

## 육계에서 sulfathiazole 경구투여 후 혈장 및 조직내 잔류량

서형석, 임정철, 허부홍, 권정택\*, 김성문, 천희웅, 최인방, 김진상\*\*<sup>1</sup>

전라북도축산진흥연구소, (주)하림\*, 전북대학교 생체안전성연구소<sup>1</sup>  
(접수 2002. 9. 9, 게재승인 2002. 9. 20)

### Disposition of sulfathiazole in plasma and tissue of broiler chicks following oral administration

Heyng-Seok Seo, Jung-Chul Lim, Boo-Hong Hur, Jung-Taek Kwon\*,  
Seong-Moon Kim, Hee-Woong Chun, In-Bang Choi, Jin-Shang Kim<sup>1</sup>

Chonbuk Livestock and Veterinary Research Institute, Jeonju, 560-243, Korea  
\*Harim & Co Ltd, Iksan, 570-883, Korea

\*\*<sup>1</sup>Biosafety Research Institute, Chonbuk National University, 561-756, Korea  
(Received 9 September 2002, accepted in revised form 20 September 2002)

#### Abstract

The purposes of this study were to characterize the disposition of sulfathiazole(ST) and to investigate the effects of sodium bicarbonate on the disposition of ST in broiler chicks(2.5~3.0kg). Animals were given ST acutely(10~80mg/kg, PO), and plasma, kidney, muscle, heart, liver and spleen samples were collected and analyzed for ST by high performance liquid chromatography. The plasma and tissue data was consistent with a one-compartment pharmacokinetic model. The drug is rapidly but incompletely(2.5~3.87%) absorbed with peak plasma and tissue levels being achieved within one hour after dosing. The plasma and tissue levels depended on drug dosage, and the descending order in concentration of ST was kidney > plasma > heart > muscle ≥ spleen ≥ liver from animals sacrificed at one hour after dosing. Moreover, significant positive correlations( $r > 0.9$ ) existed between plasma and tissue levels of ST. In addition, sodium bicarbonate pretreatment decreased plasma level, indicating that an alkalization stimulate the excretion of ST. Results of this study suggest that oral application of ST was rapidly absorbed and eliminated, and confirmed that tissue residues of ST can be estimated from plasma drug concentration in broiler chicks.

Key words : Sulfathiazole, Broiler chicks, HPLC, Plasma, Alkalinization

<sup>1</sup>Corresponding author

Phone : 063-270-2554, Fax : 063-270-3780

E-mail : kimjs@chonbuk.ac.kr

## 서 론

축산식품의 수요 급증과 함께 가축사육에 있어 질병 치료, 예방 및 성장촉진 등을 위해 합성항균제, 항생제 및 사료첨가제의 사용이 꾸준히 증가되면서 축산식품 내 그 잔류가 문제화되고 있고, 사료첨가제 및 치료제의 과다사용, 휴약기간 미이행, 출하 시까지 육성사료 급여 등으로 잔류 가능성이 높아지고 있다. 그 중 sulfathiazole(ST)은 주로 닭에서 만성 호흡기병(CRD), 세균성 설사 및 원충성 질병(콕시디증 및 류코사이토준병) 등에 치료와 예방 목적으로 사용되고 있으며, 돼지와 소에서 성장촉진 및 사료효율 개선 장염 및 호흡기병(AR, SEP, 홍막폐렴 등), 자궁염 등 세균성 질병의 예방 치료목적으로 단일 혹은 chlortetracycline, penicillin G, tylosin, streptomycin과 같은 항생제와 함께 상용되고 있다. 또한 ST는 sulfamethazine의 식육류 중 잔류물질 허용기준이 고시된 이후 SMT의 잔류규제를 피하기 위하여 많이 사용하고 있는 실정이다<sup>1)</sup>. sulfamethazine을 대체하여 사용하는 ST량과 소비자의 축산물위생에 관한 관심은 더욱 증가함에도 2001년 식품공전에서 ST의 잔류기준에 우유만 적용될 뿐 식육에 대하여서는 제외되어 있으며, 농림부 고시 “2001년 식육 중 잔류물질 검사 실시요령”에도 검사물질로 규정되어 있지 않다. 이는 도계수가 1998년도 312,346천수 1999년도 372,802천수 2000년도 394,907천수 2001년도 442,870천수로<sup>2)</sup> 매년 증가 소비되는 추세로 볼 때 ST의 잔류량에 관한 연구가 요구되고 있다. 지금까지 가축에서 ST 잔류에 관한 조사 보고로 양과 돼지에서 치료 및 예방 농도를 경구 투여 후 혈장 및 조직내 잔류 변동 및 변화에 대해서 보고<sup>3~7)</sup>된 바 있으며, 국내에서는 절박 도축우의 항생제 및 설파제 잔류량에 대한 조사<sup>8)</sup>와 사료에 첨가된 ST의 수준과 휴약기간에 따른 육계 가슴살에서의 잔류량에 대한 보고<sup>1)</sup> 외에는 닭에서 연구가 부족한 실정이다.

본 연구에서는 ST의 단일경구 투여 후 시간

경과 별 혈장과 조직내 잔류농도 관계를 조사하여 ST의 체내 분포 및 특성을 파악하고자 하였으며, 그 결과로 치료 유효농도를 위한 적정량을 투여하여 경제적 손실을 최소화하고, 적절한 도계 시점을 결정하여 안전한 축산물이 공급 유통될 수 있도록 유해 잔류물질 방지를 위한 자료로 활용하고자 하였다.

