J. Korean Fish. Soc. 31(5), 677~684, 1998 한수지, 31(5), 677~684, 1998

수온과 세균 감염이 나일 틸라피아 (*Oreochromis niloticus*)의 oxolinic acid 흡수와 배설에 미치는 영향

김명석 · 박성우* · 허민도 · 정현도
부경대학교 수산생명의학과, *군산대학교 수족병리학과

Effect of Temperature and Bacterial Infection on the Absorption and Elimination of Oxolinic Acid in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)

Myoung Sug KIM, Sung-Woo PARK, Min-Do HUH and Hyun Do JEONG
Department of Aquatic Life Medicine, Pukyong National University, Pusan 608-737, Korea
**Department of Fish Pathology, Kunsan National University, Kunsan 573-400, Korea*

The distribution and elimination of oxolinic acid (OA) following oral (80 mg/kg body weight) and bath (20 mg/ℓ) treatment were examined in the organs and plasma of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) on different temperatures and physiological conditions using a bioassay method. On the analysis of temperature effect, both absorption and elimination of OA after oral administration were delayed in the group at 15℃, but significant difference of the peak concentrations in the tissues of the groups at 15℃ and 25℃ was not revealed. However, the changes of maximam concentration, absorption and elimination rates in the tissues of fish following bath treatment depending on different temperatures were more significantly different from the results of the studies with oral administration. The pharmacokinetics of OA in the tissues of diseased fish, the main target of drug treatment, also appeared to be distinguishable from those of healthy fish.

Key words: oxolinic acid, pharmacokinetics, bioassay, *Oreochromis niloticus, E. tarda* infection, temperature

서 론

Oxolinic acid (OA)는 그람 음성세균 등에 효과가 있다고 보고된 quinolone 계열의 약품으로 (Austin et al., 1983; Bower et al., 1991), 현재 우리 나라의 수산업계에서 oxytetracycline (OTC)과 함께 가장 보편적으로 널리 사용되고 있는 수산용 항균제 중의 하나이다. OA를 포함한 항균제는 그 종류, 투여방법, 어종 등에 따라서 어류의 항균제 흡수, 배설, 분포에 차이를 보인다는 연구결과가 있다 (O'Grady et al., 1988; Björklund et al., 1990; Sohlberg et al., 1994; Choo, 1995). 그러나 항균제의 어체 내에서의 흡수와 배설 등의 대사기능은 어류가 접해 있는 사육환경과 질병 감염 여부에 따라 큰 차이가 있음에도 불구하고 기존의 약동학 및 독성에 대한 정보가 극히 일부 (Björklund et al., 1990; Uno, 1996)를 제외하고는 건강어를 대상으로한 연구결과에 의존하고 있어 질병 감염 어류의 치료에 항균제의 추천농도와 투여횟수 등 기존의 약제사용 방법을 지키더라도 최소혈중유효농도 미달로 인한 치료 실패와 OA의 경우 과잉 투여에 의한 어류에서의 식욕저하, 체색변화, 조혈장기에 지방생성, macrocytic anemia 발생 등의 부작용 발생 (Miyazaki et al., 1984) 등 실제 임상 적용에 많은 문제점이 노출되고 있다. 본 연구에서는 OA를 약욕과 경구의 방법으로 투여하여 투여방법에 따른 어체 내 분포를 조사하였으며, 사육수온을 낮추거나 감염에 의하여 정상어에 비해 변화된 생리적 상태에 있는 어류는 OA의 흡수와 배설에서 적정수온에서 사육된 건강어와 비교하여 어떤 차이가 있는지를 장기 내 농도와 흡수 및 배설 속도를 중심으로 비교 검토하였다.

재료 및 방법

1. 실험 재료

20~60 g 크기의 나일 틸라피아 (*Oreochromis niloticus*)에 OA (아쿠아 옥소린, 한국바이엘, 1 kg 당 oxolinic acid 200 g 함유)를 투여하였으며, 표준 oxolinic acid는 Sigma Chemical Co.로부터 구입하여 사용하였다.

2. 실험어의 전처리

(1) 수온이 투약방법에 따른 OA의 흡수, 분포, 배설에 미치는 영향

저수온에서 실험어의 OA 흡수와 배설을 조사하기 위하여 25℃에서 사육중인 실험어를 15℃에서 순치 시켰

으며, 실험기간 동안 수온을 15 ± 1℃로 유지하였다.

(2) 인위감염용 병원성 균주 및 인위감염

실험어를 인위감염 시키기 위해 선택한 *Edwardsiella tarda* H-4는 나일 틸라피아에 대한 반수치사농도(LD_{50})가 1.2×10^7CFU/fish이며 (박, 1995) OA에 대한 MIC 값은 0.125 μg/mℓ이다. 이 균주를 Phosphate Buffered Saline (PBS, pH 7.2)로 희석하여 실험어에 5×10^7cells/fish의 농도로 복강 주사한 후 감염 후 3일째까지 살아남은 실험어는 *E. tarda* 감염어로 정의하였다.

