

Ampicillin의 경구투여에 따른 양식 어류(넙치, 조피볼락, 참돔)의 근육조직내 잔류량의 변화

조윤희* · 정원철 · 신용운 · 김경원 · 하지영 · 허성혁 · 김의경 · 정희식** ·

강석중*** · 최유정**** · 김 석 · 이후장¹

경상대학교 수의과대학 동물의학연구소

*전북대학교 수의과대학, **경상남도 축산과

경상대학교 해양생물이용학부, *경상남도 축산진흥연구소

Muscle tissue Distribution Level of Ampicillin in Olive flounder(*Paralichthys olivaceus*), Rockfish(*Sebastes schlegelii*), and Red sea bream(*Pagrus major*) following oral administration

Yoon-hee Cho*, Won-chul Jung, Yong-woon Shin, Kyoung-won Kim, Ji-young Ha, Sung-hyek Heo, Eui-gyung Kim, Hee-sik Chung**, Seok-joong Kang***, Yu-jeong Choi****, Suk Kim and Hu-jang Lee¹

Institute of Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Chinju 660-701, Korea

*College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Jeonju 561-756, Korea

**Livestock Division, Gyeongnam Provincial Government, Changwon 641-702, Korea

***Division of Marine Bioscience, Gyeongsang National University, Tongyeong 650-160, Korea

****Gyeongsangnam-do Livestock Promotion Institute, Chinju 660-985, Korea

(게재승인: 2006년 6월 14일)

Abstract : The residue depletion of ampicillin was investigated in the olive flounder (*Paralichthys olivaceus*), rockfish (*Sebastes schlegelii*), and red sea bream (*Pagrus major*) after 5 days treatment with medicated feed at a dose of 100 mg/kg bw/day. Fishes were sampled for muscle on 1st, 2nd, 3rd, and 4th day after treatment. Ampicillin concentrations were determined by high performance liquid chromatography after SPE column extraction. The recovery rates of ampicillin in muscle samples ranged 94-98% and 83-88% for the concentration of 0.05 mg/kg and 0.1 mg/kg, respectively. Ampicillin concentrations detected on 1st day after treatment were 0.143, 0.138, and 0.187 mg/kg in the muscle of olive flounder, rockfish, and red sea bream, respectively. After a withdrawal of 3 days, muscle concentrations were 0.016, 0.012, and 0.021 mg/kg in the olive flounder, rockfish, and red sea bream, respectively. Ampicillin was not detectable in muscle samples on 4 days following withdrawal of the medicated feed. From results of the present study, a withdrawal period of ampicillin is proposed on 5 days after 5 days treatment with medicated feed at a dose of 100 mg/kg bw/day to avoid the presence of excessive residues of the edible muscles of olive flounder, rockfish, and red sea bream.

Key words : Ampicillin, HPLC, Olive flounder, Rockfish, Red sea bream.

서 론

최근, 산업의 급속한 발달과 더불어 식생활 pattern이 변화하면서, 육류에 대한 소비보다는 수산식품 및 활어에 대한 소비가 급증하고 있다. 2004년 우리나라에 수입된 수산물은 1999년을 기준으로 약 2배 정도가 증가하였으며, 이 중 활어의 수입은 지난 5년 전과 비교하여 약 2.5배(6만 4천 톤)

증가한 것으로 나타났다(30). 이와 같이 수산식품에 대한 소비의 증가와 더불어, 보다 위생적이고 안전한 식품의 공급에 대한 국민적 요구도 증가하고 있는 실정이다.

국내산 및 수입산 활어에 있어서 항생제 및 오염물질의 검출로 인해 수산식품에 대한 안전성에 대한 의문이 제기되고 있다. 1999년 일본에 수출한 양식넙치의 oxytetracycline (OTC) 잔류로 인한 전량반품, 중국산 수입 활잉어에서 OTC 과량검출로 전량 반송, 제주산 병든 활넙치에서 과량의 OTC 검출, 중국산 수입 어류 및 국내산 일부 양식 어류로부터 발암성 물질인 말라카이트그린의 검출, 그리고 백화점 등에서

¹Corresponding author.

