

양식넙치(*Paralichthys olivaceus*)의 Enrofloxacin 휴약기간

김풍호* · 이희정 · 조미라 · 이태식 · 하진환¹
국립수산과학원 식품위생팀, ¹제주대학교 식품공학과

Withdrawal Time of Enrofloxacin in Oliver Flounder (*Paralichthys olivaceus*) after Oral Administration

Poong Ho KIM*, Hee Jung LEE, Mi Ra JO, Tae Seek LEE and Jin Hwan HA¹
Food Sanitation Research Team, National Fisheries Research and Development Institute,
Busan 619-902, Korea

¹Department of Food Science and Engineering, Cheju National University, Cheju 690-756, Korea

Enrofloxacin (ENRO) is one of the most commonly used fluoroquinolones for treating bacterial disease in olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) farming, but its withdrawal time for industrial-scale farming has not been well established. Withdrawal times of ENRO following oral administration were evaluated in olive flounder under field conditions. Fish were held in an inland fish tank and fed a commercial mediated diet containing 5 mg/kg of ENRO for 9 days. Seven fish per sampling point were examined during and after treatment. ENRO and its major metabolite, ciprofloxacin (CIP), were analyzed using high-performance liquid chromatography with a fluorescence detector. The concentration of ENRO and CIP in muscle increased during the medication period, and then decreased rapidly. The sum of ENRO and CIP concentration in olive flounder peaked on day 6, with a maximal concentration in muscle of 4.30 mg/kg. ENRO residues were eliminated rapidly; at 10 days post treatment, the level in muscle was 0.10 mg/kg, but it took about 50 days to be reduced to below 0.1 mg/kg. After 60 days, the residual concentration was below 0.1 mg/kg in all samples. The level of ENRO accumulation at the beginning of oral administration was variable, according to the farming conditions, but the overall exhaustion time was almost the same. We concluded that an adequate withdrawal period of enrofloxacin is 60 days in the case of oral administration.

Key words: Withdrawal time, Enrofloxacin, Oral administration, Olive flounder

서 론

양식 생산기술의 진보와 더불어 어류의 고밀도 사육이 가능하게 됨에 따라 발생하는 질병을 예방 또는 치료하기 위하여 여러 가지의 수산용 의약품이 이용되고 있다(Heo et al., 1992). 수산용의약품의 무분별한 사용은 식품위생 측면으로부터 어체내 잔류뿐만 아니라, 어병세균의 내성 증가로 약제의 효력 감소는 물론, 환경오염 그리고 어체의 잔류독성 물질에 의한 인체에의 영향 등 심각한 문제가 발생하고 있다(Heo and Ko, 1996).

Enrofloxacin 및 Ciprofloxacin은 Quinolone carboxyl acid의 유도체로서 넓은 항균범위를 가지는데 특히 대부분의 균종을 포함하여 그람음성의 간균 및 구균 등에 있어서 좋은 살균력을 가지기 때문에 현재 축산 및 어류의 세균성 질병의 예방 및 치료하는데 효과적인 항균제로 사용되어 왔지만(Xu et al., 2005; Austin et al., 1983; Rocca et al., 2004), 최근 10여년 동안 사용량이 증가하면서, 동물체내에 잔류하는 문제가 발생하게 되었다.

최근 들어 fluoroquinolone계 저항성 *Salmonella*속 균과

*Campylobacter*속 균이 검출되는 등 축산물 내 약물의 잔류로 인한 약제 내성이 문제가 되어 미국, 유럽, 일본 등에서 규제를 강화하고 있는 실정이다(Herikstad et al., 1997; Smith et al., 1999; Horie et al., 1993). EU에서는 danofloxacin, enrofloxacin, difloxacin, marbofloxacin 및 sarafloxacin 등의 fluoroquinolone 계열 항균제가 동물용으로 허가되어 있으나, 사람들이 과량 섭취하게 되면 위해를 받을 수 있기 때문에 특히 enrofloxacin 과 ciprofloxacin에 대해서는 어류 및 동물의 근육중의 최대 잔류허용량(MRL)을 100 µg/kg으로 설정되어 있다(EMEA, 2002).

