

조피볼락, *Sebastes schlegeli*에 경구투여된 nalidixic acid 및 piromidic acid의 약물동태에 미치는 수온의 영향

정승희[†] · 서정수 · 지보영* · 김진우* · 박명애

국립수산과학원 전략양식연구소 병리연구과, 국립수산과학원 *수산생물방역과

Effect of temperature on pharmacokinetics of nalidixic acid and piromidic acid in black rockfish *Sebastes schlegeli* following oral administration

Sung Hee Jung[†], Jung Soo Seo, Bo Young Jee*, Jin Woo Kim* and Myoung Ae Park

Pathology Division, Aquaculture Research Institute, National Fisheries Research & Development Institute, Busan 619-705, Korea

*Aquatic Life Disease Control Division, NFRDI, Busan, Korea

Effects of temperature ($13\pm 1.5^{\circ}\text{C}$, $23\pm 1.5^{\circ}\text{C}$) on the pharmacokinetic properties of nalidixic acid (NA) and piromidic acid (PA) were studied after oral administration to cultured black rockfish, *Sebastes schlegeli*. Serum concentrations of NA and PA were determined using HPLC-UV detector after a single dosage of 60 mg/kg body weight. At $23\pm 1.5^{\circ}\text{C}$, the peak serum concentrations of NA and PA, which attained at 24 h post-dose, were 5.87 and 0.43 $\mu\text{g/ml}$, respectively. At $13\pm 1.5^{\circ}\text{C}$, the peak serum concentrations of NA and PA, which attained at 10 h post-dose, were 6.22 and 1.57 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Better absorption of PA was noted at $13\pm 1.5^{\circ}\text{C}$ compared to $23\pm 1.5^{\circ}\text{C}$. However, absorption of NA was not affected significantly by temperature. The elimination of NA and PA from serum of black rockfish was considerably faster at $23\pm 1.5^{\circ}\text{C}$ than at $13\pm 1.5^{\circ}\text{C}$. The kinetic profile of absorption, distribution and elimination of NA and PA in serum were analyzed by fitting to a one compartment model, with WinNonlin program. The AUC, $T_{1/2}$, T_{max} and C_{max} , respectively, were: 161.25 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 0.15 h, 12.29 h and 8.91 $\mu\text{g/ml}$ at $23\pm 1.5^{\circ}\text{C}$, and 134.12 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 0.18 h, 8.79 h and 5.00 $\mu\text{g/ml}$ at $13\pm 1.5^{\circ}\text{C}$ with NA; 41.57 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 0.58 h, 8.24 h and 0.21 $\mu\text{g/ml}$ at $23\pm 1.5^{\circ}\text{C}$, and 40.36 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 0.59 h, 5.04 h and 1.20 $\mu\text{g/ml}$ at $13\pm 1.5^{\circ}\text{C}$ with PA.

Key words : Oral, Pharmacokinetics, HPLC, Nalidixic acid, Piromidic acid, Temperature, Black rockfish

우리나라에서 해상가두리 양식의 주요 대상종인 조피볼락(*Sebastes schlegeli*)은 사육과정에서 비브리오팀, 연쇄구균증, 활주세균증, 선회병이 발생되고 있으며 때로는 하절기에 대량폐사가 일어나기도 한다

(손 등, 2007; 최 등, 2009). 양식 조피볼락에서 분리되는 세균의 종류로는 *Vibrio* sp., *Streptococcus* sp., *Photobacterium damsela*, *Pasteurella* sp., *Pseudomonas* sp.가 보고되며(최 등, 2010), 이러한 세균성 질병을 치료하기 위해서는 항생제를 사용할 수밖에 없는 실정이다.

Nalidixic acid(NA) 및 piromidic acid(PA)는 oxolinic acid(OA)와 함께 대표적인 1세대 퀴놀론계의 합성항

[†]Corresponding Author : immu@nfrdi.go.kr

TEL: 051-720-2490
FAX: 051-720-2498

균제이다. NA는 1962년에 주로 그람 음성균에 유효한 약제로 개발되었고, PA는 1971년에 포도상구균과 그람 음성의 각종 세균에 대해 유효한 약제로서 등장하였다. NA는 미국과 일본에서 사람의 의약품으로 허가되었으며, 수산용 의약품으로서는 1976년에 제조승인이 되었다. PA는 수산용 의약품으로서 1981년에 산천어의 부스럼병, 뱀장어의 에드워드병 및 지느러미적병에 유효한 약제로 제조 승인이 되었다(일본 수산자원보호협회, 1981, 1982). 우리나라에서 NA와 PA는 둘 다 1988년에 수산용 약제로 처음 허용되었으며, 품목허가를 받은 NA의 제품은 뱀장어, 은어, 연어, 송어, 잉어 및 방어에 사용이 가능하고, PA의 제품은 이들 어종에다 넙치와 기타 어류가 사용대상 어종으로 표시되어 있었다(국립수산과학원, 2009).