E-mail : hujang@gsnu.ac.kr

판매되는 축·수산식품 중에서 항생제 내성 식중독균의 검출(21) 등으로 인해 항생물질을 포함한 오염물질 등의 양식어류내 잔류로 축·수산식품에 대한 안전성 문제가 심각한 수준에 도달해 있다.

대부분의 선진 외국에서는 축·수산식품에 대하여, 사용하는 동물용 의약품에 대한 안전휴약기간과 잔류허용기준을 설정하고 운영하고 있으며, 우리나라에서는 1991년부터 국가잔류검사프로그램을 수립하여, 위해 잔류물질 검사를 실시하고 있다. 어류에 있어서는, 그 동안 항생물질 잔류검사를 OTC에 대해서만 실시하였으나, 2004년 10월 이후부터는 spiramycin, oxolinic acid, chloramphenicol 등에 대하여 잔류허용기준을 설정하여 잔류검사를 실시하고 있다(18). 그러나 급증하고 있는 시료량에 비하여 인력 및 장비 등의 부족으로 인해 완전한 검사가 이루어지고 있지 못한 실정이다.

현재, 우리나라에서는 약 30여종의 항생·항균 물질이 수산양식용으로 시판되고 있으며, 매년 사용량이 증가하고 있는 추세이다(19).

Ampicillin은 6-aminopenicillanic acid(6-AP-A)을 갖은 β -lactam계 항생물질로서, 가축의 질병치료, 성장촉진을 위한 사료첨가제 그리고 양식어류의 유행질증, 비브리오증, 연쇄상구균증 및 에드워드병 등의 예방 및 치료에 광범위하게 사용되고 있다(6,23).

한편, 수산용 항생물질은 양식과정에서 어류 질병의 예방 또는 치료 등을 목적으로 광범위하게 사용됨으로서, 오·남용으로 인한 약물의 어체내 잔류, 내성균의 증가, 수주 동물의 생리적 부조화 등의 부작용을 초래하고 있다(26).

2002년 6월부터 2003년 5월에 걸쳐서, 한국소비자보호원이 서울과 수도권 지역의 백화점, 할인점, 재래시장에서 판매되는 육류, 어류, 야채류, 가공식품 212종을 대상으로 세균 검출 여부와 검출된 균의 항생제 내성을 조사한 결과, 양식넙치에서는, 검출된 대장균군의 59.5%가 ampicillin에 대하여 그리고 26.1%가 tetracycline에 대하여 내성을 보인 것으로 보고하였으며, 검출된 황색포도상구균의 경우, ampicillin에 대하여 67.5% 그리고 tetracycline에 대하여 46.8%의 내성을 보였다. 또한, 검출된 비브리오균의 경우, ampicillin에 대하여 96.8%, carbenicillin에 대하여 96.8%, cephalothin에 대하여 96.8%, tetracycline에 대하여 77.4%, 그리고 ciprofloxacin에 대하여 74.2%의 내성을 보였다. 특히, 양식넙치에서 검출된 비브리오균의 경우, 네가지 이상의 항생제에 내성을 갖는 다제내성율이 71.4%를 보여 항생제 사용에 따른 내성균의 출현이 가속화 되고 있음을 보여주고 있다(27).

최근, 어류에 사용하는 기존 항생제의 잔류에 대한 많은 연구가 진행되어왔다. 어류에 사용되는 항생·항균물질의 어류질병에 대한 치료효과(4,5,8,25,28), 질병에 대한 감수성(1, 9,20,29), 그리고 항생·항균물질에 대한 내성(3,11,14,22,24) 등에 대한 많은 연구가 진행되어 왔으나, 어류에 있어서 ampicillin에 대한 잔류연구는 거의 없는 실정이며, Tomoko 등(15)에 의한 방어에 있어서 HPLC를 이용한 ampicillin에 대한 잔류 분석에 관한 연구가 있을 뿐이다.