식육 중 설파제의 정량 분석법으로는 비색법<sup>9)</sup>, Thin-layer chromatography<sup>3~7,10~12)</sup>, ELISA<sup>13~14)</sup>, HPLC<sup>15~17)</sup>, GC<sup>18)</sup>, mass spectrometry<sup>19)</sup> 등이 사용되어 왔으나, 이 중 HPLC법은 검출한계가 낮고, 정확성이 높아 많이 사용하여 보편화되었으며, 전처리법은 회수율이 높고 안전성이 있으며, 동시에 다량의 시료를 분석할 수 있는 matrix solid phase dispersion(MSPD)법을 이용한 전처리법이 활용되고 있다<sup>16~18)</sup>. 따라서 이 연구에서는 MSPD법에 의한 시료 추출 정제하여 HPLC 검사법으로 정량 및 liquid chromatography mass spectrometry (LCMS)법으로 정성분석을 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물

(주)하림으로부터 공급받은 체중 2.5~3kg (6~8 주령) 내외의 육계를 펠렛형 육계 후기 사료 ((주)하림, 사료용 항생제 비첨가)와 음용수는 사육기간 중 무제한 급여하면서 실험에 참여하였다.

### 약물투여

ST(4-Amino-n-2-thiazolybenzenesulfonamide) 1000, 2000, 4000, 8000 mg을 100ml 생리식염수에 녹여 닭 체중 kg 당 10, 20, 40, 80mg이 되도록 실험군에 동일하게 일정시간에 sonde를 이용하여 경구 투여하였으며, 대조군에는 생리식염수를 동일한 방법으로 투여하였다. Sodium bicarbonate는 500mg/kg의 농도로 ST 투여 5분전에 투여하였다.

## 실험재료 채취

시간에 따라 연속적인 채혈을 용이하도록 뒤 쪽 경골정맥(caudal tibial vein)에 cannulation (22 G)을 실시하였고, ST, 생리식염수 및 sodium bicarbonate를 단일 혹은 복합 경구 투여한 후 일정한 간격(0.25, 0.5, 1에서 24시간)으로 채혈하여 heparin(1,000unit)으로 항응고 처리 후 즉시 원심분리(1,000rpm, 1min)하여 혈장을 취하였다. 조직시료는 일정시간에 두부절단으로 방혈 후 취하였다. 얻어진 혈장과 조직은 분석 시까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 냉동보관 분석하였다.

## ST 분석 방법

**1. 시료 전처리 :** 채취한 시료는 MSPD 법<sup>20,21,22)</sup>으로 처리하였다. 시료 전처리는 활성화시킨  $\text{C}_{18}$ (Octadecylsilyl-derivatized silica, J.T. Baker) 분말 2g을 유발에 옮기고, 여기에 혈장은 0.5mL를 조직시료는 0.5g 씩을  $\text{C}_{18}$  위에 놓고 내부 표준물질로써 sulfamerazine (Sigma) ( $10\mu\text{g}/\text{mL}$ )  $10\mu\text{L}$ 를 시료에 흡착시킨 후 약 10분간 방치 후  $\text{C}_{18}$  분말과 시료를 혼합 완전히 균질화시킨 후 10mL용 glass syringe에 Whatman No. 1 paper disk를 2점으로 하단을 막은 후 균질화된 시료를 넣어 상단에 2점의 동일한 paper disk를 넣어 부피가 4.5mL 되게 압착시켰다. 충전한 컬럼을 hexane으로 세척

후 dichloromethane으로 용출하고 감압 회전식 증발건조기로 농축 건조시켰다. 건조물에 이동상(mobile phase)  $500\mu\text{L}$ 를 가한 뒤 10분간 ultrasonication시켜 완전히 용해시킨 후 원심관에 옮겨 12,000g에서 10분간 원심분리 후  $0.45\mu\text{m}$  실린지 필터로 여과하여 HPLC 주입용 시료 용액으로 사용하였다.

**2. HPLC 분석 :** 각 실험군 별 전처리한 시료용액을 Table 1의 조건하에서  $50\mu\text{L}$ 를 HPLC (Waters 2690)에 주입하여 분석하였으며(Fig 1), LC/MSD(HP 1100)을 이용하여 정성을 하였으며(Fig 2), 각각의 시료는 3회 반복실험을 하였고, 분석치는 ST와 sulfamerazine(SMR)의 면적비를 구하여 회귀 분석한 표준곡선에 대입하여 농도를 구하였다.

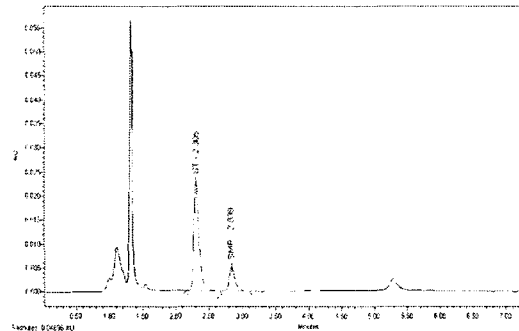


Fig 1. Analytical HPLC chromatogram of the ST and SMR as internal standard

Table 1. HPLC UV/MSD conditions for analysis of ST

Distribution	HPLC (UV) conditions	HPLC (MSD) Conditions
Mobile phase	0.1% $\text{KH}_2\text{PO}_4$ : acetonitril = 84 : 16	DW : acetonitril = 93 : 7
HPLC	Alliance 2690 (Waters Co)	HP 1100 (Agilent)
Column	Nova-Pak $\text{C}_{18}$ (3.9×150 mm, 4 $\mu\text{m}$ )	Nova-Pak $\text{C}_{18}$ (4.6×250 mm, 4 $\mu\text{m}$ )
Flow rate	1.0 mL/min	0.8mL/min
AUFS	0.005	Gain (3)
Run time	10 min	15min
Detector	UV 270 nm	API Positive MSD Fragment 110 SIM Ion 92, 108, 156, 256
Injection volume	50 $\mu\text{L}$	25 $\mu\text{L}$