NA 및 PA가 수산용 약제로서 사용되어 온 시간과 달리 이들에 대한 어류의 약물동태학적 연구는 그다지 많이 보고되지 않았다. NA는 아마고연어(Uno *et al.*, 1992), 무지개송어(Jarboe *et al.*, 1993), 방어(Uno *et al.*, 1996), PA는 뱀장어와 금붕어(Katae *et al.*, 1979), NA 및 PA는 넙치(정 등, 2010)에서 약물동태 연구가 수행되었다. 그러나 조피볼락에 대한 NA 및 PA의 약물동태 연구는 거의 없어, 투여된 약제의 효과와 밀접한 관계가 있는 약동학적 고찰이 필요한 상황이다. 본 연구에서는 NA 및 PA를 수온별로 조피볼락에 투여하였을 때 나타나는 혈중농도를 HPLC법으로 분석하였으며 이를 토대로 약물동태학적 특성을 조사하였다.

재료 및 방법

시약 및 실험어류

본 연구에서 사용된 표준품 nalidixic acid(NA) 및 piromidic acid(PA)는 Sigma사(USA)를 사용하였으며 (Fig. 1), 기타 acetonitrile, water, methanol 등은 HPLC

grade(Fisher, USA)를 사용하였다. 조피볼락(*Sebastes schlegeli*)은 경남지역의 가두리 양식장에서 사육중인 항생제 투여치료를 받은 경력이 없는 건강개체(체중 500 ± 30 g)로 국립수산과학원의 사육실로 운반한 뒤, 고르게 선별하여 $13 \pm 1.5^\circ\text{C}$ 및 $23 \pm 1.5^\circ\text{C}$ 로 조절된 사육수조에서 각 20마리씩 30일 이상 순치시켰으며 실험기간 동안 사육수온을 일정하게 유지하였다.

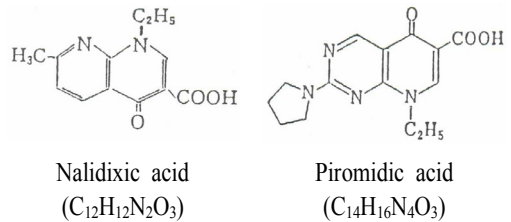


Fig. 1. Structure of nalidixic acid and piromidic acid.

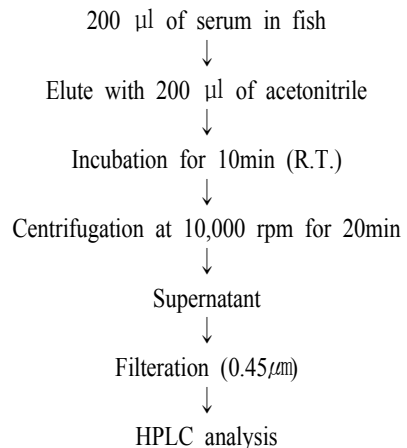


Fig. 2. Extraction procedure of nalidixic acid and piromidic acid from the blood of black rockfish.

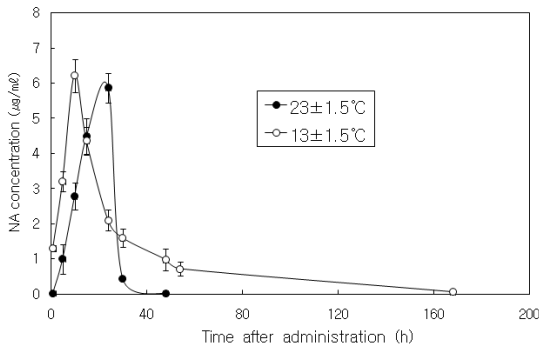


Fig. 3. Serum concentration of nalidixic acid (NA) in black rockfish after oral feeding with dose of 60 mg/kg body weight at $23\pm 1.5^{\circ}\text{C}$ and $13\pm 1.5^{\circ}\text{C}$.

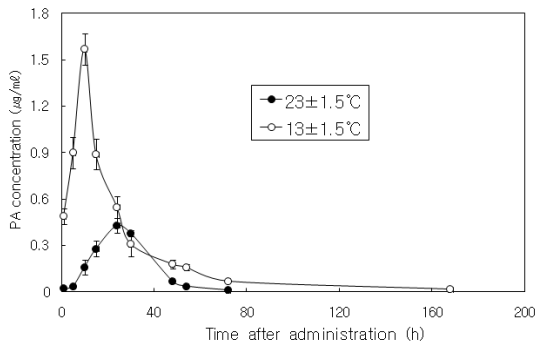


Fig. 4. Serum concentration of piromidic acid (PA) in black rockfish after oral feeding with dose of 60 mg/kg body weight at $23\pm 1.5^{\circ}\text{C}$ and $13\pm 1.5^{\circ}\text{C}$.