따라서, 어류 양식에 있어서 항생제의 사용이 증가하므로서 어체 내 잔류 및 내성균의 출현에 따른 국민보건 상 안전성 확보가 시급한 실정인 만큼, 양식어류에 사용되고 있는 항생제에 대한 어체내의 약물의 분포 및 잔류에 대한 연구가 절실히 요구되고 있다.

본 연구에서는 어류에 있어서 G(+)-균과 G(-)-균의 예방 및 치료에 광범위하게 사용되고 있는 ampicillin을 사료에 혼합하여 양식어류(넙치, 조피볼락, 참돔)에 경구 투여하여 설정된 안전휴약기간(7일) 동안 이들 약제의 근육조직 내 잔류분포를 조사함으로써, 약제의 효율적인 사용을 통한 어체내 잔류 및 내성균의 출현을 방지하는 데, 기초자료를 제공할 목적으로 수행하였다.

재료 및 방법

시 약

본 연구에서 사용된 ampicillin의 표준품은 Sigma Chem. Co. (St. Louis, MO, U.S.A)에서 구입하여 사용하였으며, sodium tungstate American elements(U.S.A)에서 구입하여 사용하였다. 기타의 시약은 분석용으로 구입하여 실험에 사용하였으며, 시료 중의 항생제 추출에 사용된 용액은 다음과 같다.

① 유도체화 시약 I - benzoic anhydride 2.26 g을 50 ml용량플라스크에 취하고 증류수로 녹여 표시선까지 채운다.

② 유도체화 시약 II - 50 ml 용량플라스크에 1,2,4-triazole 6.905 g을 취하여 증류수 30 ml를 가하여 녹이고, 여기에 26 mM HgCl₂ 5 ml를 가하여 섞은 후 5 M NaOH로 pH 9.0±0.05로 조정하고 표시선까지 증류수로 채운다.

약물투여 및 시료의 채취

공시어는 경상남도 통영 소재 양어장에서 육성 중인 평균 체중 350±30 g의 넙치(*P. olivaceus*), 450±45 g의 조피볼락(*S. schlegelii*), 430±55 g의 참돔(*P. major*)을 분양 받아 25°C로 조절된 순환여과식 수조에 수용하여, 절식하면서 15일간 순치시킨 후 실험에 사용하였다.

Ampicillin (100 g/kg, 삼우암피실린산, 삼우메디안, 서울, 안전휴약기간 7일)을 어체중 kg당 100 mg을 사료에 혼합하여 5일 동안 넙치, 조피볼락, 그리고 참돔 각각 25마리씩에 투여하였다. 약제 투여 후 공시어는 25°C 순환여과식 수조(용량: 1,000 L)에 약제별로 수용하였으며, 수조의 물은 미리 25°C로 조절된 여과된 해수로 매일 전부 또는 절반씩 교환하여 주었다.

시료채취는 약제 투여 종료 후 1, 2, 3, 4 그리고 5일에 각각 어종 및 투여 약제군에 대하여 5마리씩 5회에 걸쳐서 시행하였다. 공시어는 마취시킨 후, 해부하여 근육 조직을 적출하였다.

조직내 약제의 잔류분석

이동상 용액의 조제. 0.01 M sodium phosphate buffer(1 L 중, Na₂HPO₄ dibasic 4.969 g, NaH₂PO₄·H₂O 8.969 g,

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 3.894 g)과 acetonitrile 용액을 8:2 (pH 4.5)의 비율로 혼합한 후, 0.2 μm membrane filter (Millipore, U.S.A.)로 정제하여 이동상으로 하였다.

