

Oxytetracycline의 경구 투여에 따른 뱀장어 체내 약물동태학적 특성

김진도 · 서정수^{*†} · 김주완^{*} · 이주석^{**} · 정승희^{*} · 지보영^{*} · 김진우^{*} · 김응오^{***}
국립수산과학원 남부내수면연구소, ^{*}병리연구팀, ^{**}강릉대학교, ^{***}남해수산연구소 증식팀

Pharmacokinetics of Oral Administration of Oxytetracycline in Eel, *Anguilla japonica*

Jin-Do Kim, Jung Soo Seo^{*†}, Ju-Wan Kim^{*}, Joo Seok Lee^{**},
Sung Hee Jung^{*}, Bo-Young Jee^{*}, Jin Woo Kim^{*} and Eung-Oh Kim^{***}

Inland Aquaculture Research Institute, National Fisheries Research & Development Institute (NFRDI),
Jinhae, Gyeongnam, 645-251, Korea

^{*}Pathology Team, NFRDI, 408-1 Shirang Gijang, Busan, 619-900, Korea

^{**}Kangnung National University, Kangnung, Kangwon, 210-702, Korea

^{***}Aquaculture Team, NFRDI, Yosu, Chonnam, 556-823, Korea

Oxytetracycline (OTC) has been widely used in eel culture as a therapeutic and prophylactic agent because of its broad-spectrum activity against gram-positive and -negative bacteria. The oral treatment dosage of OTC approved for the treatment of *edwardsiellosis*, *furunculosis* and *vibriosis* in eel is 50 mg/kg/day for 3-7 days in Korea. To determine new optimum dose of OTC in eel, the pharmacokinetics of OTC after single oral administration (100 mg/kg B.W., 200 mg/kg B.W.) in cultured eel, *Anguilla japonica* was examined. In oral dosage of 100 and 200 mg/kg body weight, the highest plasma concentrations of OTC were $1.19 \pm 0.42 \mu\text{g}/\text{ml}$ and $2.69 \pm 0.57 \mu\text{g}/\text{ml}$, respectively. Plasma concentrations of OTC were not detected after 720 h post-dose in all experiments. The kinetic profile of absorption, distribution and elimination of OTC in plasma was calculated fitting to a 1- and 2-compartment model by WinNonlin program. The following parameters were obtained for a single dosage of 100 and 200 mg/kg respectively: 1-compartment model, AUC= 82.48 and 432.68 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, T_{max} = 3.93 and 14.24 hr, C_{max} = 0.94 and 2.34 $\mu\text{l}/\text{ml}$; 2-compartment model, AUC= 448.73 and 530.65 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, T_{max} = 6.37 and 8.96 hr, C_{max} = 0.90 and 3.21 $\mu\text{l}/\text{ml}$.

Key words: Pharmacokinetics, Oxytetracycline, Eel, *Anguilla japonica*

국내에서 oxytetracycline (OTC)은 양식 어류의 사육단계에서 발생하는 세균성 질병을 치료하기 위하여 사용하는 Tetracycline계 항생물질 가운데 가장 많이 사용되는 항생물질이다(이 등, 2005). OTC를 단일 유효성분으로 하여 제조 품목 허가를 받은 제품은 약 54개 품목이 되며(한국동물약품협회, 2001), 식품위생법상의 OTC의 어류 및 갑각류 체내 잔류허용기준은 0.2 mg/kg (ppm) 이하로 규정되어져 있다. 현재 양식장

에서 사용되고 있는 항생물질의 투약방법은 오래전 제조회사가 대부분 외국에서 실험하여 도출된 임상학적 연구결과를 그대로 국내 어류에 적용하였기 때문에 사용하는 항생물질의 투약 방법은 어종, 서식수온, pH 등 사육환경에 따라 재검토할 필요가 있다.

현재까지 양식어류를 대상으로 사육환경 및 투약방법에 따른 OTC의 약물동태학적 특성은 무지개송어 (Björklund and Bylund, 1990; Uno *et*