약제 투여 및 시료 채취

실험어는 약제 투여 하루 전부터 먹이를 공급하지 않았다. 약제(NA, PA)의 투여농도는 어체중 kg당 60 mg이 되도록 약제 사료를 만들었다. 즉 시판 뱀장어용 분말 배합사료를 넙치의 한입에 들어갈 크기로 물을 섞어서 동그랗게 잘 반죽한 다음 그 속에다 약제를 칭량하여 환약처럼 만들어서 미리 냉동고(-80°C)에다 얼린 뒤, 실험 당일 꺼내어 핀셋을 이용하여 마취하지 않은 어체의 위장 안에까지 직접 강제로 1회 삽입하였으며, 만약 약제 사료를 뱉어 내는 개체가 있을 경우에는 새로운 개체로 교체하였다. 투여가 종료된 직후를 0시간으로 간주하여 시간별로 각 실험

함구에서 7마리씩 시료를 채취하였는데 이 때 지느러미를 절단, 표식하는 방법으로 번갈아 가면서 반복채혈을 실시하였다(정 등, 2008). 실험어는 마취시키지 않고 미부혈관으로부터 주사기로 혈액 0.8~1.0 ml를 채취, 상법에 따라서 혈청을 분리한 후 약제의 분석에 사용하였다. 단, 분리한 혈청은 분석할 때까지 -80°C 에 보관하였다.

약제의 추출 및 HPLC 분석

약제(NA, PA)의 추출방법은 Fig. 4에 나타내었다. 즉 조피볼락의 혈청 200 μl 에 동일한 양의 acetonitrile (200 μl)을 넣고 균질화하여 10분간 방치하고 나서, 10,000 rpm, 20분간 원심분리한 후 상등액을 취하여 필터 (0.45 μm)로 여과시켜 HPLC에 주입해서 분석하였다.

HPLC는 HITACHI 6200LC를 사용하였으며 기기 분석 조건은 Table 1에 나타내었다. Stock solution은 각 약제 1 mg을 칭량하여 5 ml의 acetonitrile로 용해 (200 ppm)하였으며 갈색시약병에 넣어 4°C 에서 보관하여 사용하였다. 500 μl 의 stock solution을 test tube에 취하고 acetonitrile 500 μl 를 가하여 1ml(100 ppm)로 맞춘 다음, 이 용액을 mobile phase로 희석하여 working solution으로 사용하였다. 이동상 용매로는 약제(NA, PA)에다 증류수와 acetonitrile 용액을 60:40(v/v)의 비율로 혼합하고 acetic acid 0.3%를 첨가하여 여과 (millipore, 0.45 μm)한 후 탈기하여 사용하였다.

Table 1. HPLC instruments and analysis conditions for nalidixic acid and piromidic acid

Instrument	HITACHI D-6200
Column	4.6×150 mm (C18, 5 μm , COSMOSIL)
Mobile phase	Acetonitrile-Water-Acetic acid (60:40:0.3, v/v/v)
Column temperature	Room temperature
Flow rate	1 ml/min
Detector	Ultraviolet $\lambda = 260 \text{ nm}$
Injection volume	20 μl
Run time	15 min

표준곡선 작성 및 회수율

약제를 0.19, 0.39, 0.78, 1.56, 3.12, 6.25, 12.5, 25, 50 ppm 농도로 이동상에 녹인 표준용액을 HPLC에 20 µl 주입하여 도출된 피크면적에 의하여 표준곡선을 작성하였다. 회수율은 약제의 표준용액을 0.1, 1 및 10 ppm 농도로 조피볼락의 혈청에 첨가한 후, 각 농도에서 해당 약제를 추출하여 HPLC로 측정하였다.

약물동태학적 해석

약제를 투여한 조피볼락 어체 내에서의 약물 혈중 농도 측정결과를 바탕으로 one-compartment에 따라서 WinNonlin program(Pharsight Co., Inc., USA)을 이용하여 약물동태학적 변수(pharmacokinetic parameter)를 구하였다.

결 과

Table 2. Recovery (%) of nalidixic acid and piromidic acid from serum of black rockfish

Quinolones	Fortified level (ppm)	Re ¹ /Co ² (Mean±SD)	Recovery (%) (Mean±SD)
Nalidixic acid	10	0.85	85.42
	1	0.69	69.89
	0.1	0.61	61.02
Piromidic acid	10	0.99	99.93
	1	0.91	91.64
	0.1	0.74	74.34

¹) Recovered peak area, ²) Control peak area.