3. OA의 어류 내 투여

(1) 경구투여 후 어체 내의 OA 흡수, 분포 및 배설

실험어를 100 mg/ℓ tricaine에 약하게 마취시킨 후 OA를 0.2% Agar (Junsei Chemical Co., Ltd) solution에 적정 농도로 녹인 gel 상태의 항균제를 위에 직접 0.1 mℓ씩 1회 강제 투여하였으며, OA의 투여용량은 80 mg /kg body weight (b.w.)가 되도록 하였다.

(2) 약욕 후 어체 내의 OA 흡수, 분포 및 배설

40 ℓ 정수에 OA를 20 mg/ℓ의 농도로 녹이고 산소를 공급하며 실험어를 약욕 시켰으며, 항균제의 역가 유지와 배설물 제거를 위해 24시간마다 같은 농도의 OA가 함유된 정수로 ½씩 환수하였다. 두개의 실험구를 같은 조건에서 약욕 시키면서 한 실험구는 96시간 동안 약물 흡수를 계속적으로 분석하였으며, 다른 실험구는 24시간 동안 OA에 약욕 시킨 후 정수로 옮겨 약물의 배설을 조사하였다.

4. 각 장기 내 OA 농도 변화 분석

(1) OA를 실험어에 투여한 후의 장기 분리

경구투여한 경우는 투약 후 1, 3, 6, 12, 24, 48, 96, 192, 384시간째, 약욕을 시킨 경우는 약욕 시작 1, 3, 6, 12, 24, 48, 96시간째, 그리고 약물의 배설을 관찰하기 위해서는 24시간 약욕 후 0, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 96, 192, 384 시간째 3~5마리를 무작위 추출하여 혈액, 신장, 간, 근육을 분리하였다.

(2) Bioassy 법으로 분석하기 위한 신장, 간, 근육, 혈장 disc 제작

혈액은 8,000 rpm에서 10분간 1회 원심 분리 한 후 혈장을 분리하여 paper disc에 떨어뜨린 후 실온에서 12시간 건조시켜 즉시 분석하거나 −20℃에 보관하였다. 신장, 간, 근육은 pH 7.2, 멸균 PBS와 혼합하여 Tissue tearor (model 985-370, Biospec products, Inc.)로 90초간 마쇄한 후 10,000 rpm에서 20분간 1회 원심 분리로 상등액을 분리하여 혈액과 동일한 방법으로 disc를 제작하였다.

5. 조직 내의 OA 검출을 위한 bioassay 법

(1) Bioassay 용 실험 균주

현장 분리 균주인 *E. tarda* K-1의 OA에 대한 MIC 값은 0.024 μg/mℓ, 검출한계는 0.09 μg/mℓ이었다.

(2) 표준 disc 제작

OA를 12.5 μg/mℓ부터 2 fold로 0.09 μg/mℓ까지 희석하여 직경 8 mm의 paper disc에 떨어뜨린 후 실온에서 24시간 건조시키고 −20℃에 보관하였다.

(3) Disc diffusion 법

E. tarda K-1을 활성화시킨 후 595 nm에서 흡광도를 측정하여 O.D. 0.125가 되게 조절한 후 사용하였다. Tryptic Soy Agar (TSA)에 멸균된 면봉으로 조제된 균액을 균일하게 도말하고 시료 및 표준 disc를 얹어 25℃에서 18~20시간 배양한 후 형성된 저지대를 측정하였다.

6. OA 농도와 저지대 크기 사이의 관계 곡선

OA가 각 시료 내의 단백질과 결합하는 정도를 확인하기 위하여 신장, 간, 근육, 혈액과 25.0~0.19 μg/mℓ OA 희석액을 혼합하여 disc를 제작하고 bioassay 법으로 분석한 후 OA 농도-저지대 크기 사이의 관계를 구해 OA를 멸균 증류수에 녹여 제작한 disc로 구한 표준곡선과 비교하였다. 신장, 간, 근육, 혈장 내에 녹아 있는 OA를 증류수에 녹아 있는 OA에 대비한 역가를 분석하였을 때 신장은 86.5%, 간은 89.0%, 근육은 93.4%, 혈장은 95.0%를 나타내었으므로 각 장기 별로 표준곡선을 구하여 시료 내의 OA 농도를 측정하였다.

7. 약동학적 분석

OA를 경구투여한 후 조직 내 OA 농도-시간의 곡선을 구하고 two - compartment model을 적용하여 잔차법 (Gibaldi et al., 1982)으로 약동학적 분석을 하였다. 공식은

$$C = Ne^{-kat} + Le^{-\alpha t} + Me^{-\beta t}$$

이며 (ka: 흡수율, α, β: 배설률, L, M, N: 계수), 반감기는 $t_{½}=\ln2/ka$, α, β로 구하였다. 약욕 후 배설기에서는 먼저 조직 내 OA 농도-시간의 곡선을 구하고 one - compartment model을 적용하여 배설반감기를 $t_{½}=\ln2/k$ (k: 배설률)로 구하였다.