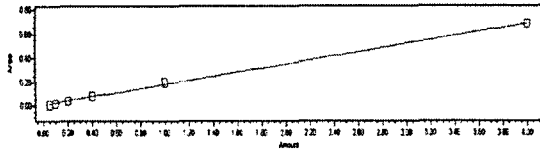


Fig 2. Standard calibration curve according to the peak area ratio of ST(X-coefficient : 0.99940)

3. 표준곡선 작성 : ST 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 1 과 4ppm의 표준용액에 내부 표준물질인 SMR 을 각각 0.2ppm 농도가 되도록 일정하게 혼합한 후 각 농도별로 3회 반복분석을 하였으며 각 농도별 ST와 SMR의 면적비를 구한 후 회귀분석 하여 Fig 3과 같이 표준곡선(X coefficient value : 0.99940)을 작성하였다.

#### 사용 약물 및 통계처리

모든 시약은 Sigma Chemical Co(St Louis, MO, USA)로부터 구입하여 사용하였다. 실험 성적은 mean  $\pm$  SEM으로 나타냈고, 각 실험 결과의 유의성은 Student's *t*-test에 의해 검정하였다.

## 결 과

#### 혈장내 ST 농도(ppm) 변동

ST을 경구 투여한 후 15분, 30분, 1시간부터

24시간 경과 별 ST의 혈장내 농도를 조사한 결과는 Fig 4와 같이 40mg/kg과 80mg/kg을 투여한 경우 투여 후 15분에 각각  $0.686 \pm 0.133$ ,  $1.556 \pm 0.357$ , 30분에  $1.057 \pm 0.178$ ,  $2.162 \pm 0.330$ 에서 투여 후 1시간에 각각  $1.525 \pm 0.134$ ,  $2.499 \pm 0.290$ , 2시간에  $1.136 \pm 0.113$ ,  $2.066 \pm 0.303$ 으로 투여 후 1시간에 최고농도로 투여량의 2.5~3.87% 수준으로 불완전하고 신속하게 흡수되었으며, 24시간에  $0.004 \pm 0.004$ ,  $0.006 \pm 0.004$ 으로 잔류량이 감소됨을 확인하였다. 경구투여 후 혈장내 ST 농도의 변동은 1차 지수적 흡수와 one-compartment 소실양상을 나타내고 있다.

#### 조직내 ST 농도 (ppm) 변동

ST을 경구 투여한 후 혈장에서 최고 잔류량을 보이는 1시간 경과시의 조직내 농도는 Fig 5와 같다. 투여농도에 따라 다소 차이가 있으나, 10 mg/kg, 20 mg/kg 및 40 mg/kg을 투여한 경우 조직내 농도는 신장에서 각각  $4.347 \pm 0.747$ ,  $7.319 \pm 1.065$ ,  $15.350 \pm 2.068$ , 근육에서  $0.120 \pm 0.018$ ,  $0.190 \pm 0.032$ ,  $0.706 \pm 0.111$ , 심장에서  $0.305 \pm 0.058$ ,  $0.559 \pm 0.105$ ,  $1.712 \pm 0.244$ , 간에서  $0.141 \pm 0.035$ ,  $0.184 \pm 0.038$ ,  $0.362 \pm 0.088$  비장에서  $0.135 \pm 0.021$ ,  $0.214 \pm 0.047$ ,  $0.448 \pm 0.060$ 이었다. 검출 농도 순은 신장 >심장 >근육  $\geq$ 비장  $\geq$ 간으로 검출됐다. 신장과 심장은 그 농도가 비교적 다른 조직에 비하