표준곡선 및 회수율

NA, PA의 표준곡선을 작성한 결과, 농도에 따라 peak 면적의 넓이가 비례하여 직선성이 양호한 검량선이 구해졌다. 이들의 표준곡선식은 NA가 $Y=6057.3X+1.28.1(R^2=0.992)$, PA는 $Y=1623.5X+1686.1(R^2=0.999)$

로 계산되었다. NA, PA를 조피볼락 혈액에 0.1~10 ppm이 되게 첨가하고 각 농도에서 분석한 평균 회수율은 NA가 61.02~85.42%, PA는 74.34~99.93%로 나타나서 NA의 회수율이 PA에 비하여 낮았다(Table 2). 이때 분석한 조건에서의 검출한계 및 정량한계는 0.01 ppm이었다.

NA 및 PA의 혈중 경시적 농도

NA를 60 mg/kg 농도로 조피볼락에 경구투여한 후 수온별(23±1.5°C, 13±1.5°C), 혈청에서의 경시적 농도변화를 Fig. 3에 나타내었다. 23±1.5°C의 경우, 투여 후 5시간(1.0 µg/ml), 15시간(4.5 µg/ml)을 지나서 최대 혈중농도에 도달한 시간이 24시간(5.87 µg/ml)이었다. 이후 30시간째(0.45 µg/ml)까지 가파르게 감소하였으며, 48시간에서는 1마리에서만 0.023 µg/ml로 검출되었고 72시간째 검출되지 않았다. 13±1.5°C의 경우, 투여 후 최대혈중농도에 도달한 시간이 10시간(6.22 µg/ml)이었으며, 15시간째(4.36 µg/ml)에도 높은 농도를 유지하였다. 이후부터 54시간째(0.72 µg/ml)까지 비교적 완만하게 감소하였다가, 168시간(0.06 µg/ml)을 지나서 264시간째 검출되지 않았다.

PA를 60 mg/kg 농도로 조피볼락에 경구투여한 후 수온별(23±1.5°C, 13±1.5°C), 혈청에서의 경시적 농도변화를 Fig. 4에 나타내었다. 23±1.5°C의 경우, 투여 후 완만하게 농도가 증가되면서 최대혈중농도에 도달한 시간은 24시간(0.43 µg/ml)이었다. 30시간(0.38 µg/ml)에서 농도가 약간 감소하였다가, 48시간(0.07 µg/ml)을 지나서 72시간째는 2마리에서 각각 0.013, 0.010 µg/ml를 나타내었으나 144시간째 검출되지 않았다. 13±1.5°C의 경우, 투여 후 최대혈중농도에 도달한 시간이 10시간(1.57 µg/ml)으로 23±1.5°C의 결과보다 훨씬 신속하고 높은 농도로 흡수되었다. 15시간째(0.89 µg/ml), 54시간째(0.16 µg/ml)까지 완만하게 감

소하였다가, 72시간째(0.07 $\mu\text{g/ml}$), 168시간째(0.018 $\mu\text{g/ml}$)을 지나서 264시간째 검출되지 않았다.

Table 3. Pharmacokinetic parameters for nalidixic acid in serum of black rockfish following oral feeding with dose of 60 mg/kg body weight at 23 \pm 1.5 $^{\circ}\text{C}$ and 13 \pm 1.5 $^{\circ}\text{C}$

Parameters (unit)	Water temperature	
	23 \pm 1.5 $^{\circ}\text{C}$	13 \pm 1.5 $^{\circ}\text{C}$
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	161.25	134.42
K_{01} (1/h)	18.13	10.38
K_{10} (1/h)	4.66	3.88
$T_{1/2}$ (h)	0.15	0.18
T_{max} (h)	12.29	8.79
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	3.85	5.00
Et (h)	51	372

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; K_{01} and K_{10} , distribution rate constants of central and peripheral compartments; $T_{1/2}$, half-life; T_{max} , time for maximum concentration; C_{max} , maximum concentration; Et, elimination time.

Table 4. Pharmacokinetic parameters for piromidic acid in serum of black rockfish following oral feeding with dose of 60 mg/kg body weight at 23 \pm 1.5 $^{\circ}\text{C}$ and 13 \pm 1.5 $^{\circ}\text{C}$

Parameters (unit)	Water temperature	
	23 \pm 1.5 $^{\circ}\text{C}$	13 \pm 1.5 $^{\circ}\text{C}$
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	41.57	40.36
K_{01} (1/h)	133.70	19.49
K_{10} (1/h)	1.20	1.17
$T_{1/2}$ (h)	0.58	0.59
T_{max} (h)	8.24	5.04
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	0.21	1.20
Et (h)	88	207

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; K_{01} and K_{10} , distribution rate constants of central and peripheral compartments; $T_{1/2}$, half-life; T_{max} , time for maximum concentration; C_{max} , maximum concentration; Et, elimination time.