결 과

1. 경구투여된 OA의 흡수, 배설 및 분포

수온이 25℃인 사육수에 최소 2주일 이상 순치한 건강한 나일 틸라피아에 OA를 80 mg/kg b.w.의 농도로 경구투여한 후 신장, 간, 근육, 혈장 등을 각각의 검체로부터 취하고 bioassay 법으로 장기 내의 OA 농도를 분석하였다 (Fig.1). 신장, 간, 근육, 혈장 내의 측정된 OA 최고농도는 각각 21.23 (±2.91), 18.38 (±1.82), 12.68 (±1.90), 12.51 (±1.96) μg/g or mℓ로 신장과 간에서 근육과 혈장보다 높은 농도의 OA가 검출되었다. 잔차법으로 구한 신장, 간, 근육, 혈장의 흡수반감기 ($t_{½ka}$)는 0.76, 0.79, 0.89, 0.87시간, 배설반감기 ($t_{½\beta}$)는 79.35, 79.70, 67.27, 47.43시간으로 나타나 혈장으로부터의 배설이 타장기에 비해 빠르게 진행됨을 알 수 있었다. 투여 후 384 시간째는 어느 장기에서도 OA는 검출되지 않았다.

2. 약욕법으로 투여된 OA의 흡수, 배설 및 분포

건강한 실험어를 25℃에서 OA 20 mg/ℓ의 농도로 96시간동안 계속 약욕시키는 동안의 OA 흡수, 분포를 분석하고, 동시에 24시간 약욕 후 OA가 없는 정수에 실험어를 옮겨 OA의 배설을 조사하였다. 약욕기간 중 각 장기 내의 OA 농도는 약욕 시작 후 12~24시간째 항정상태에 도달하였다. 96시간 약욕 후의 신장, 간, 근육, 혈장 내의 OA 농도는 37.57 (±14.78), 26.71 (±8.03), 20.56 (±0.51), 22.65 (±3.78) μg/g or mℓ로 신장과 간에서 근육과 혈장보다 높은 농도의 OA가 검출되었다 (Fig.2). 24시간 약욕시킨 어류의 각 장기에서의 OA 배설반감기는 신장

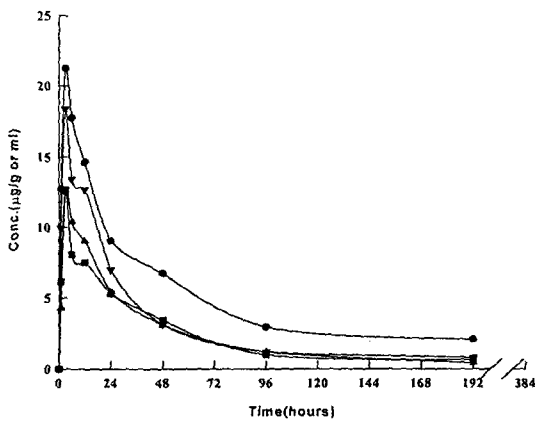

Fig. 1. Concentrations of oxolinic acid in kidney (●-●), liver (▼-▼), muscle (■-■) and plasma (▲-▲) of healthy Nile tilapia following a single oral administration of 80 mg/kg body weight at 25℃.

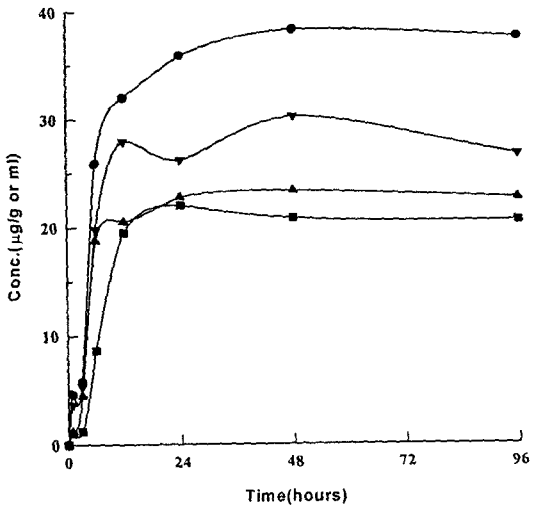

Fig. 2. Absorption of oxolinic acid in kidney (●-●), liver (▼-▼), muscle (■-■) and plasma (▲-▲) of healthy Nile tilapia at 25℃. The drug was given by a bath treatment in 20 mg/ℓ through out the experimental period.

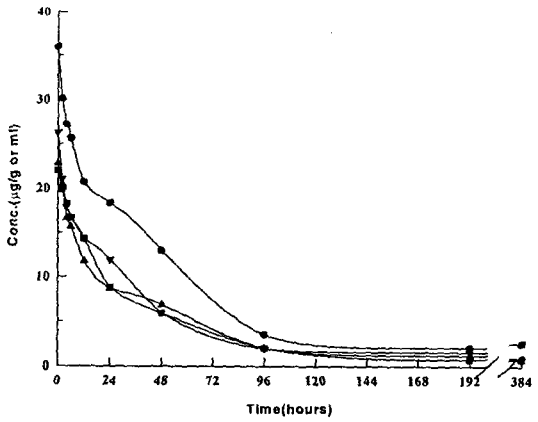

Fig. 3. Elimination of oxolinic acid in kidney (●-●), liver (▼-▼), muscle (■-■) and plasma (▲-▲) of healthy Nile tilapia following a bath treatment in 20 mg/ℓ for 24 hours at 25℃.

45.85시간, 간 45.65시간, 근육 38.93시간, 혈장 44.70시간으로 나타났다 (Fig.3).