HPLC의 분석조건. 본 실험에서는 UV-visible detector가 장착된 HPLC system (HP1100 Series; Hewlett-Packard)을 이용하였다. 분석 column으로는 Novapak C18 (3.9 \times 150 mm, 4 μm , Waters Co., U.S.A)을 사용하였다.

시료 및 표준용액에서 ampicillin의 분석을 위해, HPLC에 이동상 용매를 0.8 ml/min의 유속으로 흘리면서 자외선 파장을 325 nm로 설정하였으며, 주입량은 50 μl 로 하여 peak 면적값을 측정하였다.

표준 용액의 조제. 항생물질의 상용 표준품을 정확히 계량하여 0.1 M sodium phosphate buffer에 용해하여, 1 mg/ml의 표준원액을 조제하였다. 이 표준원액을 0.01 M sodium phosphate buffer로 적당히 희석해서 표준용액으로 하였다.

표준 곡선의 작성. ampicillin의 표준용액을 각각 0.05, 0.1, 0.5, 그리고 1.0 ppm의 농도로 하여 농도대 peak 면적비를 이용하여 표준곡선을 작성하였다.

회수율 조사. 시료에 대한 회수율은 근육 및 혈청 시료에 0.05와 0.1 ppm 농도로 spiking하여, 시료의 전처리 방법에 따라 추출 및 정제한 후, HPLC에 주입하여 표준용액과 머무름 시간을 비교하여 정성 확인한 후, 해당 peak의 면적값을 표준용액의 직선 회귀방정식에 대입하여 농도를 구한 후, 아래의 식에 의해 계산하였다.

$$\text{회수율}(\%) = \frac{\text{시료에서 회수된 TCs의 농도}}{\text{시료에 첨가된 TCs의 농도}} \times 100$$

시료의 전처리 및 분석. ampicillin의 추출은 채취한 근육 시료를 균질화 한 후 1.0 g을 50 mL 원심관에 취하여 0.01 M sodium phosphate buffer 5 ml를 가하여 교반기로 15분간 교반 한 후, 0.17 M H_2SO_4 1 ml과 5% sodium tungstate 1 ml를 가하여 교반한 후, 원심분리(3,000 \times g, 10 min)하여 상층액을 분리하였다. 상층액에 5 M NaOH를 가하여 pH 8.1-8.2로 조정하는 다음, whatman GF/B filter로 여과한다. 여과액에 다시 20% NaCl 2 ml를 가하여 혼합한 후, tC_{18} cartridge(500 mg, Waters)에 loading한 다음, 2% NaCl 3 ml과 증류수 3 ml로 연속하여 세정한 후, 5분간 실온에서 건조시킨 다음, 2 ml acetonitrile로 ampicillin을 용출시킨 후, 용출액을 질소농축기를 이용하여 농축시킨 후, 0.01 M sodium phosphate(pH 9.0) 0.5 ml를 용해시킨다. 여기에 유도체화 시약 I 75 μl 를 첨가하고 뚜껑을 닫은 후 30초간 혼합하여 실온에 10분간 정치한 후, 유도체화 시약 II 425 μl 를 첨가하여 30초간 혼합한 후, 65°C에서 30분간 반응시킨 다음, 잔물로 즉시 냉각시켜 0.22 μm syringe filter(Nalgene)로 여과한 후 HPLC로 측정하였다.

Ampicillin의 잔류량 분석은 Lambert 등(7)의 방법을 응용하여 분석하였다.