NA 및 PA의 약물동태학적 검토

Fig. 3에서 측정된 data를 바탕으로 경구투여된 NA의 조피볼락 혈액 중 약물동태학적 변수를 계산한 결과는 Table 3과 같다. 수온이 13 \pm 1.5 $^{\circ}\text{C}$ 의 경우, 혈장 농도-시간곡선하 면적 AUC는 134.42 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 약물흡수속도 K_{01} 은 10.38/h, 소실속도정수 K_{10} 은 3.88/h로 나타났다. 수온이 23 \pm 1.5 $^{\circ}\text{C}$ 의 경우, 혈장농도-시간곡선하 면적 AUC는 161.25 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 약물흡수속도 K_{01} 은 18.13/h, 소실속도정수 K_{10} 은 4.66/h로 나타났다. 고수온 영역이 저수온 영역에 비하여 약물의 반감기($T_{1/2}$)는 16% 및 혈중최고농도(C_{max})는 23% 정도로 감소하였으며, 예상약물소실시간(Et)은 매우 큰 폭인 86%의 감소 경향을 보였다. 이와는 반대로 혈중최고농도의 도달시간(T_{max})은 약 40%의 증가 추세를 나타내었다.

Fig. 4에서 측정된 data를 바탕으로 경구투여된 PA의 조피볼락 혈액 중 약물동태학적 변수를 계산한 결과는 Table 4와 같다. 수온이 13 \pm 1.5 $^{\circ}\text{C}$ 의 경우, 혈장 농도-시간곡선하 면적 AUC는 40.36 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 약물흡수속도 K_{01} 은 19.49/h, 소실속도정수 K_{10} 은 1.17/h로 나타났다. 수온이 23 \pm 1.5 $^{\circ}\text{C}$ 의 경우, 혈장농도-시간곡선하 면적 AUC는 41.57 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 약물흡수속도 K_{01} 은 133.70/h, 소실속도정수 K_{10} 은 1.20/h로 나타났다. 고수온 영역이 저수온 영역에 비하여 혈중최고농도(C_{max})는 83%, 예상약물소실시간(Et)은 57%로 크게 감소하였다. 한편, 혈중최고농도의 도달시간(T_{max})은 약 63%의 증가 추세를 보였으나, 약물의 반감기($T_{1/2}$)는 별다른 차이를 나타내지 않았다. NA, PA의 약물동태 변수에서 나타난 공통사항으로 고수온 영역이 저수온에 비하여 혈중최고농도에 도달하는 시간이 느리게 나타났다.

고 찰

본 연구에서 NA, PA의 조피볼락 혈액에 대한 평균 회수율은 NA가 61.02~85.42%, PA는 74.34~99.93%를 나타내었다. 정 등(2010)에 의하면 넙치 혈액에 대한 이들 약제의 평균 회수율은 NA가 77.47~86.56%, PA는 63.79~96.94%로 보고되어 NA는 넙치, PA는 조피볼락에서 각각 높은 회수율을 나타내었다.

조피볼락에 있어서 PA는 저수온 영역($13\pm 1.5^{\circ}\text{C}$)에서 고수온 영역보다($23\pm 1.5^{\circ}\text{C}$) 신속하게 고농도로 혈중에 흡수되었으며, 장시간 분포하다가 느리게 배설되는 패턴을 나타내었다. 또한 NA의 초기 혈중 흡수정도는 수온영역에 따라서 유사한 형태를 보였으나, 분포 및 배설패턴은 PA와 마찬가지로 고수온 영역에서 저수온에 비하여 빠르게 배설되었다. 혈중 경시적 농도를 바탕으로 계산된 NA, PA의 조피볼락 체내 약물동태학적 변수 가운데, 반감기($T_{1/2}$) 및 혈중 최고농도(C_{max})의 감소에 기인하여 저수온 영역에 비하여 고수온 영역에서 혈중의 약물배설이 빠르고 신속하게 일어난다는 것을 알 수 있었다.

본 연구에서 혈중 경시적 농도 결과의 가장 두드러진 특징은 PA가 양쪽 수온영역에서 NA보다 혈중으로의 흡수된 최대농도가 대단히 낮았다는 것이다. 즉 고수온 영역에서 PA의 최대혈중농도는 $0.43 \mu\text{g/ml}$, NA는 $5.87 \mu\text{g/ml}$ 이었으며, 저수온 영역에서 PA의 최대혈중농도는 $1.57 \mu\text{g/ml}$, NA는 $6.22 \mu\text{g/ml}$ 로 그 차이가 매우 크다는 것을 알 수 있었다. 일반적으로 투여된 약제의 효과는 투여용량보다 혈중 약제의 농도와 더 좋은 상관관계를 보이는 것으로 보고되고 있어(최, 2000), 향후 세균성 질병에 감염된 조피볼락의 치료 시 분리된 세균이 NA, PA에 모두 감수성을 나타낸다고 가정한다면, 본 연구에서 도출된 NA, PA의 수온별 혈중최고농도를 근거로 하여 약제의 치료

효과는 NA가 PA보다 훨씬 유용할 것이라는 생각이 미쳤다.