3. 수온이 경구투여된 OA의 흡수, 분포 및 배설에 미치는 영향

나일 틸라피아가 저항 할 수 있는 최저수온인 15℃에서 순치된 실험어에 OA를 80 mg/kg b.w.의 농도로 경구투여하여 OA 흡수와 배설이 적정수온에서의 경우에 대비하여 어떠한 변화를 나타내는지 조사하였다 (Fig.4). 각 조직 내의 측정된 최고농도는 신장, 간, 근육, 혈장에서

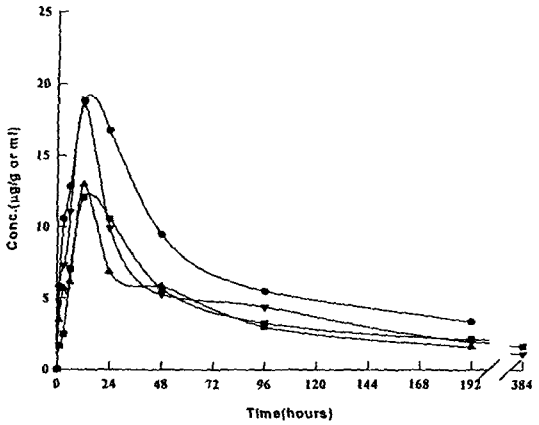

Fig. 4. Concentrations of oxolinic acid in kidney (●-●), liver (▼-▼), muscle (■-■) and plasma (▲-▲) of Nile tilapia following a single oral administration of 80 mg/kg body weight at 15℃.

각각 18.87 (± 1.68), 18.66 (± 3.02), 12.08 (± 2.40), 12.99 (± 1.67) μg/g or mℓ로 신장과 간에서 근육과 혈장보다 높은 농도의 OA가 검출되었다. 흡수반감기 ($t_{1/2ka}$)는 신장 3.77시간, 간 3.71시간, 근육 3.38시간, 혈장 4.10시간이며, 배설반감기 ($t_{1/2\beta}$)는 신장 100.40시간, 간 96.91시간, 근육 155.26시간, 혈장 77.58시간으로 25℃ 실험구와 비교하여 약물의 흡수, 배설은 지연되었다.

4. 수온이 약욕법으로 투여된 OA의 흡수, 분포 및 배설에 미치는 영향

수온 15℃에 순치시킨 실험어에 OA를 약욕의 방법으로 투여하였을 때 나타나는 흡수와 배설은 적정수온인 25℃에서의 그것과 비교하여 어떠한 차이를 나타내는지 조사하였다. OA 20 mg/ℓ의 농도로 15℃에서 약욕을 시작한 후 1시간째까지 실험어의 어느 장기에서도 OA가 검출 되지 않았으며, 특히 근육에서는 약욕 시작 3시간째까지 OA가 검출되지 않았다. 15℃에서는 항정상태 없이 약욕 시작 후 96시간까지 OA의 농도가 모든 장기에서 지속적으로 증가하여 약욕 시작 96시간째는 26.37 (± 3.82) (신장), 22.98 (± 3.30) (간), 18.34 (± 0.53) μg/g (근육), 22.28 (± 3.42) μg/mℓ (혈장)이 검출되어 간, 근육, 혈장에서의 OA 농도는 25℃ 실험구에서 나타난 각 장기내의 항정상태 농도와 유사하게 되었다 (Fig.5). 약욕 시작 후 24시간이 경과하였을 때 실험어의 일부를 OA가 없는 정수로 옮겨 OA의 배설 경향을 조사하였을 때, 24시간 약욕 직후의 각 장기 내의 OA 농도가 6.93 (± 0.79) (신장), 5.46 (± 2.66) (간), 3.75 (± 0.96) μg/g (근육), 3.86 (± 0.75) μg/mℓ (혈장)으로 25℃ 실험구의 그것보다 1/5~1/6로 낮게 나타났다. 배설반감기 ($t_{1/2\beta}$)는 65.39 (신장), 64.18 (간), 65.39 (근육), 60.27시간 (혈장)으로 25℃ 실험구의 38~45시간 보다 길어져 수온의 변화가 나일 틸라피아의 OA 약동학적 특성에 큰 영향을 미침을 확인하였다 (Fig.6).

5. 인위감염된 나일 틸라피아에서 경구투여된 OA의 흡수, 분포 및 배설

동해안의 넙치 병어로부터 분리한 *E. tarda* H-4를

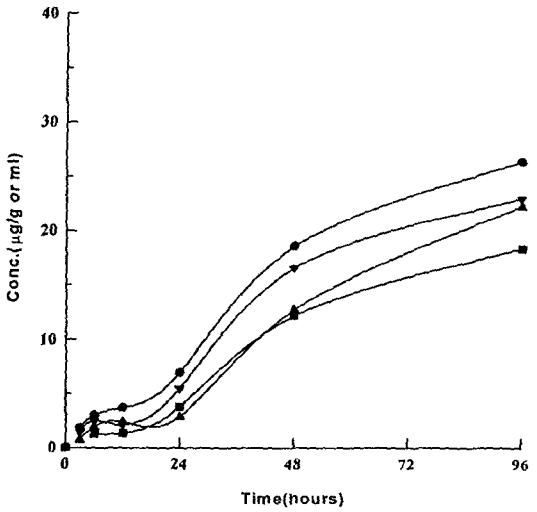

Fig. 5. Absorption of oxolinic acid in kidney (●-●), liver (▼-▼), muscle (■-■) and plasma (▲-▲) of Nile tilapia at 15℃. The drug was given by a bath treatment in 20 mg/ℓ through out the experimental period.

