

양식넙치에 경구투여한 Ciprofloxacin의 근육조직 잔류량을 이용한 휴약 기간 설정 연구

김풍호* · 이희정 · 조미라 · 김지희¹ · 손광태² · 이태식¹
 국립수산물안전연구원 식품안전연구과, ¹양식환경연구센터, ²남해수산물연구소 증식연구과

Withdrawal Times of Ciprofloxacin in Olive Flounder (*Paralichthys olivaceus*) after Oral Administration

Poong Ho KIM*, Hee Jung LEE, Mi Ra JO, Ji Hoe KIM¹, Kwang Tae SON² and Tae Seek LEE¹

Food safety Research division, National Fisheries Research and Development Institute, Busan 619-902, Korea

¹Aquaculture Environment Research Center, NFRDI, Tongyeong 650-943, Korea

²South sea Research Institute, NFRDI, Yeosu 556-823, Korea

Ciprofloxacin is 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 established. The depletion of ciprofloxacin was investigated in the olive flounder under field conditions. Fish were kept in an inland fish farm and fed a commercial diet containing 5 mg/kg of ciprofloxacin for 13 days. Seven fishes per sampling time were examined during and after the treatment. Ciprofloxacin and its major metabolite, enrofloxacin, were analyzed using HPLC with a fluorescence detector. The concentrations of ciprofloxacin and enrofloxacin in muscle increased during the medication period, and then decreased rapidly. The ciprofloxacin and enrofloxacin concentration in the olive flounder peaked on days 11 and 13, respectively, with maximum concentrations in muscle of 0.58 and 0.73 mg/kg. Residual ciprofloxacin and enrofloxacin were eliminated rapidly; 6 days after treatment, the respective levels in muscle were 0.04 and 0.10 mg/kg and neither was detected 15 days post treatment. The level of ciprofloxacin accumulation at the beginning of oral administration was variable according to the farming conditions, but the overall exhaustion time was similar. In conclusion, an adequate withdrawal period for enrofloxacin is 15 days in the case of oral ciprofloxacin administration.

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

서 론

시프로플록사신(Ciprofloxacin)은 1980년대에 개발되어 사람의 호흡기, 소화기 및 요로계 질병에 대한 임상적 치료에 널리 사용되어 왔다(Kaatz et al., 1987). 시프로플록사신은 기존의 quinolone계 항균제에 비하여 항균력이 우수하며 신독성 및 백내장 등의 부작용은 거의 문제가 되지 않고, 경구투여에 의한 흡수율이 높아 어류양식장에 쉽게 사용할 수 있는 장점이 있는 약제이지만(Heo et al., 1998), 최근 10여년 동안 사용량이 증가하면서 동물체내에 잔류하는 문제가 발생하게 되었다.

항생물질 및 합성항균제에 대해서는 동물용 의약품 또는 사료 첨가물의 사용 시에 사용기준 등이 정해져 있다. 사용기준 등에는 어종에 따라서 사용할 수 있는 약제의 종류나 적정한 사용량, 사용방법, 그리고 휴약 기간 등을 설정하고 있다. 이렇게 어종 및 약품에 따라 휴약 기간을 다르게 권고하고

있는 것은 어류 체내에서 약제의 대사 등이 어종에 따라서 서로 다르기 때문이며, 질병의 치료에 과량의 약제를 투여하면 약해가 생기기 쉽고, 또한 적은 용량을 투여하면 효과가 없으며, 특히 예방을 위하여 소량의 항균제를 지속적으로 투약하는 것은 내성균을 유발할 위험이 높기 때문이다(Okamoto et al., 1991; Kaji et al., 1995; Kurobane et al., 2000; Horie and Nakazawa, 1995; Hayama et al., 1998; Heo et al., 1992). EU에서는 fluoroquinolone계열 항균제가 동물용으로 허가되어 있으나, 사람들이 과량 섭취하게 되면 위해를 받을 수 있기 때문에 특히 엔로플록사신과 시프로플록사신에 대해서는 어류 및 동물의 근육중의 최대잔류허용량(Maximum residue level)을 100 µg/kg으로 설정하고 있다(EMEA, 2002). 우리나라에서도 수산물 중의 최대허용잔류기준치를 엔로플록사신 단독 또는 시프로플록사신과의 합한 양으로 0.1 mg/kg으로 규정하고 있다.

어류에 사용하는 항생제 및 항균제의 질병에 관한 치료효과(Ho et al., 2000; Inglis et al., 1992; Lim et al., 2003, Jeon et al., 2002)와 질병에 대한 일부의 어류 휴약 기간 연구는

*Corresponding author: phkim@nfrdi.go.kr

약물동태학적인 연구로서 어체 내의 혈액 분석을 통하여 주로 OTC (Oxytetracycline)의 휴약 기간을 구명을 수행하여 왔으며 (Kim et al., 2002; Lewbart et al., 1997; Bowser et al., 1992; Jung et al., 2008; Bjorklund et al., 1999; Uno et al., 1992; Elema et al., 1996; Rigos et al., 2002), 시프로플록사신에 대한 연구는 뱀장어 (Guo et al., 2005)에 대한 연구가 수행되었다. 그러나 식품위생학적 측면에서 어체 근육 중에 잔류하는 항균제를 분석하는 것이 타당할 것으로 판단되었으며, 명확한 휴약 기간을 위해서는 산업화 규모의 양식장에서 실제로 사용하는 항균제를 투여한 후 근육에 잔류하는 항균제를 분석하여야 식품위생 측면에서 안전한 수산물을 확보할 수 있을 것으로 사료된다.