정 등(2010)은 NA, PA를 넙치에 수온별($23\pm 1.5^{\circ}\text{C}$, $13\pm 1.5^{\circ}\text{C}$)로 경구투여(60 mg/kg)한 후 최대혈중농도에 미치는 영향을 보고하였는데, NA 및 PA는 모두 고수온 영역에서 저수온 영역에 비하여 최대혈중농도가 상대적으로 높았다. 넙치의 경우는 본 연구에서 얻어진 NA, PA의 조피볼락에서의 혈중 흡수양상에 미치는 수온의 영향과는 정반대로 나타났다. 이러한 약물대사 특성은 사육하는 어종의 최적 사육수온과 밀접한 연관성이 있는 것으로 추정된다. 조피볼락은 수온 $15\sim 18^{\circ}\text{C}$ 가 성장을 위한 최적 사육수온이며, 12°C 의 저수온에서도 사료효율, 성장 등의 정상적인 사육이 가능하다고 한다(손 등, 2007). 넙치는 최적 사육수온이 $21\sim 24^{\circ}\text{C}$ 로서 수온 10°C 이하에서는 거의 먹이를 섭취하지 않는다고 한다(손 등, 2006). $23\pm 1.5^{\circ}\text{C}$ 의 사육수온은 넙치에 있어서 사육 적수온에 해당될 수 있으며, $13\pm 1.5^{\circ}\text{C}$ 의 사육수온은 먹이 섭취에 불리한 수온영역으로 해석할 수 있다. 따라서 NA, PA를 넙치에 경구투여하였을 때, 저수온 영역($13\pm 1.5^{\circ}\text{C}$)에서 혈중으로 흡수되는 농도가 고수온 영역($23\pm 1.5^{\circ}\text{C}$)에 비하여 낮았던 것이라고 생각된다.

뱀장어(21.5°C), 방어(18.5°C , 25.5°C), 은어(19.0°C), 산천어(17.5°C) 및 무지개송어(9.2°C , 17.0°C)를 대상으로 사육수온을 달리 설정해서 NA를 경구투여(30 mg/kg)한 후 미생물학적 검사법(bioassay)을 사용하여 경시적 혈중 농도의 분석 결과를 살펴보면, 어종별의 혈중 농도는 수온 차이에 의한 영향보다는 어종에 의한 영향이 더 크게 나타난 것으로 보고되었다(일본 수산자원보호협회, 1981). 실험에 사용된 방어 및 무지개송어의 경우, 최대혈중농도에 이르는 흡수시간은 방어가 수온에 의한 영향을 거의 받지 않았으며, 무지개송어는 17.0°C 에서 6시간째, 9.2°C 에서는 12시

간짜로 약간 차이가 있었을 뿐이었다. 그러나 본 연구에서는 조피볼락에 대한 NA의 최대혈중농도에 도달한 시간이 13±1.5°C에서는 10시간짜, 23±1.5°C에서는 24시간짜로서 수온에 의한 분명한 차이를 알 수 있었다. 최대혈중농도를 보인 흡수시간은 은어 및 방어가 3시간짜로 가장 빨리 신속하게 흡수되었으며, 뱀장어가 6시간짜 그리고 산천어 및 무지개송어는 6~12시간짜를 기록하였다. 최대혈중농도의 값은 뱀장어(21.9 µg/ml) > 산천어 및 무지개송어(8.3~8.9 µg/ml) > 은어(4.1 µg/ml) > 방어(2.4~2.8 µg/ml)의 순서대로 나타났다. 이들 5종류의 어종은 은어가 24시간 이후 완전히 소실되어 가장 빨리 배설되었고, 나머지는 대부분 72~96시간 이내에 모두 배설되었다. 또한 잉어(23°C)에 NA를 경구투여(20 및 50 mg/kg)하였을 때 혈중농도를 조사한 경우, 20 mg/kg 투여구는 4시간짜, 50 mg/kg 투여구는 3시간짜 최대혈중농도에 도달하였고 모두 48시간 이후에는 신속하게 소실되었다. 지금까지 연구된 NA의 투여에 따른 어종에 대한 혈중의 흡수, 분포 및 배설양상의 관계를 분류해 보면, 뱀장어형, 방어형, 잉어형, 은어형(산천어 및 무지개송어 포함), 넙치형 및 조피볼락형의 6가지로 나눌 수 있었다.