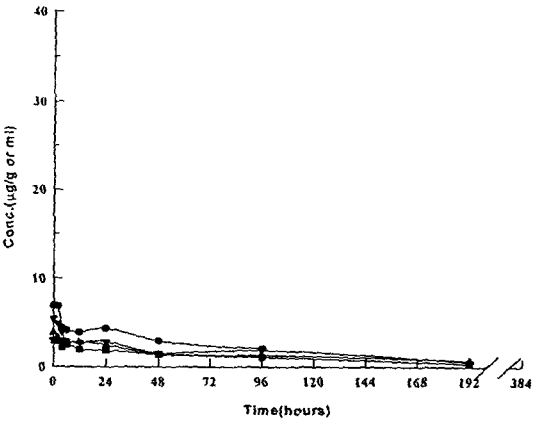

Fig. 6. Elimination of oxolinic acid in kidney (●-●), liver (▼-▼), muscle (■-■) and plasma (▲-▲) of Nile tilapia following a bath treatment in 20 mg/ℓ for 24 hours at 15℃.

나일 틸라피아 복강 내에 주사한 후 OA를 80 mg/kg b. w.의 농도로 투여하였다. 실험기간 중 대조구는 80%가 폐사하였으며, OA를 투여한 실험구는 3일 동안의 감염기간 중 7.5%, 그리고 실험기간 중 약 10%가 폐사하였다. 경구투여 후 감염어 각 장기내의 최고농도는 신장, 간, 근육, 그리고 혈장 모두에서 건강어와 유사하였으나, 흡수반감기 ($t_{½ka}$)는 1.68 (신장), 1.85 (간), 1.74 (근육), 1.70시간 (혈장)으로 건강한 실험구의 0.76~0.89시간보다 2배이상 길어졌으며, 배설반감기 ($t_{½\beta}$)는 140.3 (신장), 167.3 (간), 215.4 (근육), 124.5시간 (혈장)으로 나타나 (Fig.7), OA를 경구투여시 세균에 감염된 나일 틸라피아에서 건강어보다 지연된 흡수와 배설의 경향을 보여주었다.

6. 인위감염 된 나일 틸라피아에서 약욕법으로 투여된 OA의 흡수, 분포 및 배설

E. tarda H-4로 인위감염시킨 감염어구는 실험기간 중 폐사가 없었으며 OA 20 mg/ℓ 농도에서 96시간 동안 약욕하였을 때 48시간 경에 항정상태에 도달하며 96시간째의 조직 내 OA 농도는 신장 20.71 (± 1.41) μg/g, 간 12.66 (± 0.62) μg/g, 근육 9.04 (± 0.83) μg/g, 혈장 13.45 (± 2.28) μg/mℓ로 모든 장기에서 OA의 최고농도가 정상어보다 낮아졌다 (Fig.8). 24시간 동안 OA에 약욕을 시킨 후부터 분석된 혈장에서의 배설반감기 ($t_{½\beta}$)가 혈장 31.98시간으로 나타나 (Fig.9) 건강어의 12.60시간에 비하여 지연된 배설속도를 보여 주었다.

고 찰

수온의 변화, 세균감염이 어류에 투여된 약물의 흡수, 분포 및 배설에 어떤 영향을 나타내는지를 분석하여 보다 적절한 항균제 사용의 정보를 얻고자 하였다.

본 연구의 bioassay 법에 사용한 *E. tarda* K-1 균주는

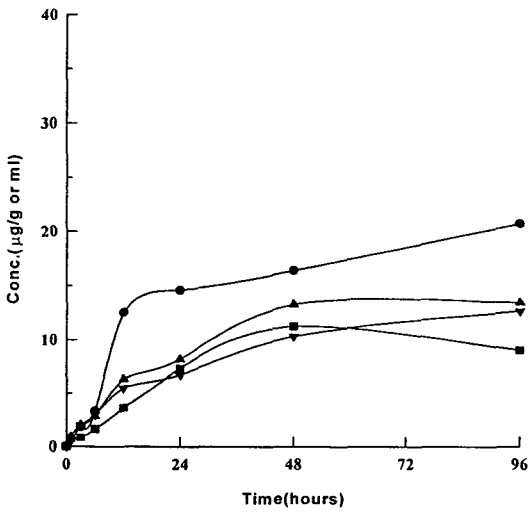

Fig. 8. Absorption of oxolinic acid in kidney (●-●), liver (▼-▼), muscle (■-■) and plasma (▲-▲) of Nile tilapia infected experimentally with *Edwardsiella tarda*. The drug was given by a bath treatment in 20 mg/ℓ at 25℃ through out the experimental period.