[†]Corresponding Author : Jung Soo Seo, Tel : 051-720-2495 ;
Fax : 051-720-2498, E-mail : jsseosoo@nfrdi.go.kr

al., 1992, 1996, 1997; Abedini *et al.*, 1998; Namdari *et al.*, 1999), amago 연어 및 방어 (Uno *et al.*, 1992), 대서양 연어 (Elema *et al.*, 1996), chinook salmon (Abedini *et al.*, 1998; Namdari *et al.*, 1999), 농어 (Rigos *et al.*, 2002, 2004), gilthead sea bream (Rigos *et al.*, 2003), 뱀장어 (Ueno *et al.*, 2004), 초어 (Zhang and Li, 2007)에서 연구되었다. 국내 뱀장어 양식생산량은 2002년도에 2,725톤에서 2005년도에 5,775톤으로 급성장하고 있으며 이는 전체 담수양식 생산량의 26.5%에 해당하는 중요한 양식대상 품종이다(해양수산부, 2007). 그러나, OTC가 뱀장어 양식에 있어 세균성 질병 치료제로 가장 많이 사용되고 있으나 뱀장어에 대한 약물동태학적 연구는 Ueno 등 (2004)에 의한 환경수내에서의 OTC의 약물동태학적 비교가 있으며, 경구 투여농도에 따른 어체내 약물동태학적 패턴에 대한 연구는 빈약하다. 따라서, 본 연구에서는 뱀장어를 대상으로 OTC의 단독경구투여에 따른 어체내 약물동태학적 패턴을 조사함으로써 OTC의 임상 치료효과를 재평가하고자 하였다.

재료 및 방법

시약 및 시료 추출용액

본 연구에서 사용된 Oxytetracycline (OTC)항생제는 Sigma 사(St. Louis, MO, USA)를 사용하였으며, 기타 HPLC 분석용 시약들은 Merck 사의 제품을 사용하였다. 항생제 추출용액은 0.5% EDTA/0.01 M oxalic acid 용액을 사용하였다.

약물 투여 및 시료의 채취

실험어는 국립수산물과학원 산하 남부내수면연구소내의 양어장에서 육성된 평균 체중 180 ± 22 g 뱀장어를 직경 및 높이 1 m 크기의 원형수조 (수온 27°C)에 실험구 당 80마리씩 수용하여 매일 1회씩 상업용 사료를 먹였으며, 실험 전 이틀 간 절식시킨 후 실험에 사용하였다.

경구투여에 따른 OTC의 약물동태학적 실험을 위하여 미리 각 농도별로 사료에 혼합된 OTC 함유 사료를 각각 조제하였으며, 조제된 사료는 MS-222로 마취시킨 어류의 입에 존대를 사용하여 각각 어체 kg당 100 mg 및 200 mg이 되게 투여하였다.

시료채취는 1회 경구 투여 후, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 72, 96, 192, 240, 480, 720시간에 각각 투여 약제군에 대하여 5마리씩 미부혈관으로부터 혈액을 채취하였으며, 채취된 혈액은 원심분리 ($3,000 \times g$, 10분)을 통하여 혈청을 분리하여 잔류분석에 사용하였다.

시료 전처리 및 OTC 함유량 분석

시료의 전처리는 이 등(2005)의 방법을 변형하여 수행하였다. 먼저 원심분리한 혈청($500 \mu\text{l}$)은 $100 \mu\text{l}$ 0.5% EDTA/0.01 M oxalic acid 용액을 넣어서 균질화 한 후 $400 \mu\text{l}$ 메탄올을 첨가하였다. 균질화 된 샘플은 실온에서 10분간 반응 후, 12,000 rpm 으로 15분간 원심 분리하여 상층액을 분리하였다. 분리된 상층액은 동결건조 후, $500 \mu\text{l}$ 의 이동상 용매에 녹인 후, $0.45 \mu\text{m}$ syringe filter로 정제하였다. 정제된 샘플은 HPLC screw vial에 넣어 각 샘플 당 $50 \mu\text{l}$ 를 넣었다.

OTC의 함유량 분석은 HPLC system (HP1200 series, Agilent, CO., USA)를 이용하였으며 Table 1에서 보는 바와 같다. 간단히 설명하면 OTC 분석을 위하여 역상칼럼 C_{18} 칼럼 (4.5×150 mm, $5 \mu\text{m}$, Shiseido. Co., Japan)을 사용하였으며, 이동상 용매를 1.0 ml/min 의 유속으로 흘리면서 자외선 파장을 360 nm로 하고 측정감도를 0.005~0.01 AUFS로 설정하였으며, 주입량은 자동주입기 내 ($50 \mu\text{l}$)의 $20 \mu\text{l}$ 로 하여 peak 면적 값을 측정하였다.