최근 우리나라에서도 식품안전에 관심이 높아지면서 수산물 중의 최대허용잔류 기준치를 엔로플록사신 단독 또는 시프로플록사신과의 합한양으로 0.1 mg/kg으로 규정되어 있다. 그러나 아직까지 산업적으로 사용하는 플로르퀴놀론계 항균제의 양식어류에 대한 휴약기간 설정 연구가 전혀 이루어지지 않은 실정에 있다.

지금까지 구명되어 있는 일부 어류 항생제 휴약기간에 있어서도 어체의 혈액을 분석하여 약물동태학적 연구에 의한 휴약기간 구명을 수행하여 왔다(Kim et al., 2002; Lewbart, 1997; Bowser et al., 1992). 그러나 식품위생학적 측면에서 어체 근육 중에 잔류하는 항생제를 분석하는 것이 타당할 것으로 판단되

*Corresponding author: phkim@nfrdi.re.kr

있으며, 정확한 휴약기간을 위해서는 산업화 규모의 양식장에서 실제로 사용하는 항생제를 투여한 후 분석하여 설정하여야 산업적인 이용이 가능할 것으로 판단된다.

본 연구에서는 우리나라에서 가장 많이 양식되고 있는 넙치를 대상으로 fluoroquinolone 항균제 중에서 가장 문제가 되고 있는 동물용 enrofloxacin의 휴약기간을 구명하고자 하였다. 휴약기간은 산업적인 양식시설을 이용하여 양식 중인 넙치에 enrofloxacin을 첨가한 사료를 경구투여하고 넙치 근육에 축적 및 배출되는 잔류농도를 측정하여 식품 중 잔류허용기준치 이하로 감소하는데 소요되는 시간으로 계산하였다.

재료 및 방법

실험어

휴약기간 설정연구를 위한 2005년 5월부터 11월까지 2차로 구분하여 실시하였다. 1차 시험은 동절기 경과후 수온 상승기인 5월부터 9월초까지 국립수산물과학원 시험어장에서 실시하였으며, 2차 시험은 전남 해남군 사설 양식장에서 양식어류의 질병이 가장 많이 발생하고, 신진대사가 왕성한 8월부터 11월까지 하절기에 수행하였다. 시험어는 400 g 전후의 질병이 없는 넙치(*olive flounder, Paralichthys olivaceus*)를 약 200-400 마리씩 40톤형 콘크리트 수조에 수용하여 양식하였다.

항생제 투여

엔로플록사신은 동물용의약품으로 시판되고 있는 엔로플록사신 수용액(1 L 중 엔로플록사신 100 g 함유)을 시중 동물용의약품 판매소로부터 구입하여, 일일 섭취량이 어체중 kg 당 엔로플록사신이 5 mg이 되도록 습사료를 제조하여 매일 1회씩 9일 동안 경구 투여하였다.

시료 채취

엔로플록사신이 첨가된 사료를 경구투여 중에는 0, 3, 6, 9일 간격으로 시험어를 채취하였으며, 경구투여를 마친 후에는 일반 사료를 계속 투여하면서 3-10일 간격으로 100일 동안 지속적으로 매회 7마리씩 채취하였다. 채취한 시험어는 즉살 시킨 후 실험실로 운송하여 근육을 채취하고 즉시 분석하였다.

Fluoroquinolone계 항균제 추출

플로르퀴놀론계 항균제 추출은 Nagao et al. (1998)의 방법을 근거로 하여 다음과 같이 수정하였다. 어육 5 g을 취하여 phosphoric acid와 acetonitrile 혼합한 이동상 용액 40 mL를 가하여 호모게나이저(Polytron PT 3000, Swizwland)로 2분간 균질화시켰다. 이 균질액을 원심판으로 옮겨 80°C에서 수욕 중에서 10분간 중탕으로 가열하여 방냉한 후 5,000 rpm에서 10분간 원심분리(Supra 21K, Hanil, Korea)하였다. 상층액을 50 mL 분액여두로 옮겨 hexane 50 mL를 가하여 조용히 흔들어서 그 하층액(추출액)을 취하여 n-propanol 10 mL를 넣어 40°C에서 잔사만이 남을 때까지 감압농축(EYELA, model N-2NW, Japan)하였다. 이 건조물을 이동상 2.5 mL를 가하여

충분히 용해시킨 다음 0.2 μ m 여과지(PTFE, Millipore, USA)로 여과하였다.