tC_{18} cartridge(Waters, USA)는 시료를 적용하기 전에

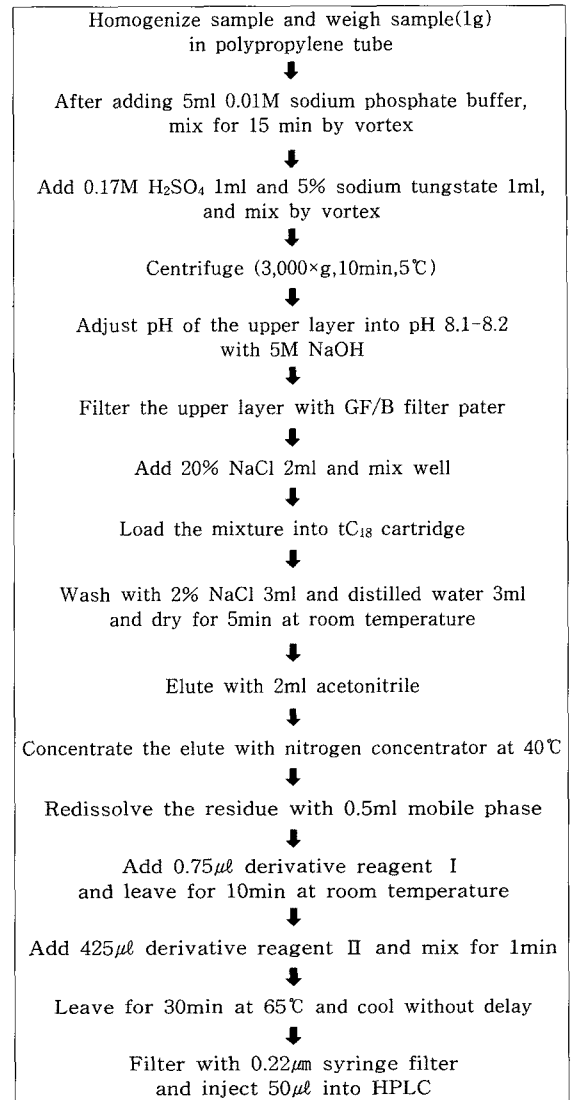


Fig 1. Summary of clean-up procedure of ampicillin for muscle of fish.

20 ml methanol, 20 ml 증류수 그리고 10 ml 2% NaCl을 순차적으로 0.5 ml/min의 속도로 흘려 cartridge를 전처리하여 활성화시킨 후 사용하였다. 시료의 전처리과정에 대한 요약은 Fig 1과 같다.

통계학적 분석

결과의 통계적 처리는 Sigma plot을 이용하여 student's t-test로 실시하였으며, $p < 0.05$ 일 때 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결과 및 고찰

표준곡선

Ampicillin의 표준용액을 각각 0.05, 0.1, 0.5, 그리고 1.0 mg/kg의 농도로 희석하여 HPLC로 분석한 다음 농도대에 따

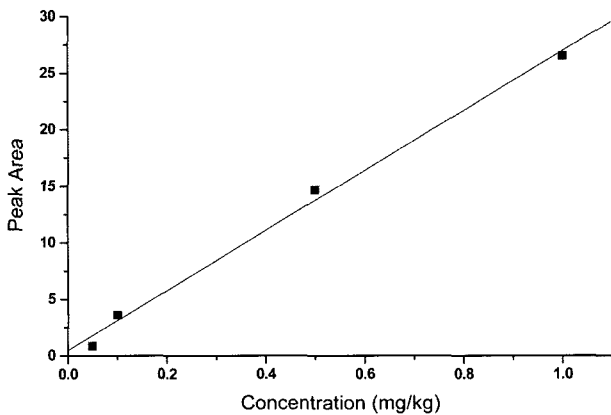


Fig 2. Standard calibration curve of ampicillin in the UV detection at 325 nm. HPLC condition; column, Novapak C18 (3.9×150 mm, 4 μm), mobile phase, 0.1 M phosphate buffer-acetonitrile(8:2), flow rate, 0.8ml/min, injection volume, 50 μl.

른 peak 면적비를 이용하여 표준곡선을 작성한 결과 ampicillin의 r^2 값은 0.997로 매우 양호한 직선성을 나타내었다(Fig 2).