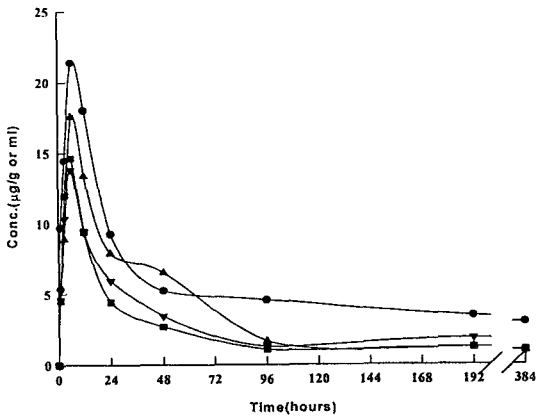

Fig. 7. Concentrations of oxolinic acid in kidney (●-●), liver (▼-▼), muscle (■-■) and plasma (▲-▲) of Nile tilapia infected experimentally with *Edwardsiella tarda*. Oxolinic acid was orally administrated at 80 mg/kg body weight at 25℃.

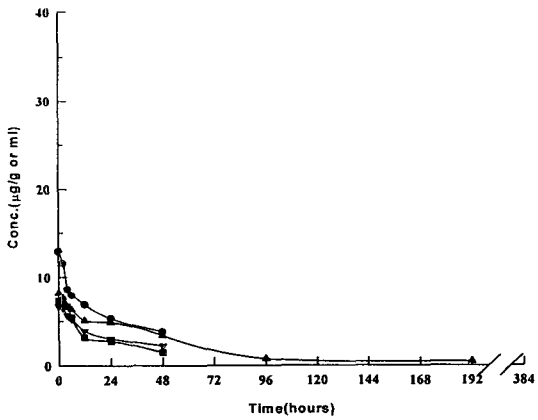

Fig. 9. Elimination of oxolinic acid in kidney (●-●), liver (▼-▼), muscle (■-■) and plasma (▲-▲) of Nile tilapia infected experimentally with *Edwardsiella tarda*. Oxolinic acid was administrated by bath treatment in 20 mg/ℓ for 24 hours at 25℃.

검출한계가 0.09 μg/mℓ로 Pearson 등(1993)이 사용한 bioassay용 균주의 검출한계, 즉, *Bacillus subtilis* ATCC 6633의 2.5 μg/mℓ, *Bacillus cereus* ATCC 11778의 0.3 μg/mℓ, *Escherichia coli* ATCC 25922의 0.3 μg/mℓ와 비교해 볼 때 검출한계가 낮아 실험에 사용하는데 적합하다고 사료되었다.

수온의 변화는 어류에 있어서 약물의 흡수, 분포 및 배설에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. Sohlberg 등(1994)은 flumequine (FQ)을 5 mg/kg b.w.로 무지개송어에 경구투여 하였을 때 13℃에서는 혈장 내 최고농도(C_{max})가 1.91 μg/mℓ, 최고농도 도달시간(T_{max})은 19.1시간이고, 3℃에서는 C_{max}, T_{max}가 각각 1.07 μg/mℓ, 54.5시간으로 변한다고 보고하였으나, Ueno 등(1988)은 무지개송어에 OA를 경구로 투여하였을 때 수온이 흡수속도에는 영향을 주지만 장기 내 최고 농도에는 영향을 주지 않는다고 하였다. 이번 연구에서 15℃에 순치 시킨 나일 틸라피아에 경구로 OA를 투여 하였을 때에 흡수반감기가 3.77~4.10시간, 배설반감기가 77.58~155.26시간으로 나타나 적정수온인 25℃의 실험구에서 분석된 흡수반감기 0.76~0.89시간, 배설반감기 47.43~79.70시간과 비교할 때 흡수와 배설속도가 느려졌다. 그러나 각 조직내의 최고농도는 신장, 간, 근육 및 혈장에서 각각 18.87, 18.66, 12.08, 12.99 μg/g or mℓ로 25℃ 실험구와 유사하였고, 체내 분포에서 신장과 간의 농도가 근육과 혈액의 농도보다 높은 것도 유사하므로 수온의 차이로 생긴 어류의 생리적 변화는 최고 농도보다는 약물의 흡수, 배설 속도에 더 많은 영향을 미친다는 Ueno 등(1988)의 보고와 유사한 경향을 보였다 (Fig.1, Fig.4).

투약 방법, 어종의 차이에 따라서 약동학적 성질이 변화하는 것이 알려져 있다. Samuelsen 등(1997a)은 대서양넙치에 FQ를 25 mg/kg b.w.의 농도로 경구투여와 복강주사의 방법으로 1회 투여하였을 때 경구투여는 투여 후 24시간째, 복강주사는 9시간째 혈장 내 최고 농도에 도달하는 결과를 보여 주었다. Malvisi 등(1997)은 참돔에 FQ를 12 mg/kg b.w.의 농도로 5회 경구투여 한 경우 근육, 척추, 표피에서 최종투여 후 24시간째 최고 농도가 측정되었다. 또한 Samuelsen 등(1997b)은 4종류의 sulphonamide를 대서양넙치에 약욕의 방법으로 투여하였을 때 항정상태에 도달하는 시간에 차이가 있음을 보고하여 항균제의 종류에 따라서도 약동학적 성질에 차이가 있음을 알 수 있다.