Fluoroquinolone계 항균제 분석조건

어육중 엔로플록사신 및 시프로플록사신의 분석은 형광검출기가 장착된 HPLC (Shiseido nanospace, Japan)로 분석하였다. 이동상은 0.1 M phosphoric acid (pH 2.5)와 acetonitrile을 91:9의 비율로 혼합한 용액에 L당 5 mL의 THF (Tetrahydrofuran, Sigma, USA)를 첨가하였다. 분석조건은 C18 column (Shiseido UG 120, 250×4.6 mm i.d.) 칼럼과 형광검출기(Ex 280 nm, Em 450 nm)를 사용하였다. Column 온도는 30°C로 고정하였으며, 시료는 20 μ L를 주입하여 50분간 분석하였다.

본 연구에서 분석한 플로르퀴놀론계 항균제의 분석법은 엔로플록사신 및 시프로플록사신의 회수율은 99.3-103.5% 및 94.7-100.0%의 범위였으며, 검출한계는 0.001 mg/kg, 정량한계는 0.002 mg/kg으로 수산물을 분석하는데 아주 적합한 분석법이었다.

휴약기간 설정

수산물에 대한 엔로플록사신 및 시프로플록사신의 기준치가 마련되어 있지 않기 때문에 본 연구에서의 휴약기간은 수산물 중의 최대허용잔류 기준치(0.1 mg/kg)를 기준으로 산정하였으며, 전체 분석시료가 기준치를 초과하지 않는 기간으로 구명하였다. 또한 경구투여 및 휴약기간 동안의 근육 중 잔류량의 평균간 유의성($p < 0.05$)검정과 수온이 투약 및 휴약기간에 미치는 영향 등을 SAS 프로그램으로 분산분석표(analysis of variance table: ANOVA table)를 작성하여 Duncan의 다중범위 검정(Duncan's multiple range test)으로 $p < 0.05$ 에서 결과간의 유의성을 검정하였으며, 휴약기간 동안의 어체내 항균제의 잔류량 감소곡선을 회귀방정식을 이용하여 확인하였다.

결과 및 고찰

양식넙치 중의 엔로플록사신 축적 및 배출

어류는 변온 동물이기 때문에 어류에 투여된 의약품의 잔류농도 및 기간은 수온의 영향을 쉽게 받는다. 따라서 수온의 변화가 어체 내에서 약물의 흡수와 배설에 미치는 영향에 대한 연구결과는 약물의 임상적용에도 중요한 정보를 제공할 뿐만 아니라 양식어류의 약제 잔류를 방지하기 위한 휴약기간 설정의 기초자료로 활용될 수 있다(Herman et al., 1969). 그러나 대부분의 현실에서는 어병에 대해서 수온의 영향을 고려하지 않고 일정량의 투약이 행해지고 있는 실정이다. 본 연구에서는 산업 현장에서 적용 가능한 휴약기간을 설정하기 위하여 수온 상승기(1차 실험)와 하절기(2차 실험)에 각각 수행하였다. 엔로플록사신은 무지개송어, 연어, 넙치, 잉어, 틸라피아 참돔 및 뱀장어의 에드워드병, 연쇄구균증 및 비브리오팀의 세균성 질병치료에 효과가 있으며, 어체중 1톤당 엔로플록사신으로서 5 g을 1일 1회씩 5-10일간 경구투여하고, 휴약기

간은 무지개송어, 연어, 넙치에서 20일을 권고하고 있다 (KAHPA, 2001). 또한 수산물에 잔류하는 약품을 평가할 때는 생물활성을 가지는 대사물이 존재할 경우 그 대사물도 포함해서 평가하는 것이 적합하기 때문에 양식 넙치에 투여한 엔로플록사신에 있어서도 대사과정에서 생성되는 시프로플록사신의 잔류량도 합하여 휴약기간을 설정하였다.