회수율조사

Ampicillin의 표준용액을 넙치, 조피볼락, 참돔의 근육(1 g)에 각각 0.05와 0.1 ppm이 되도록 첨가하여 회수율을 구하였다(Table 1). 0.05 ppm의 농도에서의 회수율은, 모든 어류의 근육 시료에서 94% 이상의 회수율을 보였으며, 0.1 ppm의 농도에서는, 모든 근육시료에서 83% 이상의 회수율을 보여, 0.05 ppm의 경우 보다는 다소 낮은 회수율을 보였다. 어종간의 회수율에 있어서는, 넙치의 경우 모든 농도에서 다소 낮은

Table 1. Recoveries of ampicillin from fortified muscle tissue samples

Fishes	No. of Samples	Fortified concentration (mg/kg)	Recovery (%)	
			Range	Mean
<i>P. olivaceus</i>	3	0.05	94.5-102.1	98.2
		0.1	82.7-88.2	87.1
<i>S. schlegeli</i>	3	0.05	89.4-98.7	94.1
		0.1	79.8-89.4	83.8
<i>P. major</i>	3	0.05	91.4-100.2	95.2
		0.1	83.3-92.8	88.2

회수율을 보였으나, 통계적인 유의한 차이는 보이지 않았다.

Tomoko와 Masannobu(15)은 방어 근육에 ampicillin을 0.1, 0.5 ppm으로 spiking하여, 회수율을 조사하였던 바, 회수율이 각각 73%와 62%로 보고하였다. 메기 근육조직에 있어서, ampicillin의 회수율에 대한 다른 연구보고에 따르면, 근육조직에 ampicillin을 5, 10, 20 ppb로 spiking한 경우 회수율이 모두 85%이상을 보였다(10,13). Nagata 등(13)은 어류의 근육에 ampicillin을 0.1과 0.2 ppm으로 spiking하여 회수율을 조사한 결과, 각각 73.2, 61.5%로 보고하였다. 이는 본 연구에서 ampicillin을 0.05와 0.1 ppm으로 spiking한 회수율이 모든 어종에서 94% 이상의 결과와 비교할 때, 본 연구 결과에서 다소 높은 회수율을 보였다. Tomomi 등(16)은 ampicillin을 소와 돼지의 근육조직에 0.05와 0.1 ppm으로 spiking하여 회수율을 조사한 결과, 모든 근육조직에서 99% 이상을 보였으며, Wenhong 등(17)은 ampicillin을 메기의 근육조직에 5, 10, 20 ppb로 spiking하여 회수율을 조사한 결과 89.9-95.2%의 결과를 보여, 본 연구결과와 유사한 결과를 나타내었다.

위의 연구결과들에서, 회수율에 있어서 다소의 차이를 보이는 것은 축종과 어종 그리고 추출 방법에 따라 회수율이 편차를 보이는 것으로 사료된다.

조직내 잔류분석

넙치, 조피볼락 그리고 참돔의 혈액 및 근육 내 ampicillin의 잔류량은 HPLC 분석법을 이용하여 분석하였다. 분석한 결과, ampicillin의 잔류농도에 있어서, 투약 후 1일에 근육 농도에 있어서 참돔의 농도가 넙치나 조피볼락에 비하여 높은 농도를 나타내었으나, 통계적으로 유의성은 없었다. 투약 후, 모든 어류의 근육조직 내 농도가 점차적으로 감소하는 경향이 관찰되었으며, 투약 후 4일에는 모든 공시어의 근육에서의 ampicillin의 농도가 검출농도 이하(0.01 μg/g)로 관찰되었다(Table 2).