투약 방법을 달리하여 15℃ 실험구를 24시간 동안 OA에 약욕시킨 직후의 각 조직 내의 농도는 25℃ 실험구 조직내의 농도보다 5~6배 낮은 것으로 나타나 O'Grady 등(1988)이 약욕법으로 항균제 투여시 저수온에서는 약물의 흡수가 잘 되지 않는다는 보고와 유사한 결과를 보였다. 그러나, 15℃ 실험구는 약욕 초기 흡수는 거의 이루어지지 않는 반면에 96시간까지 지속적인 흡수가 이루어져 조직내의 OA 농도가 25℃ 실험구에서의 항정상태 농도와 유사하게 나타났다. 따라서 저수온에서는 흡수의 지연과 함께 배설도 지연된다고 할 수 있다 (Fig.2, Fig. 5). 또한 약욕 후 배설에서도 배설반감기가 60~65시간으로 25℃ 실험구 (38~45시간)보다 그 속도가 느려지므로 (Fig.3, Fig.6), 수온이 어류의 OA 흡수속도는 물론 배설속도에도 영향을 준다고 할 수 있다. 이런 차이는 어류가 변온동물이기 때문에 저수온에서는 세포막의 유동성 감소 또는 대사능력의 감소에 의하여 약물의 흡수와 배설이 지연되었기 때문이라 생각할 수 있지만 이에 대하여는 보다 구체적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

*E. tarda*에 인위 감염시킨 실험어에 80 mg/kg b.w.의 OA를 강제 경구투여 하였을 때, 흡수반감기 ($t_{½ka}$)는 건강어의 경우에 비해 약 2배이상 길어졌으며, 배설반감기 ($t_{½\beta}$)도 건강어보다 길어졌고 (Fig.7), 간에서의 OA 최고농도는 표준편차가 ±5.79로 개체에 따른 차이가 있지만 정상어에 비해 낮은 결과를 보여 주었으나 다른 장기내의 OA 최고농도는 25℃ 실험구에 비해 약간 높거나 유사한 것으로 나타났다. 하지만 약욕법으로 인위 감염어에 OA를 투여하였을 때는 각 장기의 OA 농도가 정상어에 비하여 낮은 것을 관찰하였다. 이와 같은 결과는 어류에서의 *E. tarda* 감염이 간 조직에 괴사, 육아종, 농양 등을 형성하기 때문에 (Miyazaki et al., 1985) 각종 병변이 간 실질 내 혈류순환 및 세포 내 섭취에 장애를 준 결과인 것으로 생각되며 기타 장기에서의 약물 분포 경향에도 영향을 주었을 것으로 사료된다. 그러나 *E. tarda*의 감염 중 간 조직의 실질 괴사가 적게 일어나고 간 세포의 기능 저하만 일어나는 초기의 경증 감염이나 만성감염 등에서는 또 다른 약동학적 경향이 나타날 수도 있을 것이라 사료된다.

또한 본 연구에서 인위 감염어에 약욕법으로 OA를 투여하였을 때 약욕 시작 96시간째의 각 장기의 최고농도는 건강어에서의 약 46~80% 수준으로 낮아지며 (Fig. 8) 배설반감기도 2.5배이상 길어지므로 (Fig.9), 감염에 의한 약동학적 변화는 약욕법으로 OA를 투여하였을 때 더욱 뚜렷하게 나타난다고 할 수 있다. 그러나 이러한 결과는 O'Grady 등(1988)이 furunculosis에 감염된 대서양연어에서 FQ 50 ppm으로 pH 7, 11℃에서 1시간 약욕하였을 때의 혈청내의 농도는 34 μg/mℓ로 건강어의 35 μg/mℓ과 비교할 때 차이를 보이지 않는다는 보고와 차이가 있다. 이는 항균제 및 감염원의 종류, 병증의 심도

등의 차이에 의한 것일 수 있으므로 결과의 해석에 있어 실험어의 생리적 상태 등을 충분이 고려하여야 할 것이다. 자료화하지는 않았으나 *Aeromonas hydrophila*에 자연 감염된 나일 틸라피아에 OA를 약욕법으로 투여하였을 때 근육 내의 OA 농도가 건강어에 비해 낮아지는 등 *E. tarda* 감염어와는 다른 약물 분포를 보여 주는 것이 확인되기도 하였는데 이것은 *A. hydrophila*가 아가미, 지느러미 및 체표에 부식과 괴사를 유발하는 등 (Grizzle et al., 1993) 감염원에 따른 어체의 병리학적 생태 차이에 기인된 것으로 생각된다.

어류는 발병에 의한 생리적 변화뿐만 아니라 수온 등의 환경 요인에 의해서도 생리적 상태가 많이 변화한다. 그러므로 다양한 생리적 상태에 있는 어류를 대상으로 OA를 투여하여 약물의 흡수, 배설 및 분포를 조사한 본 연구의 결과에서 항균제를 어류에 투여할 경우는 수온이 낮은 시기에는 항균제의 투여 간격을 길게 하고 약욕을 할 경우는 약욕 시간을 길게 하여야 하며, 감염어가 많은 경우는 어체에 부작용이 없는 범위 안에서 투약농도를 높이거나 투여기간을 늘리는 것이 약물의 치료 효과를 높이는 방법이 됨을 알 수 있었다.