엔로플록사신의 휴약기간 구명을 위한 1차 시험은 전남 여수시에 위치한 국립수산물과학원 시험어장에서 5월부터 9월 초까지 수온 상승기에 수행하였다. 시험어는 여수지역 육상양식장에서 질병이 없는 건강한 넙치를 200마리를 구입하여 1개월간 순치시킨 후 시험에 사용하였다. 시험기간 동안 사용한 시료어는 평균체중 458.4 ± 77.4 g, 평균체장 34.6 ± 2.1 cm 이었으며, 양식 기간 중 수온은 $16.4\text{--}23.8^\circ\text{C}$ 로 양식 중에 수온이 지속적으로 상승하는 시기였으며, 경구투여부터 휴약 100일까지 109일간 수행하였다. 경구투여에 따라 넙치 근육내 엔로플록사신과 시프로플록사신의 축적량이 증가하여 투약 9일에 최대 2.3 mg/kg까지 축적되었으며, 투약종료 3일까지 0.79 ± 0.69 mg/kg를 유지하였으나, 휴약 10일 후에는 0.09 ± 0.12 mg/kg 정도까지 급속하게 감소하는 경향을 나타내었다. 이후 어채내의 엔로플록사신 및 시프로플록사신의 잔류량은

아주 완만하게 감소하여 휴약 50일 이후에도 0.1 mg/kg 이하로 감소하지 않은 개체가 확인되었지만, 휴약 60일 이후에 전체 시료에서 0.1 mg/kg을 초과하여 검출된 시료는 없었다. 그러나 휴약 100일 후에도 완전히 소멸되지 않고 0.01 mg/kg 정도의 극미량의 엔로플록사신이 검출되는 시료가 확인되었다 (Table 1).

엔로플록사신의 휴약기간 구명을 위한 2차 시험은 전남 해남군의 사설 넙치양식장에서 어류의 신진대사가 왕성한 하절기인 8월부터 11월까지 수행하였으며, 그 결과를 Fig 1.에 나타내었고, 경구투여 종료 10일 이후의 어체 내 잔류량을 확대하여 표시하였다. 시험어는 본 양식어장에서 질병 이력이 없는 양식 넙치를 선정하여 순치 없이 바로 시험에 사용하였다. 시험기간 동안 사용한 시료어는 체중 440.0 ± 84.7 g, 체장 32.6 ± 1.9 cm이었으며, 양식 기간 중 수온은 $20.7\text{--}25.0^\circ\text{C}$ 였으며, 경구투여부터 휴약 100일까지 109일간 수행하였다.

1차 실험과는 달리 하절기에 수행한 2차 시험에서는 경구투여에 따라 엔로플록사신 및 시프로플록사신의 축적 농도가 투약 6일째에는 최대농도가 4.30 mg/kg로 1차 시험에 비하여 2배 정도 높은 잔류량을 나타내었고, 투약 9일차에 3.96 mg/kg으로 잔류량이 경구투여 중에도 감소하는 경향을 나타내었다.

Table 1. Enrofloxacin and its metabolite, ciprofloxacin depletion in muscle from oliver flounder (*Paralichthys olivaceus*)