산천어(13.0~13.7°C) 및 뱀장어(25.0~25.5°C)에 대하여 PA를 10 mg/kg(산천어) 및 5 mg/kg(뱀장어) 용량으로 경구투여한 후, 미생물학적 검사법(bioassay)으로써 경시적 혈중 농도의 분석 결과를 살펴보면, 뱀장어는 투여 후 2~4시간짜 최대혈중농도(약 2.5 µg/ml), 산천어는 투여 후 6~12시간짜 최대혈중농도(약 3 µg/ml)에 도달하였으며, 이들 어종에서 24~48시간 이후에는 모두 배설되었다(일본수산자원보호협회, 1982). 본 연구에서 조피볼락에 대한 PA의 최대혈중농도에 도달한 시간이 13 ± 1.5°C에서는 10시간짜, 23 ± 1.5°C에서는 24시간짜로서 출현하

였으며, 144~264시간 이후에 소실되었으므로, 뱀장어 및 산천어보다 혈중에서 오랜 시간 분포하다가 느리게 배설되는 양상을 나타내었다. 지금까지 연구된 NA의 투여에 따른 어종에 대한 혈중의 흡수, 분포 및 배설양상의 관계를 분류해 보면, 뱀장어형, 산천어형, 넙치형 및 조피볼락형의 4가지로 나눌 수 있었다.

어체 내에서 약물동태는 약물의 투여량, 위 공복시간, 흡수, 약물의 생체 내 대사 및 약물의 배설률과 같은 여러 인자에 의존하고(Treves-Brown, 2000), 무엇보다 사육수온에 따라 약물동태학적 측정값들이 크게 차이가 있으며, 약물의 어체 내 잔류기간은 저수온 영역에 비해 고수온 영역에서 현저히 짧아진다고 보고하였다(Björklund and Bylund, 1990; Zhang and Li, 2007). 본 연구에서도 NA, PA의 조피볼락 체내 잔류기간은 저수온 영역에 비해 고수온 영역에서 현저하게 감소하여 이들의 결과와 잘 일치하였다.

국내에서 품목허가된 NA, PA의 제품에는 조피볼락이 사용대상 어종으로 포함되어 있지 못하다. 그렇지만 약사법 제85조(동물용의약품 등에 대한 특례) 제3항에 의하면 수의사 및 수산질병관리사의 진료 또는 처방에 따라 사용할 경우는 그 기준을 지키지 않아도 가능하도록 되어 있다. 다만 동물용의약품의 안전사용기준(수의과학검역원 고시 제2007-25호) 제3조(사용자의 준수사항) 제2호에 의거해서 대상동물 이외의 동물에 사용하거나 용량을 증량하여 사용할 경우, 수의사 또는 수산질병관리사의 출하제한지시서에 의한 출하제한기간을 준수하도록 되어 있다. 따라서 조피볼락에 NA, PA를 사용할 경우는 반드시 위 법규사항을 근거로 하여 국가면허를 소지한 수산질병관리사 및 수의사의 진료 또는 처방을 받아야 할 것이며, 이러한 처방을 증명하는 것은 결국 출하제한지시서를 발급받아 보관해야 할 것이다. 양식어업

인들이 법규에 의거하여 사용대상 어종에 알맞은 치료약품을 사용하는 것이 원칙이지만, 양식어류가 최종 소비단계에서 식품으로 이용되기 때문에 NA 및 PA의 식품위생법상 잔류허용기준(0.03 mg/kg 이하)의 준수여부가 가장 핵심적인 사안일 것이다. 따라서 본 연구결과는 이와 같이 사용대상 어종을 변경할 경우 투여농도 및 용법 등을 설정할 수 있는 기초자료로서 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

요 약

Nalidixic acid(NA), piromidic acid(PA)를 사육수온(13±1.5°C, 23±1.5°C)에 따라서 조피볼락(평균체중 500±30 g)에 60 mg/kg의 농도로 1회 경구투여한 다음, 시간경과에 따라 혈청 내 잔류농도를 분석하였다. 23±1.5°C의 경우, 투여 후 NA는 24시간째(5.87 µg/ml), PA도 24시간째(0.43 µg/ml)에 각각 최대혈중농도에 도달하였다. 13±1.5°C의 경우, 투여 후 NA는 10시간째(6.22 µg/ml), PA도 10시간째(1.57 µg/ml)에 각각 최대혈중농도에 도달하였다. PA의 조피볼락 혈중 내 흡수정도는 23±1.5°C보다 13±1.5°C에서 매우 높게 나타났으며, NA는 수온에 따른 차이가 크지 않았다. NA 및 PA의 조피볼락 혈중 내 소실정도는 13±1.5°C보다 23±1.5°C에서 두드러지게 빨랐다.