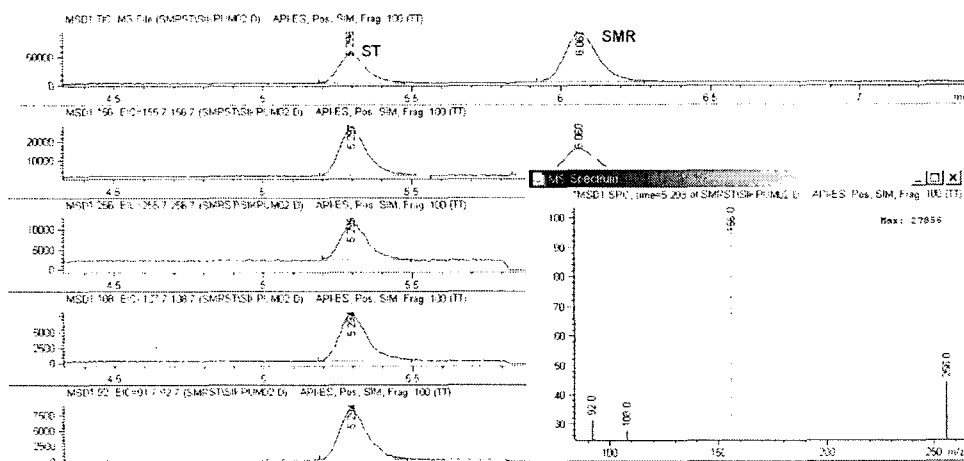


Fig 3. Analytical HPLC/MSD chromatogram of the ST and SMR

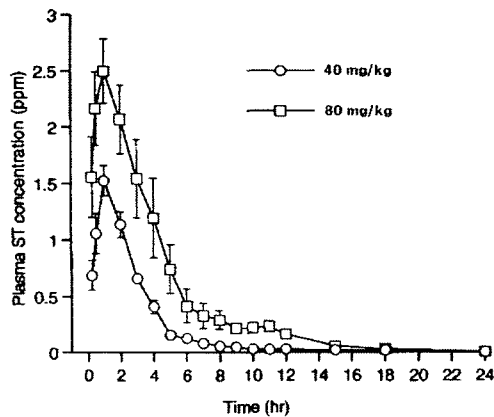


Fig 4. Plasma disposition of sulfathiazole(ST) in broiler chicks following oral administration of 40mg/kg(○) and 80mg/kg(□) ST. Each point represents the mean±SEM of four to ten samples.

여 높았으며, 근육과 신장 및 간은 투여농도에 따라 검출 농도의 정도가 차가 적었으며, 약물의 주요 대사기관인 간에서의 농도는 다른 장기에 비하여 상대적으로 매우 적은 농도였다.

ST의 각 조직에서 투여 후 시간 별 조직내 농도는 Table 2와 같다. 40mg/kg을 투여 시 근육에서 투여 후 15분에  $0.105 \pm 0.022$ , 30분에  $0.330 \pm 0.065$ , 투여 후 1시간에  $0.708 \pm 0.141$ , 2시간에  $0.498 \pm 0.116$ 으로 투여 후 1시간에 최고 농도를 보이고 잔류함유량이 감소함을 알 수 있

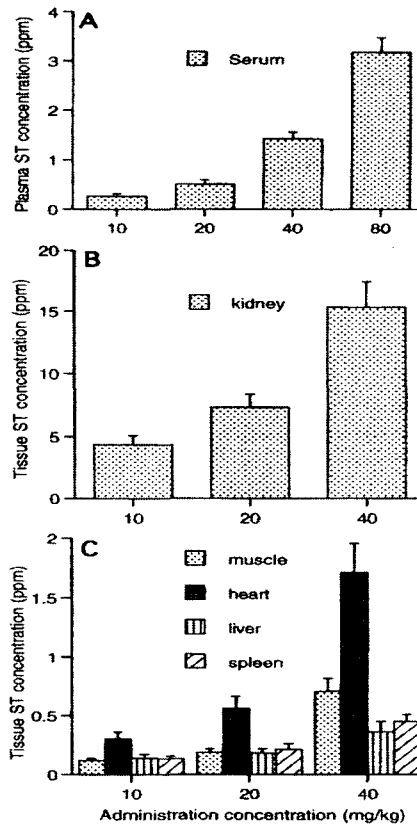


Fig 5. Plasma (A) and tissue (B, C) concentration of ST in broiler chicks at one hour after oral administration of 3 or 4 different dosage of ST. Each bar represents the mean ± SEM of five to fourteen samples

Table 2. Tissue concentration of ST in each five broiler chicks per scheduled sacrificing time of period following oral administration of 40mg/kg ST.

Tissue Time	Muscle	Kidney	Liver	Spleen	Heart
15 min	$0.105 \pm 0.022$	$1.817 \pm 0.432$	$0.139 \pm 0.030$	$0.200 \pm 0.047$	$0.794 \pm 0.125$
30 min	$0.330 \pm 0.065$	$11.143 \pm 2.148$	$0.176 \pm 0.035$	$0.298 \pm 0.064$	$1.197 \pm 0.173$
1 hr	$0.708 \pm 0.141$	$15.354 \pm 2.068$	$0.441 \pm 0.103$	$0.480 \pm 0.079$	$2.161 \pm 0.377$
2 hr	$0.498 \pm 0.116$	$12.185 \pm 1.801$	$0.244 \pm 0.056$	$0.343 \pm 0.092$	$1.356 \pm 0.217$
4 hr	$0.176 \pm 0.032$	$6.641 \pm 1.310$	$0.202 \pm 0.043$	$0.209 \pm 0.019$	$0.616 \pm 0.100$
6 hr	$0.061 \pm 0.017$	$1.427 \pm 0.227$	$0.090 \pm 0.008$	$0.169 \pm 0.078$	$0.165 \pm 0.030$
8 hr	$0.020 \pm 0.006$	$0.464 \pm 0.108$	$0.037 \pm 0.013$	$0.058 \pm 0.014$	$0.072 \pm 0.013$
10 hr	$0.008 \pm 0.003$	$0.117 \pm 0.034$	$0.010 \pm 0.007$	$0.015 \pm 0.007$	$0.027 \pm 0.021$

Data are expressed as mean ± SEM.