day	1st exam. concentration (mg/kg)			2nd exam. concentration (mg/kg)		
	ENRO	CIP	ENRO + CIP	ENRO	CIP	ENRO + CIP
Before feeding	ND*	ND	ND ^{c**}	ND	ND	ND ^b
Feeding 3-d	ND-1.42 (0.003) ^{***}	ND-0.13 (0.00)	0.23 ± 0.58^{bc}	0.01-2.96 (1.50)	ND-0.21 (0.15)	1.45 ± 1.19^a
Feeding 6-d	0.01-1.64 (1.43)	ND-0.42 (0.15)	1.22 ± 0.89^a	0.07-4.22 (2.93)	ND-0.33 (0.29)	2.67 ± 1.40^a
Feeding 9-d	0.01-1.64 (0.25)	ND-0.69 (0.03)	0.99 ± 1.12^{ab}	0.09-3.68 (1.71)	ND-0.30 (0.18)	2.07 ± 1.53^a
Depletion 3-d	0.02-1.25 (0.35)	ND-0.61 (0.06)	0.79 ± 0.69^{ab}	ND-1.98 (1.31)	ND-0.30 (0.21)	2.07 ± 1.53^a
Depletion 6-d	0.01-0.79 (0.52)	ND-0.23 (0.116)	0.45 ± 0.43^{bc}	0.14-0.28 (0.24)	0.02-0.05 (0.04)	1.36 ± 0.97^b
Depletion 10-d	0.00-0.28 (0.03)	ND-0.04 (0.01)	0.09 ± 0.12^c	0.00-0.24 (0.16)	ND-0.02 (0.02)	0.26 ± 0.06^c
Depletion 15-d	ND-0.51 (0.08)	ND-0.06 (0.01)	0.19 ± 0.22^c	0.00-0.11 (0.08)	ND-0.01 (0.01)	0.14 ± 0.10^c
Depletion 20-d	0.01-0.11 (0.01)	ND-0.01 (0.00)	0.05 ± 0.05^c	0.08-0.14 (0.103)	ND-0.01 (0.00)	0.06 ± 0.05^c
Depletion 25-d	ND-0.12 (0.07)	ND-0.01 (0.00)	0.06 ± 0.05^c	0.05-0.08 (0.06)	ND	0.04 ± 0.05^c
Depletion 30-d	0.02-0.12 (0.09)	ND	0.08 ± 0.04^c	0.02-0.06 (0.05)	ND	0.11 ± 0.02^c
Depletion 40-d	0.03-0.20 (0.17)	0.02-0.05 (0.02)	0.17 ± 0.06^c	0.02-0.05 (0.03)	ND	0.06 ± 0.01^c
Depletion 50-d	0.01-0.10 (0.07)	ND	0.05 ± 0.04^c	0.01-0.03 (0.02)	ND	0.05 ± 0.01^c
Depletion 60-d	0.01-0.10 (0.06)	ND	0.06 ± 0.04^c	ND-0.02 (0.01)	ND	0.03 ± 0.01^c
Depletion 80-d	0.02-0.04 (0.03)	ND	0.03 ± 0.01^c	ND-0.03 (0.01)	ND	0.02 ± 0.01^c
Depletion 100-d	ND-0.03 (0.01)	ND	0.01 ± 0.01^c	ND-0.01 (0.00)	ND	0.01 ± 0.01^c

*Not detected, **Correlation is significance at the 0.05 level, ***Median of detection concentration.