NA 및 PA는 one-compartment model로 해석(WinNonlin program)하여 약물동태학적 변수(parameter)를 조사하였다. 23±1.5°C의 경우, 혈장농도-시간곡선하 면적(AUC)은 NA, PA가 각각 161.25 및 41.57 µg·h/ml, 반감기(T_{1/2})는 0.15 h 및 0.58 h, 혈중최고농도의 도달 시간(T_{max})은 12.29 및 8.24 h, 혈중최고농도(C_{max})는 3.85 및 0.21 µg/ml로 계산되었다. 13±1.5°C의 경우, AUC는 NA, PA가 각각 134.42 및 40.36 µg·h/ml, T_{1/2}은 0.18 h 및 0.59 h, T_{max}는 10.67 및 21.15 h, C_{max}는

8.91 및 3.09 µg/ml로 계산되었다.

감사의 글

이 연구는 국립수산물품질관리원(생태 안전형 천연 소득 제 개발, RP-2011-AQ-003)의 지원에 의해 운영되었습니다.

참고문헌

- Björklund, H. and Bylund, G.: Temperature-related absorption and excretion of oxytetracycline in rainbow trout (*Salmo gairdneri* R.). *Aquaculture*, 84: 363-372, 1990.
- Jarboe, H., Toth, B.R., Shoemaker, K.E., Greenlees, K.J. and Kleinow, K.M.: Pharmacokinetics, bioavailability, plasma protein binding and disposition of nalidixic acid in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Xenobiotica*, 23: 961-972, 1993.
- Katae, H., Kouno, K., Takase, Y., Miyazaki, H., Hashimoto, M. and Shimizu, M.: The evaluation of piromidic acid as an antibiotic in fish, an *in vitro* and *in vivo* study. *J. Fish Diseases*, 2: 321-335, 1979.
- Rigos, G., Tyrpenou, A.E., Nengas, I., Alexis, M., and Troisi, G.M.: The kinetic profile of oxolinic acid in sharpnose sea bream, *Diplodus puntazzo* (Cetti 1777). *Aquacult. Res.*, 35: 1299-1304, 2004.
- Treves-Brown, K.M.: Tetracyclines. In *Applied Fish Pharmacology*. pp. 64-82. Kluwer Academic Publishers, Boston, London. 2000.
- Uno, K., Aoki, T., Ueno, R. and Maeda, I.: Pharmacokinetics of nalidixic acid and sodium nifurstyrenate in cultured fish following bolus intravascular admini-

- stration. Fish Pathol., 31: 191-196, 1996.
- Uno, K., Kato, M., Aoki, T., Kubota, S.S. and Ueno, R.: Pharmacokinetics of nalidixic acid in cultured rainbow trout and amago salmon. Aquaculture, 102: 297-307, 1992.
- Zhang, Q. and Li, X.: Pharmacokinetics and residue elimination of oxytetracycline in grass carp, *Ctenopharyngodon idellus*. Aquaculture, 272: 140-145, 2007.
- 日本水産資源保護協會: 水産用醫藥品使用指針 2, pp. 149-162, 1981.
- 日本水産資源保護協會: 水産用醫藥品使用指針 3, pp. 41-51, 1982.
- 국립수의과학검역원 고시 제2007-25호: 동물용의약품의 안전사용기준, 2008.
- 국립수산과학원 병리연구과: 수산용의약품 제품 요약 해설집 2009, pp.30-37, p.52, 2009.
- 손맹현 외 9명: 조피볼락 양식 표준지침서. 국립수산과학원 양식관리팀, p.35, pp.74-79, 2007.
- 손맹현 박민우 외 13명: 넙치 양식 표준지침서. 국립수산과학원 양식연구팀, p.5, 2006.
- 정승희, 최동림, 김진우, 조미라, 서정수, 지보영: Oxytetracycline의 약욕 및 경구투여에 따른 넙치 (*Paralichthys olivaceus*) 체내 약물동태학적 특성. 한국어병학회지, 21: 107-117, 2008.
- 정승희, 김진우, 서정수, 최동림, 지보영, 박명애: 넙치, *Paralichthys olivaceus*에 nalidixic acid, piromidic acid, oxolinic acid의 경구투여 약물동태에 미치는 수온의 영향. 한국어병학회지, 23: 57-67, 2010.
- 최준식: 약물동태학 응용. 서울, 신일상사, pp.3-19, pp. 66-82, p.179, pp.208-213, pp.363-366, 2000.
- 최혜승, 명정인, 박명애, 조미영: 하절기 조피볼락, *Sebastes schlegeli*의 대량폐사에 관한고찰. 한국어병학회지, 22: 155-162, 2009.
- 최혜승, 지보영, 조미영, 박명애: 2006~2008년 남해안 통영·거제해역의 양식 조피볼락, *Sebastes schlegeli* 병원체 감염 현황. 한국어병학회지, 23: 27-35, 2010.

Manuscript Received : January 25, 2011

Revised : March 30, 2011

Accepted : April 4, 2011