요 약

Oxolinic acid (OA)를 경구 (80 mg/kg body weight)와 약욕 (20 mg/ℓ)의 방법으로 각기 다른 생리적 상태에 있는 나일 틸라피아 (*Oreochromis niloticus*)에 투여한 후 어류의 각 장기 내에 분포하는 OA의 농도를 bioassay 법으로 분석함으로써 어류의 생리적 상태가 OA 흡수, 분포 및 배설에 미치는 영향을 조사하였다. 사육수의 온도를 15℃와 25℃로 한 실험구에 OA를 경구로 투여한 후 약물의 흡수와 배설을 비교해 보면, 15℃ 실험구에서의 약물 흡수와 배설속도는 25℃ 실험구보다 느렸지만 각 장기 내 최고농도는 25℃ 실험구와 유의성 있는 차이를 보이지 않았다. 그러나 OA를 약욕법으로 투여하는 경우 흡수 및 배설속도 모두 온도차에 의한 명확한 차이를 보여 주었다. 약물투여의 실질적인 목표가 되는 병어에서의 약물분포를 분석하기 위하여 *E. tarda*에 인위감염된 어류에 OA를 경구와 약욕의 방법으로 투여하였을 때 각 조직 내의 약물 분포 및 농도의 변화는 건강어에 대비하여 구별됨을 확인하였다.

사 사

본 연구는 1997년도 교육부 해양/수산과학 분야 학술연구 조성비의 지원에 의하여 수행 되었습니다.

참 고 문 헌

Austin, B., R. Jeanne and Alderman, D. J. 1983. Control of furunclosis by oxolinic acid. Aquaculture, 32, 101~108.

Björklund, H. and G. Bylund, 1990. Temperature-Related absorption and excretion of oxytetracycline in rainbow trout (*Salmo gairdneri* R.). Aquaculture, 84 : 363~372.

Bower, P. R., JR. Schachate, J. H., Wooster, G. A. and Babish, J. G. 1991. Experimental treatment of *Aeromonas salmonicida* infectious with enrofloxacin and oxolinic acid : fields trails. J. Aquatic Animal Health, 2, 198~203.

Choo, P. S. 1995. Withdrawal time for oxytetracycline in red tilapia cultured in freshwater. Asian fisheries Science, 8, 169~176.

Gibaldi, M and D. Perrier (Editors) 1982. Drugs and Pharmaceutical Sciences, vol. 15. Pharmacokinetics. Marcel Dekker, New York, 494 pp.

Grizzle, J. M. and Y. Kiryu 1993. Histopathology of gill, liver and pancreas and serum enzyme level of channel catfish infected *Aeromonas salmonicida* complex. J. Aquatic Animal Health, 5, 36~50.

Malvisi, J., G. D. Rocca, P. Anfossi and G. Giorgetti 1997. Tissue distribution and depletion of flumequine after in-feed administration in sea bream (*Sparus aurata*). Aquaculture, 157, 197~204.

Miyazaki, T., R. Nakauchi and S. Kuboda, 1984. Toxicological examination of oxolinc acid and nalidixic acid in yellowtail. Bull. Fac. Fish. Mie Univ. Miedai Suisan Kenpo. no. 11, 15~26.

Miyazaki, T. and N. Kaige, 1985. Comparative histopathology of Edwardsiellosis in Fishes. Fish Pathology, 20 (2/3), 219~227.

O'Grady, P., M. Moloney and P. R. Smith, 1988. Bath administration of the quinoline antibiotic flumequine to brown trout *Salmo trutta* and Atlantic salmon *S. salar*. Disease of Aquatic organisms, 4, 27~33.

Pearson, M. and V. Inglis, 1993. A sensitive microbioassay for the detection of antibacterial agents in the aquatic environment. Journal of Fish Diseases, 16, 255~260.

Samuelsen, O. B. and A. Ervik, 1997a. Single dose pharmacokinetic study of flumequine after intravenous, intraperitoneal and oral administration to Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus*) held in sea water at 9℃. Aquaculture, 158, 215~227.

Samuelsen, O. B., B. T. Lunestad and A. Jelmert, 1997b. Pharmacokinetic and efficacy studies on bath-administring potentiated sulphonamides in Atlantic halibut, *Hippoglossus hippoglossus* L. J. Fish Diseases, 287~296.

Sohlberg, S. A. Aulie and N. E. Sφli, 1994. Temperature-dependent absorption and elimination of flumequine in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum) in fresh water. Aquaculture, 119, 1~10.

Ueno, R. M. Okumura and Y. Horiguchi and S. S. Kuboda, 1988. Levels of oxolinic acid in cultured rainbow trout and amago salmon after oral administration. Nippon Suisan Gakkaishi, 54 (3), 485~489.

Uno, K. 1996. Pharmacokinetic study of oxytetracycline in healthy and vibriosis-infected ayu (*Plecoglossus altivelis*). Aquaculture, 143, 33~42.

朴景顯. 1995. 나일 틸라피아에 대한 PS-K의 면역 증강 효과. 석사 학위 논문, 부산 수산 대학교, 44 pp.

1998년 5월 19일 접수
1998년 9월 5일 수리