Eric 등(2)은 돼지에 ampicillin을 20 mg/kg body weight로 1회 근육주사하고 24시간 후, 도축하여 HPLC-UV 방법으로 근육 내 ampicillin 잔류량을 조사한 결과, 102 μg/kg의 농도를 나타내었다고 보고하였다. Mohammed(12)는 낙타, 염소 그리고 면양 등에 ampicillin을 4.166 mg/kg body weight로 정맥주사하여, 약동학적인 연구를 수행한 결과, 투약 24시간 후, 낙타의 혈액 중 ampicillin의 농도는 0.157 mg/kg이었으며, 염소와 양의 경우에는, 모두 0.01 mg/kg

Table 2. Concentration of ampicillin in muscle of fishes after administration of 100 mg/kg body weight in feed for 5 days

Tissue	No. of Samples	Residue concentration after treatment (μg/g)			
		1 day	2 day	3 day	4 day
<i>P. olivaceus</i>	5	0.143±0.038	0.052±0.022	0.016±0.006	ND
<i>S. schlegeli</i>	5	0.138±0.054	0.045±0.019	0.012±0.004	ND
<i>P. major</i>	5	0.187±0.042	0.063±0.028	0.021±0.007	ND

ND. Not detected

이하의 농도를 나타내었다. 본 연구에서, ampicillin을 100 mg/kg body weight로 사료와 혼합하여 5일간 낚치, 조피볼락 그리고 참돔에 경구 투여한 결과, 투약 24시간 후, 0.143-0.187 mg/kg의 농도를 보여, 위의 연구결과와 비교하여, 다소 높은 결과를 보였다. 그러나 투여용량, 투여경로, 축종 그리고 시료 등을 고려한다면, 본 연구의 결과와 유사한 것으로 사료된다.

본 연구를 통하여, 어류에 광범위하게 사용되고 있는 ampicillin을 사료에 혼합하여 양식어류(낚치, 조피볼락, 참돔)에 경구 투여하여 근육 조직 내 잔류분포를 조사함으로써, 향후, 양식어류에 사용되는 항생제들에 대해 조직 내 잔류분포 연구를 추동하고, 약제의 효율적인 사용을 통한 잔류 및 내성균의 출현을 방지하는 데, 기초자료로 활용될 것으로 기대한다.

감사의 글

이 논문은 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(R05-2004-000-10627-0).