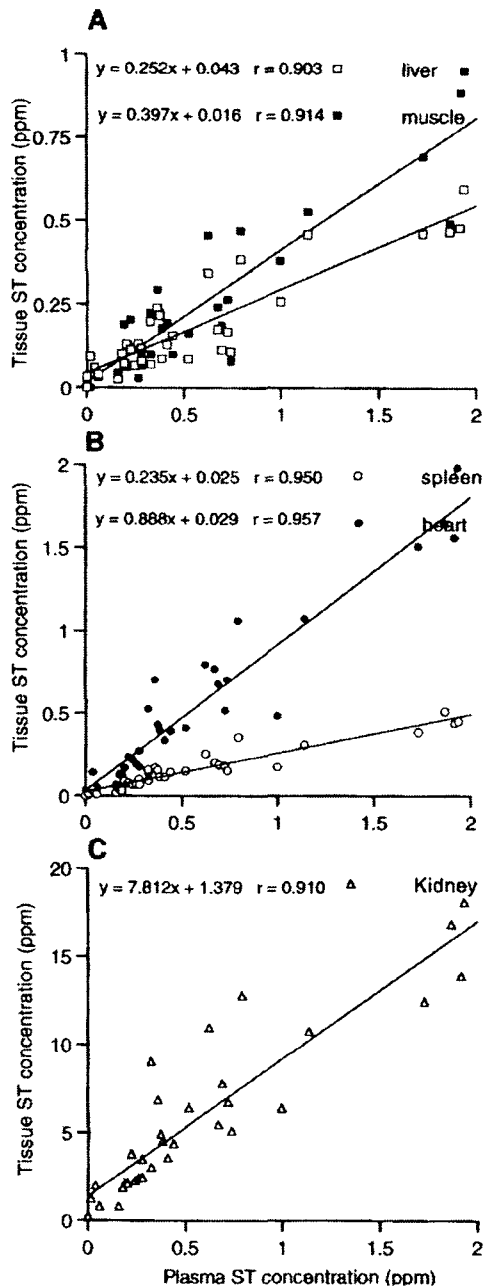


Fig 6. Correlations between plasma and tissue levels of ST. Each point was obtained from this experimental data.

었으며, 8시간이 경과하면  $0.008 \pm 0.003$ 으로 농도가 감소되었으며, 투여 후 10시간 후 조직내 ST의 농도는 근육, 신장, 간, 비장 및 심장에서

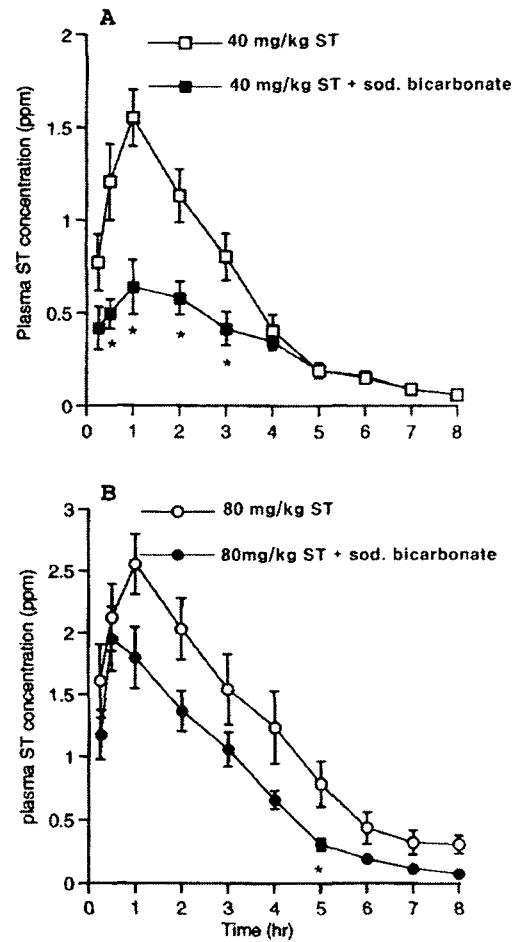


Fig 7. Effects of sodium bicarbonate(500mg/kg) on plasma disposition in broiler chicks following oral administration of 40mg/kg (A ; ST, □ ; ST+sodium bicarbonate, ■) and 80mg/kg(B ; ST, ○ ; ST+sodium bicarbonate, ●). Sodium bicarbonate was administrated orally to animals 5 min before ST administration. Each point represents the mean  $\pm$  SEM of five to ten samples. \*Significant difference( $p < 0.05$ ) from corresponding values with the 40mg/kg ST time point. Experimental conditions were similar to those described in Fig 4.

각각  $0.008 \pm 0.003$ ,  $0.117 \pm 0.034$ ,  $0.01 \pm 0.007$ ,  $0.015 \pm 0.007$ ,  $0.027 \pm 0.021$ 으로 신장>심장>비장>간>근육 순이었으며 근육내 농도가 가장 적

었다.

### 혈장내 ST 농도와 각 조직내 잔류 ST 농도 비교

혈장내 농도와 근육, 간, 심장, 비장 및 신장내 농도 상관 관계를 분석한 결과 Fig 6과 같다. 혈장과 간  $y=0.252x+0.043$ ,  $r=0.903$ , 혈장과 근육  $y=0.397x+0.016$ ,  $r=0.914$ , 혈장과 비장  $y=0.235x+0.025$ ,  $r=0.950$ , 혈장과 심장  $y=0.888x+0.029$ ,  $r=0.957$ , 및 혈장과 신장  $y=7.812x+1.379$ ,  $r=0.910$ 으로 시험 조직내 ST 농도와 혈장내 ST 농도는 모두 유의성 있는 정 상관성( $r>0.9$ )을 확인하였으며, 이는 투여 후 시간에 관계없이 혈장내 ST 농도로 조직내 농도 추정이 가능할 수 있음을 의미한다.