표준곡선의 작성 및 회수율 측정

OTC의 표준용액을 각각 0.1, 0.2, 0.5 그리고 1.0 ppm의 농도로 하여 농도 대 peak 면적 비를

Table 1. HPLC instruments and analysis conditions for oxytetracycline

Instrument	HP1200 system
Column	150 × 4.5 mm i.d. (C ₁₈ , 5 μm, SHISEIDO)
Mobile phase	Methanol-acetonitrile-0.01 M oxalic acid (100:100:700, v/v/v)
Column temperature	40°C
Flow rate	1 ml/min
Detector	HP1200 (Diode Array Detector) λ= 360 nm, AUFS (0.005)
Injection volume	20 μl
Run time	15 min

이용하여 표준곡선을 작성하였다. HPLC의 분석법에 따른 회수율을 조사하기 위하여 혈청 시료에 0.5와 1.0 ppm 농도로 spiking 하여, 시료의 전처리 방법에 따라 추출 및 정제한 후, HPLC에 주입하여 표준용액과 머무름 시간을 비교하여 정성 확인하여 해당 peak의 면적 값을 표준용액의 직선 회귀방식에 대입하여 계산하였다.

약물동력학적 분석

OTC의 경구방법에 따른 약물동력학적 해석은 혈중 농도에 따라 WinNolin Enterprise v. 5.01 프로그램을 이용한 1-compartment model 및 2-compartment model 방법으로 각각 해석하였다.

결 과

표준곡선 및 회수율

OTC의 표준곡선을 작성한 결과 OTC의 농도에 따라 peak 면적의 넓이가 비례하여 양호한 직선상 ($R^2= 99.98$)의 나타내었다 (data not shown). OTC의 혈액샘플에 대한 회수율은 0.5와 1 ppm OTC에서 평균 $88.72 \pm 3.5\%$ 및 $89.65 \pm 4.1\%$ 로 각각 나타내었다.

투여경로 및 투여농도에 따른 OTC의 경시적 농도변화

OTC를 100 및 200 mg/kg 농도로 뱀장어에 1

회 경구투여 한 후 시간 경과에 따른 혈중에서의 OTC 경시적 농도변화를 Fig. 1에 나타내었다. 100 mg/kg 시험구는 투약 후 3시간째 $1.18 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ 를 나타낸 후, 6시간째 $1.19 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$ 로 최대값을 나타내었으나 9시간째부터 72시간까지 $0.57 \pm 0.18 \sim 0.47 \pm 0.17 \mu\text{g/ml}$ 로 거의 일정한 값을 나타내었으며, 이후 360시간까지 $0.23 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ 으로 완만한 약물소실 경향을 나타내었다. 200 mg/kg 시험구는 투약 후 3시간째 $2.36 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ 를 나타낸 후, 6시간째 $2.69 \pm 0.57 \mu\text{g/ml}$ 로 최대값을 나타내었으나 9시간째부터 72시간까지 $1.76 \pm 0.21 \sim 1.68 \pm 0.33 \mu\text{g/ml}$ 로 소실되었으며, 이후 360시간까지 $0.46 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$ 으로 소실하였다. 200 mg/kg 시험구는 투약 후

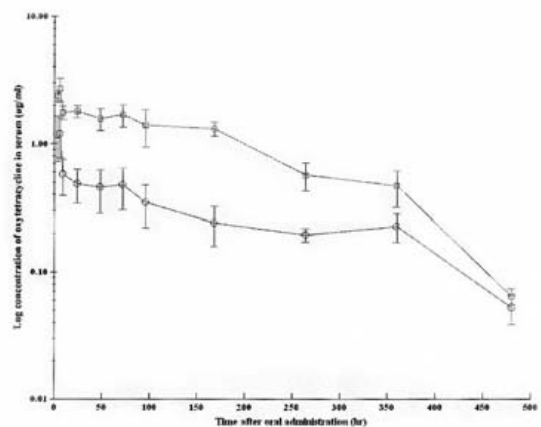


Fig. 1. Plasma concentration of oxytetracycline in eel after oral dosage with different concentration of 100 mg/kg B.W. (○) and 200 mg/kg B.W. (□).

3시간째 $0.13 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ 로 가장 낮게 나타났으며, 5시간째 $1.18 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ 로 최대값을 나타내었으나 10시간째 급격히 감소하였고, 이후부터 32시간까지 $0.51 \pm 0.21 \sim 0.25 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$ 로 서서히 소실하였으며, 이후 168시간까지 $0.29 \pm 0.22 \sim 0.11 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ 로 소실하였다. 한편 720시간 이후부터 모든 시험구에서 OTC가 검출한계 이하로 검출되지 않았다.