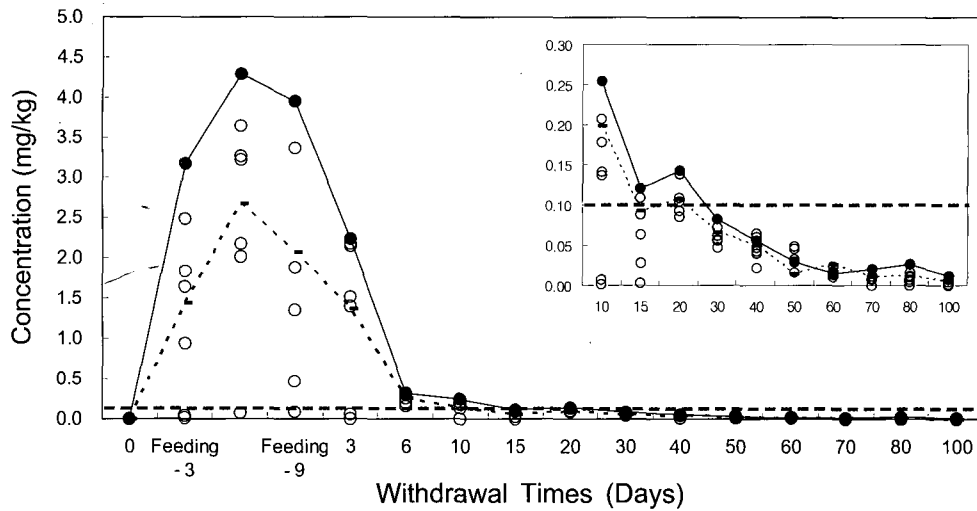


Fig. 1. Withdrawal time of the sum of the enrofloxacin and ciprofloxacin from muscle of olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) treated with enrofloxacin.

이는 수온이 낮은 봄철에 비하여 수온이 높은 하절기에 어류의 신진대사가 왕성함에 따라 먹이 및 항균제의 섭취량이 많아져 체내 축적량이 증가하는 것으로 추정되었다. 한편, 경구투여 이후의 어체내에서의 항균제의 감소 속도는 1차 실험과 유사한 감소 경향을 나타내어 어체내 최대 축적량에 관계없이 감소하는 속도는 비슷한 것으로 확인되었다. 경구투여 후 10일후까지 급격하게 감소하여 휴약 20일 이후에 0.06±0.05 mg/kg의 잔류량을 나타내었다. 어류 잔류허용기준치 0.1 mg/kg 이하로 감소는 시기는 30일 이후였으나, 휴약 80일이 경과 후에도 0.02±0.01 mg/kg의 잔류량을 나타내어 1차 시험과 마찬가지로 엔로플록사신은 완전히 소멸되지 않는 것으로 나타났다(Table 1). Tyrepenou et al. (2003)은 참돔에게 온도에 따라 sarafloxacin을 경구투여 하였을 때 25℃에서 경구투여한 경우가 18℃ 보다 높은 축적량을 나타내었으나, 배출되는 속도는 비슷하였다고 보고한바 있으며, Lucchetti (2004) 등은 무지개 송어에 엔로플록사신을 경구 투여하였을 때 60일 정도 지난 후에 근육중의 엔로플록사신 잔류량이 0.1 mg/kg 이하로 감소하는 결과를 보고하여 본 연구와 비슷한 경향을 나타내었다.

따라서 본 연구에 있어서 엔로플록사신을 넙치 어체중 kg당 5 mg을 경구투여 하였을 때 전체 시료에서 0.1 mg/kg을 초과하는 시료가 전혀 검출되지 않는 식품위생 안전에 문제가 없는 60일이 가장 적절한 휴약기간이라고 판단된다.

휴약기간의 계산

적절한 휴약기간을 설정하기 위하여 넙치 근육 내의 엔로플록사신 및 시프로플록사신의 잔류량에 대한 평균간 유의성 (p<0.05)을 검정하여 평가한 휴약기간의 적합성을 확인하였다(Table 1).

1, 2차 실험에 의하여 엔로플록사신 및 시프로플록사신의 넙치 근육내 잔류량 차이를 살펴보면, 투약기간에 따른 평균

제의 잔류량은 투약 6일째가 넙치 근육 중에 가장 높게 나타났으며(p<0.05), 2차 조사가 1차 조사보다 높은 잔류량은 나타내었다(p<0.05). 이것은 일차적으로 수온에 의한 넙치의 먹이 섭취율과 개체간의 차이로 인한 것으로 판단된다. 또한 수온이 낮은 1차 실험에서보다 수온이 높은 2차 시험에서 어체내 축적이 2배 정도 높은 값을 나타내었다. 그러나 경구투여 종료 후에 근육중의 항균제 잔류량을 휴약기간과 온도별에 따른 차이를 살펴보면, 휴약기간에 따른 차이는 있으나(p<0.05) 1차, 2차에 따른 유의적인 차이는 나타나지 않는 것으로 나타났다(p>0.05). 엔로플록사신을 경구투여하는 경우 수온에 따라 근육에 축적되는 경향은 다소 차이가 나지만, 배출되는 속도에는 거의 차이가 없었다. 즉, 넙치의 섭이가 활발히 일어나는 고수온에서 투약으로 인한 항균제 잔류량은 높았으나, 경구투여 중 항균제 잔류량의 차이와는 달리 휴약기간 동안은 6일 이후부터 근육 중의 항생제 잔류량은 유의적인 차이를 나타내지 않았다.

