부터 혈청내에서 국내잔류 허용기준(근육)인 0.1ppm 이하로 잔류함을 확인하였기에, 약제 사용시 휴약기간을 철저히 준수함으로써 유즙 및 근육내 항균제의 잔류위반 사고를 예방할 수 있다고 사료된다.

결 론

경북 성주군 및 칠곡군내 착유농가 5호를 대상으로 호별 각 10두씩 총 50두를 선정, 분방별

로 CMT를 실시하여 “+”이상의 분방에 대해 약제 감수성 시험을 한 결과, sulfadimethoxine과 oxytetracycline에 감수성을 나타낸 대상우 4두에 이들 약제를 치료농도로 근육주사한 후, 2시간에서 5일까지 시간경과별로 혈청을 채취 잔류농도를 HPLC로 정밀분석한 결과는 다음과 같다.

Sulfadimethoxine sodium 투여 후 시간 경과에 따른 혈청내 잔류함유량의 변화는 약제투여 후 4시간 경과시 33.964 \pm 4.435ppm으로 최고농도를 나타냈으며 1일 경과시는 6.596 \pm 3.402 ppm, 4일 경과시는 0.057 \pm 0.032ppm으로 시간이 경과함에 따라 잔류함유량이 유의성 ($p < .05$)있게 감소함을 알 수 있었다.

Oxytetracycline을 공시우의 근육내 투여 후 시간 경과에 따른 혈청내 잔류함유량은 8시간 경과시 0.743 \pm 0.368ppm으로 최고농도를 보였으며, 1일경과시 0.435 \pm 0.079ppm이 잔류하였고, 3일 경과 시에는 0.057 \pm 0.047ppm ($p < .05$), 5일 경과 후부터는 검출되지 않았다.

이상의 결과를 보면, 유우에서 sulfadimethoxine 및 oxytetracycline의 잔류농도는 치료약제의 사용기간 및 농도에 따라 차이는 있겠지만 sulfonamides제를 전신적으로 사용 시에는 통상 휴약기간이 5일, oxytetracycline을 사용 시에는 유우에서 통상 휴약기간이 3일인 바, 본 실험에서와 같이 4일째부터 혈청에서 근육내 국내잔류허용기준인 0.1ppm 이하로 잔류함을 확인하였기에, 약제 사용시 휴약기간을 철저히 준수함으로써 근육 및 유즙내 항균제의 잔류위반 사고를 예방할 수 있다고 판단된다.

참고문헌

1. Scott DW. 1986. Current Veterinary Therapy. Saunders Co, Philadelphia : 606~608.
2. 박종명. 1991. 축산식품중의 잔류물질검사법. 도서출판 상록, 서울 : 99~105.
3. 이갑일. 1993. 축산물내 유해잔류물질. 축협중앙회, 서울 : 3~11.

4. Budavari S. 1989. The merck index. 10 ed. *Merck* : 1406~1407.
5. Samuelson G, Whipple DM, Showalter DH, et al.(1979) Elimination of sulfamethazine residue from swine. *JAVMA* 175(5) : 449~452.
6. Whipple DM, Samuelson G, Health GE et al. 1980. Tissue residue depletion and recycling of sulfamethazine in swine. *JAVMA* 176(12) : 1348~1352.
7. 권창호, 김재완, 홍성욱 등. 1980. 약물학, 도서출판 문성사, 서울: 456~460.
8. 이우주, 홍사석. 1993. 약리학강의, 의학문화사, 서울 : 574~577.
9. Randecker VW, Reagan JA, Engel RE, 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, Feil VJ, Zaylskie RG, et al. 1994. Depletion of residues from milk and blood of cows dosed orally and intravenously with sulfamethazine. *JAOAC* 77 : 895~900.
11. El Korchi G, Prats C, Arboix M et al. 2001. Disposition of oxytetracycline in pigs after i.m administration of two long-acting formulations. *J Vet Pharmacol Ther* 24(4) : 247~250.
12. Rule R, Moreno L, Serrano JM. 2001. Pharmacokinetics and residues in milk of oxytetracycline administered parenterally to dairy goats. *Aust Vet J* 79(7) : 492~496.
13. Long AR. 1990. Multiresidue method for determination of sulfonamides in pork tissue. *J Agric Food Chem* 38 : 423~426.
14. 조재영, 장권열. 1986. 실험통계분석법. 향문사. 서울 : 104~106.
15. Nouws JFM, Mevius D, Vree TB 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.
16. Witkamp RF, Yun HI, Klooster GAE 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.
17. Sweeney RW, Bardalaye PC, Smith CM et al. 1993. Pharmacokinetic model for predicting sulfamethazine disposition in pigs. *Am J Vet Res* 54(5) : 750~754.
18. Carignan G, Karen C. 1991. Quantitation and confirmation of sulfamethazine residues in swine muscle and liver by LC and GC/MS. *JAOAC* 74(3) : 479~482.
19. Bourne DWA, Beville RF, Sharma RM et al. 1977. Disposition of sulfonamides in food-producing animals. *Am J Vet Res* 38 : 967~972.
20. Lloyd WE, Jenny AI, Cox DF et al. 1981. Relationship of sulfamethazine in swine diets and resultant tissue concentration. *Am J Vet Res* 42(2) : 339~343.
21. Carignan G, Karen C. 1991. Quantitation and confirmation of sulfamethazine residues in swine muscle and liver by LC and GC/MS. *JAOAC* 74(3) : 479~482.
22. Bourne DWA, Beville RF, Sharma RM, et al. 1977. Disposition of sulfonamides in food-producing animals. *Am J Vet Res* 38 : 967~972.
23. Poirier LA, Doerge DR, Gaylor DW et al. 1999. An FDA review of sulfamethazine toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 30(3) : 217~222.
24. Atta AH, el-Zeni, Samia A. 1999. Tissue residue of some sulphonamides in normal and *Eimeria stiedai* infected rabbits.

- DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr* 106(7) : 295~298.
25. Yuan ZH, Miao XQ, Yin YH. 1997. Pharmacokinetics of ampicillin and sulfadimidine in pigs infected experimentally with *Streptococcus suum*. *J Vet Pharmacol Ther* 20(4) : 318~322.
 26. Korsrud GO, Papich MG, Fesser AC, et al. 1996. Residue depletion in tissues and fluids from swine fed sulfamethazine, chlorotetracycline and penicillin G in combination. *Food Addit Contam* 13(3) : 287~292.
 27. Kietzmann M, Markus W, Chavez J et al. 1995. Drug residues in untreated swine. *DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr* 102(11) : 441~442.
 28. Roncada P, Ermini L, Schleuning A et al. 2000. Pharmacokinetics and residual behaviour in milk of oxytetracycline in cows following administration of uterine pessaries. *J Vet Pharmacol Ther* 23(5) : 281~285.
 29. Britt JS, Carson MC, von Bredow JD et al. 1999. Antibiotic residues in milk samples obtained from cows after treatment for papillomatous digital dermatitis. *J Am Vet Assoc* 15 ; 215(6) : 833~866.