OTC의 약물동태학적 검토

1-Compartment model을 통한 OTC의 투여농도별 뱀장어 체내에서의 약물동태학적 변수를 검토한 결과, 100 및 200 mg/kg을 경구 투여한 뱀장어의 혈장농도-시간곡선하 면적 AUC는 $82 \mu\text{l} \cdot \text{h/ml}$ 및 $432 \mu\text{l} \cdot \text{h/ml}$ 였고, 혈중최고농도의 도달시간 T_{max} 는 3.93, 14.23 h, 혈중최고농도 C_{max} 는 0.94, 2.34 $\mu\text{l/ml}$ 였다. Central 및 말초 분획에 약물이 분포하는 상수 (distribution rate constants)인 K01 및 K10은 100 및 200 mg/kg을 경구 투여한 뱀장어에서 0.59 hr 및 2.51 hr과 58.23 hr 및 117.91 hr로 각각 나타났다 (Table 2).

2-Compartment model을 통한 OTC의 투여농도별 뱀장어 체내에서의 약물동태학적 변수를 검토한 결과, 100 및 200 mg/kg을 경구 투여한 뱀장어의 혈장농도-시간곡선하 면적 AUC는 각각 448.725, 530.654 $\mu\text{l} \cdot \text{h/ml}$ 였고, central 약물흡수속도반감기 K01_HL은 각각 1.3 hr, 2.4 hr이었으나, 말초 (peripheral) 약물흡수속도 반감기 K10_HL은 301 hr, 881 hr로 나타났다. 약물의 분포 반감기 (α_{HL})은 13 hr으로 동일하게 나타났으나 약물의 소실반감기 (β_{HL})은 26 hr 및 198 hr로 나타났다. 100 및 200 mg/kg을 경구 투여한 뱀장어의 혈중최고농도의 도달시간 T_{max} 는 6.3 hr 및 8.9 hr로 혈중최고농도 C_{max} 는 0.9 및 3.2 $\mu\text{l/ml}$ 로 나타났다 (Table 3).

고 찰

약물의 동태학적(pharmacokinetics) 해석은 약

물의 체순환계의 움직임에 따른 변화를 비교 검토하는 것으로 현재 one- 및 two-compartment model 혹은 three-compartment model의 방법을 통하여 해석되어진다. 본 실험에서 약물동태학적 해석에 이용된 one-compartment model은 혈액 중에 들어간 약물이 곧바로 어체의 모든 부분과 농도 평형에 달하는 경우, 즉 어체의 각 부분이 동일 분획 (compartment)에 속할 경우, 이때의 약물 동태는 one-compartment model로 설명될 수 있다. 그러나, 어떠한 약물들은 체순환계에 들어간 뒤 각 조직, 장기에 분포하는 데 있어 분포 속도가 혈류속도에 의하여 의존하므로서 간이나 신장과 같이 분포가 신속히 완료되는 조직 및 장기들은 속도론적으로 혈액과 구분하기 어렵기 때문에 모두 균질한 단위로 취급된다. 이렇게 혈류 속도에 따른 분포의 차이에 따라 두개의 그룹 (central compartment와 peripheral compartment)으로 나뉘어서 설명하는 것을 two-compartment model이라 한다 (강 등, 2001). 따라서, 본 실험은 위의 두개의 모델을 이용하여 뱀장어에 있어서 oxytetracycline (OTC)의 약물동태학적 실험을 수행하였다.

이전의 논문등을 통하여 OTC에 대한 회수율을 조사한 연구에서 넙치 근육 10 g에 OTC를 0.1, 0.5 및 1.0 ppm이 되도록 spiking하여 분석 시 평균 100~97%의 매우 높은 회수율을 얻는다고 보고하였다 (이 등, 2005). 또한, 김 등 (2006)은 근육 5 g과 혈청 5 ml에 각각 OTC를 0.5 및 1.0 ppm이 되도록 spiking하여 근육에서 평균 78~81%, 혈청에서 평균 71~77%의 회수율을 얻는다고 보고하였다. 본 연구에서는 이들 연구자보다 훨씬 적은 혈장 0.5 ml에 각각 OTC를 0.5 ppm 및 1 ppm이 되도록 spiking하여 혈장에서 평균 90~94%의 회수율을 구하였다. 본 연구에서 얻어진 회수율은 이 등 (2005)에서 보고한 회수율보다 혈장에서 높은 값을 얻었다. 따라서 본 연구에서는 최소한의 시료로부터 최대한 높은 회수율을 획득하고자 하였으며, OTC