### Sodium bicarbonate가 혈중 ST 농도 (ppm)에 미치는 영향

Sodium bicarbonate(500mg/kg)를 ST 투여 5분 전에 전처치한 후 ST 40, 80mg/kg을 경구 투여하고 혈장내에 잔류량을 조사한 결과는 Fig 7과 같다. 40mg/kg을 투여한 경우 15분에  $0.420\pm 0.113$ , 30분에  $0.497\pm 0.078$  그리고 1시간에 최고농도  $0.639\pm 0.146$ 에 도달하였으며, 2시간 경과시  $0.581\pm 0.090$ , 8시간에는  $0.064\pm 0.021$ 으로 시간이 경과할수록 sodium bicarbonate 비투여군에 대하여 유의성( $p<0.05$ ) 있게 ST 농도가 감소하였다. 또한 80mg/kg을 투여한 경우 15분에  $1.177\pm 0.198$ , 30분에  $11.951\pm 0.259$  최고 농도를 1시간에는  $1.798\pm 0.251$ 에 도달하였으며, 2시간 경과시  $1.366\pm 0.163$ 으로 시간이 경과할수록 감소하여 8시간에는  $0.075\pm 0.011$ 으로 감소되었다.

## 고 찰

양계농가에서 만성호흡기병(CRD), 세균성 설사, 원충성질병(콕시듐증 및 류코사이토증) 등에 치료와 예방 목적으로 사용되고 있는 ST 오남용 시에 내성균의 증식과 축산물 위생에 관한 문제를 야기할 수 있다. 이러한 문제점을

극복하기 위하여 항균제의 휴약기간 설정이 필요하다. 안전한 휴약기간은 축종 및 투여약제에 따라 약물 동태학적 모델에 의하여 추정할 수 있으며, 모델규명을 위한 각 조직에서의 투여 후 시간에 따른 잔류량의 변동 연구는 필수적이다. 따라서 본 연구에서는 육계에 ST 투여 후 혈장과 각 조직내의 잔류 변동량과 혈장과 조직내의 관계를 연구함으로써 잔류 휴약기간 및 잔류물질에 대한 안전성에 대하여 고찰하고자 육계에서 단일 경구 투여 후 혈중 및 조직내 잔류함유량을 조사하였다. 40mg/kg을 투여 후 시간에 따른 혈장과 조직내 농도를 보면 투여 후 15분에는 조직내 ST농도 순은 혈장>신장>심장>비장>간>근육이었으며 30분에는 혈장>신장>심장>근육>비장>간으로 혈장내 최대 농도를 보인 1시간에는 혈장>신장>심장>근육>비장>간으로 2시간에는 1시간과 같은 순서이었으며, 4시간부터는 혈장>신장>심장>비장>간>근육으로 시간이 경과하여도 순서는 동일하였다. 즉 신장내 ST 농도는 다른 조직에 비하여 그 농도가 높았으며, 근육은 투여 1시간에 비장 및 간보다 높게 검출되었고, 4시간부터는 다른 장기에 비하여 가장 적은 농도로 검출되었다. 약물의 대사기관인 간에서의 농도는 다른 조직에 비하여 높지는 않았는데, 돼지에서 흡수된 ST의 48%, 양에서는 67%가 변형 없이 뇨로 배설된다는 보고<sup>6,7)</sup>와 같이 육계에서도 대부분의 ST가 간에서 acetyl화, glucuronidation 되지 않은 채로 대부분 신장으로 배출되는 것으로 생각된다. 비장과 간 및 근육 조직내에서는 시간 경과에 따라 농도의 순서가 바뀌며, 근소한 양 차이로 검출되었다. 조직내 ST 농도가 혈장내 농도에 비하여 매우 낮은 것은 ST가 낮은 분포용적과 낮은 혈관분포에 의한 것으로 추측되어진다.

혈장내 ST는 투여 후 1시간까지 불완전하고 신속하게 상승하였다가, 지속적으로 감소하여 24시간 경과시에 0.01 ppm 이하로 감소되었는데, 이는 1차 지수적 흡수와 1-구획모델 소실 형태는 돼지, 양에서 경구투여 후 혈장 및 조직내 농도 변동을 보고<sup>5,6)</sup>한 바와 같다. 혈장에서와 같이 근육, 신장, 심장, 간 및 비장 조직에서

모두 투여 1시간까지 증가 후 1-compartment 형태로 소실됨을 알 수 있으며, 투여 1시간에 혈장 및 조직에서 동일하게 최대농도를 보이는 것은 ST가 매우 빠르게 흡수되어 조직내 평형상태 도달 후 소실됨을 알 수 있었다. 이와 같이 비교적 짧은 시간 내에 흡수와 분포 및 배출되므로 ST가 치료목적으로 사용되어질 경우 유효농도를 지속하기 위해서는 중복 투여 및 보조제가 동반되어야 함을 시사한다.