1, 2차 시험에서 경구투여를 종료한 후, 넙치 근육 중 엔로플록사신 및 시프로플록사신의 근육 중 잔류량의 감소속도구하여 Fig. 2에 나타내었고, 이 그래프에 의한 엔로플록사신 및 시프로플록사신의 감소 방정식을 구할 수 있었다.

$$Y = 0.61 - 0.25 \times \ln|x - 0.93| \text{ (1st exam)}$$

$$Y = 0.83 - 0.38 \times \ln|x - 0.96| \text{ (2nd exam)}$$

이 방정식에 의하면 1, 2차 실험의 엔로플록사신 및 시프로플록사신의 잔류량이 0.1 mg/kg으로 감소되는 시기는 각각 휴약 30.3일, 30.0일로 두 실험구간에서는 큰 차이가 없는 것으로 확인되었다. 앞서 밝힌 바와 같이 체내에 축적된 항균제의 농도에 관계없이 배출되는 속도는 거의 비슷한 것으로 확인되었다. 그러나 개체에 따라서는 휴약 50일 이후에도 0.1 mg/kg 이상 나타나 방정식에 의한 휴약기간과는 다소 차이가 있는

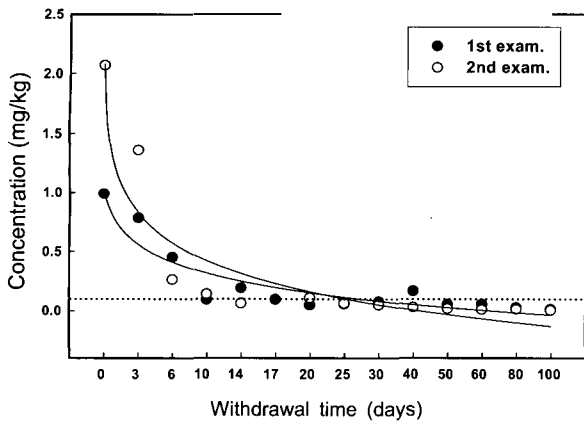


Fig. 2. Concentration-time curve of the sum of the enrofloxacin and its metabolite, ciprofloxacin, in muscle from olver flounder (*Paralichthys olivaceus*) after oral administration.

것으로 나타났다. 따라서 이 방정식에 의하여 계산된 식품 잔류허용기준치 이하로 감소하는 기간에 2배에 해당하는 기간을 적정 휴약기간으로 산정하는 것이 식품안전을 고려한 적절한 휴약기간이라고 판단된다.

본 연구에서와 같이 산업적인 규모의 양식어장을 대상으로 항균제를 투여하는 경우에 있어서의 엔로플록사신의 적정 휴약기간은 식품위생안전을 고려할 때 60일이 적절한 것으로 판단된다. 그러나 넙치 양식 중에 사용하는 엔로플록사신은 100일 이상 지난 후에도 어체내에 완전히 배출되지 않고 잔류하는 것이 확인되어, 엔로플록사신은 검출되어서는 안되는 항생물질로 규정하고 있는 일본 수출용 넙치는 양식 과정 중에 엔로플록사신을 사용하지 않는 것이 바람직한 것으로 생각된다.

사 사

본 연구는 국립수산물과학원 이화학적 위해관리연구의 연구비지원에 의해 수행되었습니다(RP-2006-FS-002).

참 고 문 헌

Austin, B., J. Rayment and D.J. Aldermann. 1983. Control of furunculosis by oxonolic acid. *Aquaculture*, 31, 101-108.