Table 2. Pharmacokinetic parameters using 1-compartment model of oxytetracycline in plasma of olive flounder following different oral dosages

Parameters	Unit	100 mg/Kg B.W. OTC	200 mg/Kg B.W. OTC
<i>AUC</i>	hr $\mu\text{g}/\text{ml}$	82.48	432.68
<i>K01</i>	hr	0.59	2.51
<i>K10</i>	hr	58.23	117.91
<i>CL_F</i>	ml/hr	1.21	0.46
<i>T_{max}</i>	hr	3.93	14.24
<i>C_{max}</i>	$\mu\text{g}/\text{ml}$	0.94	2.34

Abbreviations: AUC, Area under a concentration of analyte vs. time curve.; K01 and K10, distribution rate constants of central and peripheral compartments; CL_F, an estimate of the total body clearance, T_{max}: The time of peak concentration, C_{max}: The peak or maximum concentration.

Table 3. Pharmacokinetic parameters using 2-compartment model of oxytetracycline in plasma of olive flounder following different oral dosages

Parameters	Unit	100 mg/Kg B.W. OTC	200 mg/Kg B.W. OTC
<i>K10</i>	1/hr	0.00229	0.00786
<i>K12</i>	1/hr	0.0187	0.02374
<i>K21</i>	1/hr	0.00584	0.02242
<i>AUC</i>	hr $\mu\text{g}/\text{ml}$	448.725	530.654
<i>K01_HL</i>	hr	1.30294	2.40818
<i>K10_HL</i>	hr	301.879	881.489
α _HL	hr	13.6066	13.7122
β _HL	hr	26.3166	198.689
<i>V1_F</i>	ml	97.0572	47.9302
<i>CL_F</i>	ml/hr	0.22285	0.37689
<i>V2_F</i>	ml	310.733	50.7555
<i>CLD2_F</i>	ml/hr	1.81579	1.13826
<i>T_{max}</i>	hr	6.37041	8.96779
<i>C_{max}</i>	$\mu\text{g}/\text{ml}$	0.90334	3.21214

Abbreviations: K10, first-order rate constant for drug elimination from the central compartment; K12 and K21, first-order rate constant for drug distribution from the central to peripheral compartment and from peripheral to central compartment, respectively; AUC, Area under a concentration of analyte vs. time curve; K01_HL and K10_HL, half-life of distribution rate constants of central and peripheral compartments; α _HL, The half-life associated with the macro constant alpha (distribution phase); β _HL, The half-life associated with the macro constant Beta (elimination phase), V1_F, Volume of distribution of the central compartment; V2_F, Volume of distribution of the peripheral compartment, CL_F, an estimate of the total body clearance; CL, Total body clearance. CL=Dose/AUC; T_{max}, The time of peak concentration; C_{max}, The peak or maximum concentration

Table 4. Comparative pharmacokinetic parameters for oxytetracycline following oral administration among several fish species

Species	Eel ^a	Grass carp ^b	Chinook salmon ^c	Rainbow trout ^c	Atlantic salmon ^d
Dose (mg/kg)	100	200	100	50	50
Weight (g)	180	180	100	350	450
Water temp. (°C)	27	27	22	11	7
AUC ($\mu\text{gh/ml}$)	448.73	530.65	549.17	1947.59	2887.34
T_{max}	6.37	8.97	5.69	17.88	18.17
C_{max}	0.90	3.21	4.99	5.32	5.77

^aThis study.^bZhang and Li, 2007.^cAbedini *et al.*, 1998.^dElema *et al.*, 1996.

의 잔류량을 분석하기에 본 분석법이 유리함을 알 수 있었다.

OTC의 *in vitro* 항균력을 조사한 정·김 (2000)에 의하면 어류 병원세균인 *Vibrio anguillarum*, *Edwardsiella tarda* 및 *Streptococcus sp.*에 대한 OTC의 최소발육저지농도 (MIC)는 각각 0.78, 0.78, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 를 나타내었다. 뱀장어에 대한 적정 OTC 농도를 결정하기 위하여 뱀장어 양식장으로부터 분리된 *E. tarda* 균주 (20 strain)에 대한 OTC의 최소발육저지농도 (MIC)를 측정하였을시에 이전의 정·김 (2000)에 의한 *E. tarda*에 대한 OTC의 최소발육저지농도 (MIC) 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 보다는 높게 나타났었다 (data not shown). 이는 뱀장어 양식현장의 에드워드드증에 대하여 OTC의 치료효과가 나타남을 알 수 있었다. 이를 바탕으로 본 실험에서 OTC의 경구 투여에 따른 뱀장어 혈장 중 약물농도를 살펴보면 100, 200 mg/kg 농도로 1회 경구투여 하였을 때 통상 투약량 (50 mg/kg 어체중)의 2배에 해당하는 경구투여 100 mg/kg 시험구의 최대혈중 농도 (C_{max})가 투여 4시간째에 0.90-0.94 $\mu\text{g/ml}$ 가 나왔다. 이는 *V. anguillarum* 및 *E. tarda*에 대한 MIC는 유지하나, *Streptococcus sp.*에 대한 MIC의 약 0.57배에 불과하였다. 그리고 200 mg/kg 시험구는 최대혈중농도가 2.34~3.21 $\mu\text{g/ml}$ 로 *V. anguillarum*, *E. tarda* 및 *Streptococcus sp.*에 대