ST의 신속한 흡수, 분포 및 소실형태는 ST가 sulfonamide 제제 중에서 반감기가 짧은 약물로 돼지에서 2.7시간, 양에서 1.2시간으로 보고된 바 있으며, 시험동물(돼지, 양)의 근육내에서 투여 후 24시간이 경과하면 검출 이하의 농도가 잔류되는 것으로 보고되었고<sup>3-7)</sup>. 육계에서도 혈장내 반감기는 80ppm 투여시 약 2.5시간, 40ppm 투여시 약 1.8시간으로 비슷하였다. 그러나 김 등<sup>1)</sup>은 육계에 ST 첨가 사료를 500ppm 투여 후 가슴살에서 잔류농도를 조사한 결과, 휴약기간 0일과 5일 시료간 유의 차가 없었으며, 10일 경과 시 검출되지 않았고, 25ppm 투여 시에도 휴약기간 5일은 부족하며 10일이 지난 후에 ST가 검출되지 않았다는 보고와 달리 본 실험에서는 ST의 근육내 농도가 투여 후 10시간 경과 시에 0.01ppm 이하로 나타난 결과는 많은 차이가 있다. 이는 사료 중에 ST 제제와 분시험에 투여된 ST 제제와 생물학적 동등성(bioequivalence) 차이, 투여횟수와 농도 및 투여방법이 상이함에 기인한 것으로 사료된다. 또한 혈장과 조직내 ST 농도의 상관관계를 분석한 결과 혈장과 근육, 간, 심장, 비장과 신장의 잔류농도는 높은 정상관성 관계임을 확인하였다. 이러한 결과는 육계의 혈장내 ST의 농도로 시간에 관계없이 신장, 심장, 근육, 비장 및 간내에 잔류 농도를 추정할 수 있다. 이 결과로 도계 전에 채혈을 실시하여 혈장내 잔류농도를 분석함으로써 근육과 다른 장기의 농도를 추정하여, 불확실한 도축으로 인한 경제적 손실은 완화하여 안전한 축산물 생산에 응용될 수 있는 결과이다.

혈장과 조직내 ST 농도에서 신장내 농도가 다른 장기에 비하여 높은 수준으로 간에서 대

사기 적게 이루어지며 주로 배설경로가 신장으로 이루어지며, 신장에서 sulfonamide 제제의 문제점으로 보고되었다. 따라서 초기의 sulfonamide 제제인 sulfadiazine과 ST는 수용성이 낮아서 세뇨관에 sulfonamide의 결정이 침착하므로 이를 완화하기 위하여 대량의 수분공급, 또는 sodium bicarbonate를 투여함으로써 뇨의 알칼리화를 시도하였다<sup>23)</sup>. 즉 sodium bicarbonate의 투여는 ST의 용해도를 증가시켜, 신장에서 결정체의 침전을 방지하므로, 주로 산성뇨를 가진 육식동물이나 모든 종류의 어린가축에서는 sulfonamide 투여와 동시에 관계적으로 알칼리 요법을 실시한다. Sodium bicarbonate를 전처치한 후 ST 40, 80mg/kg을 경구 투여한 혈장내에 잔류량을 조사한 결과 40mg/kg을 투여한 경우 1시간에 최고농도에 도달하였으며 이는 sodium bicarbonate를 함께 투여하지 않은 계군에서 동일시간에 검출된 양보다 절반 이하의 농도로 감소하여 알칼리 요법에 대한 효과가 있었다. 또한 시간이 경과할수록 sodium bicarbonate 투여로 유의성 있게 감소하였으며, 80mg/kg 투여시에는 ST와 함께 투여된 sodium bicarbonate 농도가 비투여 계군에 대하여 유의성 있게 감소하였다. 따라서 신장 내 침착될 수 있는 sulfonamide 제제를 투여 시에 sodium bicarbonate를 전처치하여 투여 혈장 및 신장과 조직내 ST 농도를 낮추어 신장 장애를 완화시킬 수 있음을 확인하였다.

이상의 결과를 종합하면, 동물에 ST의 투여시 혈액 및 실질 장기내에 잔류하는 농도는 ST의 종류, 투여량, 투여기간, 투여방법 및 동물의 종류에 따라서 차이가 있으나, 육계에서 ST 단일 경구 투여 후 1시간이 경과하면 혈장에서 불완전하게 흡수 최고농도에 도달 후, 각 조직에서도 혈장내와 같이 평형상태가 신속하게 이루어진 뒤 감소하여, 투여 후 24시간에는 혈장내에 그 잔류량이 0.01ppm 이하로 감소되었으며, 근육 조직내에서도 10시간 경과 후 0.01ppm 이하로 감소되었으며 그 형태도 one-compartment model에 따랐다. Sulfonamide 계열의 항균제 투여시 신장의 손상을 방지하기



위한 알칼리화 목적으로 사용한 sodium bicarbonate가 유의성 있게 혈장내 ST 농도를 감소시켰으며, 이는 알칼리화에 의해 ST의 배설이 촉진될 수 있음을 의미한다. 또한 혈장과 조직내 ST 잔류농도는 정상관성 관계를 이루고 있으므로 보다 간편한 혈장내 농도 측정으로 조직내의 농도를 추정할 수 있는 방법으로 제시할 수 있는 실험 결과이다.

## 결 론

육계 (2.5~3.0 kg)에 ST를 체중 kg 당 10~80mg을 경구 투여한 후 시간 별 또는 일정시간 후 혈장, 신장, 근육, 심장, 간 및 비장에서 ST의 농도와 혈장내 ST 농도변동에 대한 조직농도와 관계, sodium bicarbonate 전처치 투여 후 혈장내 농도를 액체크로마토그래피를 이용하여 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. ST를 단일 경구 투여한 후 15분, 30분, 1 및 24시간 경과 별 ST의 혈장내 농도를 측정된 결과, 40mg/kg와 80mg/kg을 투여 후 1시간에  $1.525 \pm 0.134$ ppm 및  $2.499 \pm 0.290$ ppm으로 최고 혈장내 농도를 보였고, 불완전하고 신속한 흡수형태와 시간에 따라 혈중 농도가 신속하게 감소하여 24시간 경과하면 각각  $0.004 \pm 0.004$ ppm 및  $0.006 \pm 0.004$ ppm으로 감소되었다. 또한 혈장과 조직내 대수농도-시간곡선은 1-구획 모델 형태로 조사되었다.
2. 혈장 잔류량이 최대치를 보인 1시간 경과 후에 투여한 ST의 농도별(10, 20, 40 또는 80mg/kg) 혈장 및 조직내 농도 변동은 신장>혈장>심장>근육>비장>간 순이며, 시간에 따른 조직내 ST 농도 변동 형태도 혈장과 유사하였다.
3. 혈장과 조직내 농도간에 유의성 있는 정상관성( $r > 0.9$ ) 관계를 나타내었다.
4. Sodium bicarbonate(500mg/kg) 전처치는 ST(40mg/kg) 경구 투여시 비투여 계군에 비하여 혈장내 ST 농도가 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 감소되었고, ST(80mg/kg) 경구 투여시에도 감소하였다.