Bowser, P.R., G.A. Wooster and J. Leger. 1992. Pharmacokinetics of enrofloxacin in fingerling rainbow trout. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 15, 62-71

EMA(European Medicines Agency). 2002. The European agency for the evaluation of medicinal products veterinary medicines and inspections, Committee for veterinary medical products, Enrofloxacin, Summary report (5). EMEA/MRL/820/02-FINAL. London, UK.

Lewbart, G., S. Vaden, J. Deen, C. Manaugh, D. Whitt, A. Doi, T. Smith and K. Flammer. 1997. Pharmacokinetics of enrofloxacin in red pacu (*Colossoma brachypomum*) after intramuscular, oral and bath administration. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 20, 124-128.

Lucchetti, D., L. Fabrizi, E. Guandalini, E. Podesta, L. Marvasi, A. Zaghini and E. Coni. 2004. Long depletion time of enrofloxacin in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Antimicrob. Agent Chemother.*, 48, 3912-3917.

Heo, G.J., K.S. Shin and M.H. Lee. 1992. Diseases of aquaculture animals and prevention of drug residues, *Kor. J. Food Hyg.*, 7, S7-S19.

Heo, G.J. and Y.M. Ko. 1996. A study on efficacy RU (*Rhizopus*) in cultured fish *Cyprinus carpio*, *Oncorhynchus mykiss* and *Paralichthys olivaceus*. *Kor. J. Vet. Publ. Hith.*, 20, 113-119.

Herman, R.L., D. Collis and D.L. Bullock. 1969. Oxytetracycline residues in different tissues of trout. *Technical Papers of the Bureau of Sport Fisheries and Wildlife*, 37, 25-29.

Herikstad, H., P. Hayers, M. Mokhtar, M.L. Fracaro, E.J. Threlfall and F.J. Angulo. 1997. Emerging quinolone-resistant *Salmonella* in the USA. *Emerg. Infect. Dis.*, 3, 371-372.

Horie, M., K. Saito, N. Nose and H. Nakazawa. 1993. Determination of enrofloxacin in meat and fish by high performance liquid chromatography. *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 34, 289-293.

KAPHA (Korea Animal Health Products Association). 2001. The Guidebook of Veterinary Antibiotics, KyungSung Munhwa, GyeongGi-Do, 655-732.

Kim, J.W., S.H. Jung, J.S. Lee, D.L. Choi and M.R. Jo. 2002. Effects of temperature on the pharmacokinetics of norfloxacin in carp (*Cyprinus carpio*) and eel (*Anguilla japonica*). *J. Fish Pathol.*, 15, 49-52.

Nagao, M., T. Tsukagara, S. Jaroenpo and C. Ardsongneam. 1998. A simple analytical method for residual new quinolones in meats by HPLC. *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 39, 229-332.

Rocca, D.G., A.D. Salvo, J. Malvisi and M. Sello. 2004. The disposition of enrofloxacin in seabream (*Sparus aurata* L.) after single intravenous injection of from medicated feed administration. *Aquaculture*, 232, 53-62.

Smith, K.E., J.M. Besser, C.W. Hedberg, F.T. Leano, J.B. Bender, J.H. Wicklund, B.P. Johnson, K.A. Moore and M.T. Osterholm. 2003. Quinolone-resistant *Cam-*

- pylobacter jejuni* infections in Minnesota. New Engl. J. Med., 340, 1525-1532.
- Tyrpenou, A.E., E.G. Iossifidou, I.E. Psomas and D.D. Fotis. 2003. Tissue distribution and depletion of sarafloxacin hydrochloride after in feed administration in gilthead seabream (*Sparus aurata* L.). Aquaculture, 215. 219-300.
- Xu, W., X. Zhu, X. Wang, L. Deng and G. Zhang. 2006. Residues of enrofloxacin, furazolidone and their metabolites in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). Aquaculture, 254, 1-8.
-
- 2006년 2월 28일 접수
2006년 4월 20일 수리