한 MIC값 보다 높게 나타났다. 현재, 안전사용 기준에 의거한 뱀장어에서의 권장 경구투여 용량인 50 mg/kg의 1회 투여로는 최대혈중농도가 낮게 나타나므로 뱀장어에서 있어서 OTC의 *in vitro* 항균력에 도달하지 못한다는 점을 알 수 있었다. 그러나, 양식현장에서 실제 OTC의 사용은 50 mg/kg이 배설반감기에 해당하는 interval로 반복 투여시 1회 투여의 수배에 해당하는 농도에서 OTC의 농도가 안정화되므로 적정용량이 가능하다고 할 수 있으나 (Rigos *et al.*, 2004), 뱀장어 양식에서의 50 mg/kg의 투여가 적정 MIC 값에 도달하는지는 차후 연구가 더 되어야 할 것으로 보인다. 또한, 현재까지 약물의 치료효과가 혈중농도와 반드시 직접적인 상관관계를 가진다고 명확히 알려져 있지 않으나, Rigos *et al.* (2004)에 의하면 대부분의 약물은 적어도 MIC의 1배~2배 이상의 농도로 혈중에서 일정 기간동안 유지해야 치료효과가 나타난다고 하였으므로, 향후 어류병원세균에 대한 *in vitro* 항균력 (MIC)과 OTC의 투약농도에 따른 뱀장어의 혈중농도의 변화 및 지속성에 대한 연구가 심도 있게 진행되어야 한다고 본다.

생체시료에서 약물 및 그 대사체를 정량하기 위해서 도입되는 각종 분석법들은 생체내이용율(bioavailability) 및 생물학적 동등성(bioequivalence)을 평가하고 해석하는데 중요한 역할을

하므로 검증된 분석법들을 도입하여 신뢰할만한 결과들을 얻는 것이 필수적이다. 본 연구에서는 약물동태연구에 많이 이용되는 WinNonlin 프로그램을 이용하여 1- 및 2-compartment model을 이용하여 흡수, 배설에 대한 각종 매개변수를 도출하였다 (Table 2 및 3). 이전의 OTC에 대한 어류의 약물동태학적 연구들은 다양한 어류를 대상으로 수행해왔다. OTC의 어류 정맥주사에 의한 약물동태학적 연구는 대서양 연어, 무지개송어 및 감성돔 등 (Elema *et al.* 1996; Rigos *et al.*, 2003, 2003; Ubo *et al.*, 1997)에서 이루어졌으며, 본 연구에서 이루어진 경구투여에 의한 방법으로는 무지개송어, 대서양 연어 및 초어 등 (Abedini *et al.*, 1998; Elema *et al.* 1996; Zhang *et al.*, 2007)에서 수행되었으며 대개 two-compartment model 등의 분석법을 이용하여 매개변수를 도출하였다. 본 연구는 뱀장어에 OTC 경구투여시의 1- 및 2-compartment model의 분석법으로 각각 얻어진 값들을 얻어서 서로 비교 및 뱀장어에서의 OTC 투여 후 적정 분석법을 조사하였다. 본 결과로 미루어 2-compartment 모델이 적정 분석법으로 나타나며, 이전의 다양한 어류에서 OTC의 2-compartment model을 통한 약물동태학적 매개변수와 이번 연구에서 사용된 뱀장어에 있어서의 OTC 경구 투여후의 약물동태학적 매개변수를 표 4에서 비교 검토하였다. 표 4에서 보는 바와 같이 어류의 종간, 크기 및 수온 등에 따라 2-compartment model을 통한 약물동태학적 매개변수가 많은 차이를 나타남을 알 수 있었으며 뱀장어의 경우는 혈중 최고 농도의 도달시간 (T_{max})이 100 mg/kg을 투여 하였을시에 초어보다 약간 늦게 나타남을 알 수 있으며, 혈중 최고 농도 (C_{max})는 초어에 비하여 5배가량 적게 나타남을 알 수 있었으나 대서양 연어에 비하여서는 비슷한 수치로 나타남을 알 수 있었다. 혈장농도-시간곡선하 면적 (AUC)을 100 mg/kg로 경구투여시를 비교하였을시에 뱀장어와 초어는 유사한 수치가 나오나 대서양 연어의 경우는 4배가량 적게 나타나며, 무지개