이상의 결과로 육계에서 ST 경구 투여는 신속한 흡수와 배설이 일어나고, 조직내 ST 농도는 혈장내 농도로부터 추정할 수 있으며, 알칼리화에 의해 ST의 배설이 촉진될 수 있음을 알 수 있었다.

## 참고문헌

1. 김윤지, 성기승, 윤철석 등. 1996. 사료에 첨가된 sulfathiazole의 수준과 휴약기간에 따른 육계 가슴살에서의 잔류량. 한국축산식품학회 16(2) : 224~228.
2. 한국계육협회홈페이지(<http://www.chicken.or.kr>). 통계자료 도축현황.
3. Jain SK, Hapke HJ. 1995. Deposition kinetics, metabolism and urinary excretion of sulfathiazole following oral administration in sheep. *Dtsch Tierarztl Wochenshr* 102(10) : 394~395.
4. Kawalek JC, Fetterer RH. 1990. Effect of *Haemochus contortus* infection on the clearance of antipyrine, sulfobromophthalein, chloramphenicol, and sulfathiazole in lambs. *Am J Vet Res* 51(12) : 2044~2049.
5. Bevill RF, Koritz GD, Dittert LW, et al. 1977. Disposition of sulfonamides in food-producing animals V: Disposition of sulfathiazole in tissue, urine, and plasma of sheep following intravenous administration. *J Pharm Sci* 66(9) : 1297~1300.
6. Koritz GD, Bevill RF, Bourne DW, et al. 1978. Disposition of sulfonamides in food-producing animals : pharmacokinetics of sulfathiazole in swine. *Am J Vet Res* 39(3) : 481~484.
7. Koritz GD, Bourne DW, Dittert LW, et al. 1977. Disposition of sulfonamides in food-producing animals: pharmacokinetics of sulfathiazole in sheep. *Am J Vet Res* 38(7) : 979~982.

8. 백미순, 이영철, 이해영 등. 1998. 절박도축우의 항생제 및 설파제 잔류조사. *한가위지* 21(1) : 13~20.
9. Schwartz DP. 1985. Quantitative colorimetric method for sulfamethazine in swine feeds. *JAOAC* 68(2) : 214~217.
10. USDA-FSIS. 1987. Swine urine screen sulfa-on-site test kit, the scientific basis on SOS. *Environmental Diagnostics*. Inc 4.
11. Phillips WF, Trafton JE. 1975. A screening method for sulfonamide extracted from animal tissue. *JAOAC* 58(1) : 44~47.
12. Bevil RF, Swine KM, Luther HIG, et al. 1978. Determination of sulfonamide in swine plasma. *J Agr Food Chem* 26 : 1201~1203.
13. Flecker JR, Lovett I.J. 1985. Enzyme immunoassay for screening sulfamethazine residues in swine blood. *JAOAC* 68 : 172~174.
14. Martlbaner E, Meier R, Usleber E, et al. 1992. Enzyme immunoassay for the detection of sulfamethazine, sulfadiazine, sulfamethoxypyridiazine and trimetoprim on milk. *Food Agr Immunol* 4 : 219~228.
15. Schenck FJ. 1992. Matrix solid-phase dispersion extraction and liquid chromatographic determination of nicarbazine in chicken tissue. *JAOAC Int* 75(4) : 659~662.
16. 박준조, 이규춘, 고흥범. 1994. 고속액체크로마토그래피에 의한 식육중 설파제 잔류량 분석에 관한 연구. *한국수의공중보건학회지* 18(4) : 317~326
17. 정경태, 조현호, 이강록 등. 1998. 마우스 근육내 설파제 잔류량 조사 및 동시분석과장 연구. *한가위지* 21(4) : 379~383.
18. Daun RJ. 1971. Simultaneous gas liquid chromatographic determination of four sulfonamide in feeds. *JAOAC* 54(6) : 1277~1282.
19. Simpson RM, Suhre FB, Shafer JW. 1985. Quantitive gas chromatographic-mass spectrometric assay of five sulfonamide residues in animal tissue. *JAOAC* 68(1) : 23~26.
20. 황래홍, 김영수, 윤은선 등. 1995. HPLC를 이용한 축산식품중 설폰아마이드제의 동시 분석법 연구. *한가위지* 19(1) : 13~28.
21. Long AR. 1990. Multiresidue method for determination of sulfonamides in pork tissue. *J Agric Food Chem* 38 : 423~426.
22. Schenck FJ. 1992. Matrix solid-phase dispersion extraction and liquid chromatographic determination of nicarbazine in chicken tissue. *JAOAC Int* 75(4) : 659~662.
23. 정희영. 1985. 항생제의 길잡이. *수문사* : 315~318.