참고 문헌

- Barnes AC, Lewin CS, Hastings TS and Amyes SG. In vitro susceptibility of the fish pathogen *Aeromonas salmonicida* to flumequine. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2634-2635.
- Eric V, Régine F, Dominique HP, Pierrick C, Nathalie C and Michel L. Stability of penicillin antibiotic residues in meat during storage: Ampicillin. *J Chromatogr A* 2000; 882: 135-143.
- Giraud E, Douet DG, Le Bris H, Bouju-Albert A, Donnay-Moreno C, Thorin C and Pouliquen HG. Survey of antibiotic resistance in an integrated marine aquaculture system under oxolinic acid treatment. *FEMS Microbiol Ecol* 2006; 55: 439-448.
- Ho SP, Hsu TY, Che MH and Wang WS. Antibacterial effect of chloramphenicol, thiamphenicol and florfenicol against aquatic animal bacteria. *J Vet Med Sci* 2000; 62: 479-485.
- Inglis V, Soliman MK, Higuera CI and Richards RH. Amoxycillin in the control of furunculosis in Atlantic salmon parr. *Vet Rec* 1992; 130: 45-48.
- Lambert HP and O'Grady FW. Antibiotic and chemotherapy. In: *Veterinary medicine*, 6th ed. New York: Churchill Livingstone. 1992: 130-139.
- Lambert KS, Lena KS, Tina E and Helga H. Simultaneous determination of seven penicillins in muscle, liver and kidney tissues from cattle and pigs by a multi-residue high-performance liquid chromatographic method. *J Chromatogr B* 1999; 734: 307-318.
- Lim JH, Hwang YH, Park BK and Yun HI. Combination effects of cephalexin and gentamicin on *Edwardsiella tarda* and *Streptococcus iniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 67-69.
- Liu PC, Lee KK and Chen SN. Susceptibility of different isolates of *Vibrio harveyi* to antibiotics. *Microbios* 1997; 91: 175-180.
- Luo W, Ang CY and Thompson HC. Rapid method for the determination of ampicillin residues in animal muscle tissues by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 694: 401-407.
- Mirand CD and Zemelman R. Antimicrobial multiresistance in bacteria isolated from freshwater Chilean salmon farms. *Sci Total Environ* 2002; 293: 207-218.
- Mohammed HAN. Comparative pharmacokinetic studies on ampicillin in camels, sheep and goats. *Pakistan J Biol Sci* 2003; 6: 1005-1008.
- Nagat T and Saeki M. Determination of ampicillin residues in fish tissues by liquid chromatography. *J AOAC* 1986; 69: 448-450.
- Ruiz J, Capitano L, Nunez L, Castro D, Sierra JM, Hatha M, Borrego JJ and Vila J. Mechanisms of resistance to ampicillin, chloramphenicol and quinolones in multiresistant *Salmonella typhimurium* strains isolated. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 699-702.
- Tomoko N and Masannobu S. Determination of ampicillin residues in fish tissues by liquid chromatography. *J AOAC* 1986; 69: 448-450.
- Tomomi G, Yuko I, Sadaji Y, Hiroshi M and Hisao O. High-throughput analysis of tetracycline and penicillin antibiotics in animal tissues using electrospray tandem mass spectrometry with selected reaction monitoring transition. *J Chromatogr A* 2005; 1100: 193-199.
- Wenhong L, Catharina YWA and Harold CT. Rapid method for the determination of ampicillin residues in animal muscle tissues by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B* 1999; 694: 401-407.
- 국립수의과학검역원. 식품 중 동물용의약품 잔류허용기준. 국립수의과학 검역원: 서울. 2005: 3-10.
- 국립수의과학검역원. 연도별(2001년~2004년) 항생제 판매 실적. 수의과학 검역원: 서울. 2005: 125-149.
- 손광태, 오은경, 이태식, 이희정, 김풍호, 김지희: 납해안 어류양식장에서 분리된 *Vibrio parahaemolyticus*와 *Vibrio alginolyticus*의 항균제 감수성. *한국수산학회지* 2005; 38: 365-371.
- 식품의약품안전청. 식품의 항생제 내성균 모니터링 결과. 식품의약품안전청: 서울. 2005: 2-6.
- 유민호, 정준범, 김은희, 이형호, 정현도. 새로운 conjugation 방법을 응용한 R plasmid 함유 어병세균의 분리와 양식장 내성균의 현황 분석. *한국수산학회지* 2002; 35: 115-121.
- 이영순, 허강준, 박재학. 어류질병학. 2판. 서울: 신광종합출판. 1996: 171-176.
- 전세규, 박성우, 정영숙. 낙동강 잉어와 양식잉어의 장내악제내성균. *한국수산학회지* 1983; 16: 17-24.
- 전세규, 정현도. 항생제 사용과 세균성 어류질병의 치료. *한국어병학회지* 2002; 5: 38-47.
- 정소정, 서정수, 엄혜경, 김나영, 이상환, 허민도, 정현도, 정준기. Chloramphenicol의 경구 투여에 따른 양식 낚치, *Paralichthys olivaceus*의 조직내 잔류량 및 혈액학적 변화. *한국어병학회지* 2004; 17: 113-121.
- 한국소비자보호원. 식품의 내성균 모니터링 결과. 한국소비자보호원: 서울. 2002: 8-12.
- 허강준, 이진희. 양식어류(이스라엘잉어, 낚치)의 세균성 질병에 대한 Gentamicin의 효능 및 안전성에 관한 연구. *한국수의공중보건학회지* 1994; 18: 327-338.
- 허정호, 정명호, 조명희, 김국현, 이국진, 김재훈, 정태성. 경남 남부지역 양식어류 질병에서 항생제 감수성에 관한 연구. *한국임상수의학회지* 2002; 19: 19-24.
- 해양수산부. 해양수산 통계연보. 해양수산부: 서울. 2005: 229-341.