송어 및 큰 연어(chinook salmon)의 경우는 각각 13배 및 21배가량 AUC의 수치가 많음을 알 수 있었다. 이는 어류 개체 및 어류 체내의 약물동태가 약물의 투여량, 위 공복시간, 흡수, 약물의 생체내 대사 및 약물의 배설율과 같은 여러 인자에 의존하므로서 이와 같은 결과가 나타나지 않았는가 보아진다 (Treves-Brown, 2000). 또한, 본 연구에서 1- 및 2-compartment model의 분석법을 이용하여 다양한 투여경로에 따른 어체내의 혈중 약물동태학적 분석법의 검증 매개변수의 기준이 마련되어 있지 않으므로 인하여 이전의 논문들과 비교하기에 많은 제약이 따랐다.

OTC는 어류체내에 유입 되었을시에 흡수, 분포 및 배설속도의 패턴이 온도의존성 (temperature-dependent)이기 때문에 무엇보다 사육수온에 따라 약물동태학적 매개변수가 크게 변하는데 약물의 어체내 잔류기간은 저수온에 비해 고수온에서 현저히 짧아진다고 보고하였다 (Björklund and Bylund, 1990; Zhang and Li, 2007). 또한, 양식어류에 OTC를 경구 투여시 OTC는 칼슘, 마그네슘, 철 및 알루미늄등의 금속이온과 결합하여 킬레이트화가 되므로서 사료 및 사육 환경에서 형성된 금속이온들이 OTC 흡수에 영향을 미친다고 알려져 있다 (Björklund and Bylund, 1990; Sangrungruang *et al.*, 2004; Ueno *et al.*, 2004). 따라서, 본 논문에서 비교된 다양한 약물동태학적 매개변수의 변화등은 사육수온, 사육 환경 및 어종의 크기 등에 따라 다양한 변화를 나타낼 수 있다. 본 연구에서는 뱀장어 단일 수온에서 실험을 수행하여 수온에 대한 영향을 증명하지 못하였으나 향후 뱀장어에 대한 OTC의 bioavailability, 투여횟수, 사육수온별 및 어종의 크기 등에 따른 영향과 실제 *in vitro* 항균력이 *in vivo*에서도 나타나는지 등 약물동태학적 연구가 더 진행되어야 하겠다.

요 약

옥시테트라사이클린 (OTC)의 뱀장어 혈청에

대한 1회 경구투여 (100 및 200 mg/kg body weight)한 다음, 경시적 (3시간~720시간)인 혈장 내 OTC의 잔류농도를 분석하였다. 100 및 200 mg/kg 농도로 경구투여한 모든 시험구에서 투여 6시간째 각각 1.19 ± 0.42 및 $2.69 \pm 0.57 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 최대혈중농도를 나타내었다. OTC의 모든 시험구는 투여 720시간째 혈중에서 검출되지 않았다. OTC의 경구투여방법에 따른 뱀장어 체내 약물 혈중농도 측정결과를 바탕으로 Win-Nonlin program을 이용한 1- 및 2-compartment model로 하여 OTC의 흡수, 배설, 반감기 등 약동태학적 매개변수 (parameter)를 조사하였다. 1-compartment model을 이용한 분석을 통하여 100 및 200 mg/kg OTC를 경구투여한 경우, 혈장농도-시간곡선하 면적 (AUC)은 각각 82.78 및 $432.68 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, 혈중최고농도의 도달시간 (T_{max})은 3.93 및 14.24 hr, 혈중최고농도 (C_{max})는 0.94 및 $2.34 \mu\text{l}/\text{ml}$ 로 계산되었다. 그에 반해 2-compartment model을 이용한 분석을 통하여 100 및 200 mg/kg OTC를 경구투여한 경우, 혈장농도-시간곡선하 면적 (AUC)은 각각 448.73 및 $530.65 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, 혈중최고농도의 도달시간 (T_{max})은 6.37 및 8.96 hr, 혈중최고농도 (C_{max})는 0.90 및 $3.21 \mu\text{l}/\text{ml}$ 로 계산되었다.

감사의 글

이 연구는 국립수산과학원 연구비 지원(RP-2008-AQ-040)에 의해 운영되었습니다.

참고 문헌

- Abedini, S., Namdari, R. and Law, F.C.P.: Comparative pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in rainbow trout and chinook salmon. *Aquaculture*, 162: 23-32. 1998.
- Björklund, H. and Bylund, G.: Temperature-related absorption and excretion of oxytetracycline in rainbow trout (*Salmo gairdneri* R.). *Aquaculture*, 84: 363-372. 1990.
- Elema, M.O., Hoff, K.A. and Kristensen, H.G.: Bioavailability of oxytetracycline from medicated feed administered to atlantic salmon (*Salmo salar* L.) in seawater. *Aquaculture*, 143: 7-14. 1996.
- Namdari, R., Abedini, S. and Law, F.C.P.: A comparative tissue distribution study of oxytetracycline in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), and chinook salmon, *Oncorhynchus tshawytscha* (Walbaum). *Aqua. Res.*, 30: 279-286. 1999.
- Rigos, G., Alexis, M., Andriopoulou, A., and Nengas, I.: Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in sea bass, *Dicentrarchus labrax*, at two water temperatures. *Aquaculture*, 210: 59-67. 2002.
- Rigos, G., Nengas, I., Tyrpenou, AE., Alexis, M. and Troisi, G.M.: Pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in gilthead sea bream (*Sparus aurata*) after a single dose. *Aquaculture*, 221: 75-83. 2003.
- Rigos, G., Nengas, I., Alexis, M. and Athanasopoulou, F.: Bioavailability of oxytetracycline in sea bass, *Dicentrarchus labrax* (L.). *J. Fish Dis.*, 27: 119-122. 2004.
- Sangrungruang, K., chotchuang, A. and Ueno, R.: Comparative pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in giant tiger prawn. *Fish. Sci.*, 70: 467-472. 2004.
- Treves-Brown, K.M.: Applied fish pharmacology. Tetracyclines. pp.64-82. Kluwer Academic Publishers, Boston, London. 2000.
- Ueno, R., Kinoshita, A. and Wakabayashi, J.: Comparative pharmacokinetics of oxytetracycline in eel and its fate in a closed aquatic environment. *Aquaculture*, 235: 53-63.

- 2004.
- Uno, K., Aoki, T. and Ueno, R.: Pharmacokinetic study of oxytetracycline in cultured rainbow trout, amago salmon and yellowtail. *Nippon Suisan Gakkaishi.*, 58: 1151-1156. 1992
- Uno, K.: Pharmacokinetic study of oxytetracycline in health and vibriosis- infected ayu (*Plecoglossus altivelis*). *Aquaculture*, 143: 33-42. 1996.
- Uno, K., Aoki, T., Ueno, R. and Maeda, I.: Pharmacokinetics of oxytetracycline in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* following bolus intravenous administration. *Fish. Sci.* 63: 90-93. 1997.
- Zhang, Q. and Li, X.: Pharmacokinetics and residue elimination of oxytetracycline in grass carp, *Ctenopharyngodon idellus*. *Aquaculture*, 272: 140-145. 2007.
- 강주섭, 강주희, 이민호: 임상약동학의 이해. 2001.
- 김석, 정희식, 강석중, 하지영, 정원철, 허성혁, 신용운, 김경원, 김대근, 이후장: Oxytetracycline과 tetracycline의 약육에 따른 양식어류 (넙치, 조피볼락, 참돔)의 조직내 잔류량의 변화. *한국어병학회지*, 19: 155-164. 2006.
- 국립수의과학검역원 고시: 제2007-25호. 동물용의약품 안전사용기준. 2008.
- 이희정, 이태식, 손광태, 김풍호, 조미라, 박미정, 이영호: HPLC를 이용한 어패류 중의 테트라사이클린계 항생제 분석방법 개발. *한국수산학회지*, 38: 372- 378. 2005.
- 정승희, 김진우: 병용항균제의 어류질병 세균에 대한 시험관내 항균활성. *한국어병학회지*, 13: 45-51. 2000.
- 한국동물약품협회: 동물용의약품등편람. 2001.

Manuscript Received : March 20, 2008

Revision Accepted : August 8, 2008

Responsible Editorial Member : Kitamura, Shin-Ichi
(Ehime University, Japan)