따라서 본 연구에서는 우리나라에서 가장 많이 양식되고 있는 넙치를 대상으로 fluoroquinolone계 항균제 중에서 가장 문제가 되고 있는 동물용 시프로플록사신의 휴약 기간을 구명하고자 하였다. 휴약 기간은 산업적인 양식시설을 이용하여 양식 중인 넙치에 시프로플록사신을 첨가한 사료를 경구투여하고 넙치 근육에 축적 및 배출되는 잔류농도를 측정하여 식품 중 잔류허용기준치 이하로 감소하는데 소요되는 시간으로 계산하였다.

재료 및 방법

실험어

실험어는 전남 해남군 사설 양식장에서 양식어류의 질병이 가장 많이 발생하고, 신진대사가 왕성한 8월부터 11월까지 하절기에 수행하였다. 실험어는 400 g 전후의 질병이 없는 넙치 (olive flounder, *Paralichthys olivaceus*)를 약 200-400마리씩 40톤형 콘크리트 수조에 수용하여 양식하였다.

항생제 투여

시프로플록사신은 동물용 의약품으로 시판되고 있는 A사 및 B사의 수산용 분제 (1 kg 중 시프로플록사신 50 g 함유)를 시중 동물용 의약품 판매소로부터 구입하여, 일일 섭취량이 어체중 kg 당 시프로플록사신이 5 mg이 되도록 생사료와 혼합한 습사료를 제조하여 매일 1회씩 13일 동안 경구 투여하였다.

시료 채취

시프로플록사신이 첨가된 사료를 경구투여 중에는 0, 3, 6, 9, 11, 13일 후에 실험어를 채취하였으며, 경구투여를 마

친 후에는 일반 사료를 계속 투여하면서 3-5일 간격으로 30일 동안 지속적으로 매회 7마리씩 채취하였다. 채취한 시험어는 즉살 시킨 후 실험실로 운송하여 근육을 채취하고 즉시 분석하였다.

시프로플록사신 항균제 추출

시프로플록사신 항균제는 Jo et al. (2006)의 방법을 사용하여 다음과 같이 추출하였다. 어육 5 g을 취하여 phosphoric acid와 acetonitrile 혼합한 이동상 용액 40 mL를 가하여 호모게나이저 (Polytron PT 3000, Switzerland)로 2분간 균질화시켰다. 이 균질액을 원심관으로 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)에 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 µm 여과지 (PTFE, Millipore, USA)로 여과하였다.

시프로플록사신 및 엔로플록사신 분석조건

어육 중 엔로플록사신 및 시프로플록사신의 분석은 형광검출기가 장착된 HPLC (Shiseido nanospace, Japan)로 분석하였으며, 분석조건은 Table 1에 나타내었다. 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.)과 형광검출기 (Ex 280 nm, Em 450 nm)를 사용하였다. Column 온도는 30°C로 고정하였으며, 시료는 20 µL를 주입하여 50분간 분석하였다.

표준곡선 작성 및 회수율

시프로플록사신을 0.1-2.0 mg/kg 농도로 이동상에 녹인 표준용액을 HPLC에 20 µL 주입하여 도출된 피크면적에 의하여 표준곡선을 작성하였다. 회수율은 시프로플록사신 표준용액을 0.05-0.5 mg/kg 농도로 넙치의 근육에 첨가한 후 각 농도에서 시프로플록사신을 추출하여 HPLC로 측정하였다.

휴약 기간 설정

본 연구에서의 휴약 기간은 수산물의 엔로플록사신과 시프로플록사신의 합한 양으로 최대허용잔류 기준치 (0.1 mg/kg)

Table 1. HPLC instruments and analysis conditions for fluoroquinolone

Item	Analysis condition
HPLC system	Shiseido nanospace SI-2
Detector	Fluorescence Ex 280 nm, Em 450 nm
Column temp	35°C
Flow rate	1 mL/min
Column	4.6 mL ID×250 mm (Shiseido UG-120 type C ₁₈)
Injection volume	20 µL
Mobile phase	Acetonitrile : 0.1 M Phosphoric acid (Added to tetrahydrofuran 5 mL, pH 2.5)=9:91

를 기준으로 산정하였으며, 전체 분석시료가 기준치를 초과하지 않는 기간으로 구명하였다. 또한 경구투여 및 휴약 기간 동안의 근육 중 잔류량의 평균간 유의성 ($p < 0.05$) 검정과 수온이 투약 및 휴약 기간에 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, 휴약 기간 동안의 어체내 항균제의 잔류량 감소곡선을 회귀방정식을 이용하여 확인하였다.

결과 및 고찰

표준곡선 작성 및 회수율

시프로플록사신 및 엔로플록사신의 표준곡선을 작성한 결과 항균제 농도에 따라 peak 면적의 넓이가 비례하는 양호한 직선성 ($R^2 = 0.9994$, $R^2 = 0.9972$)를 나타내었다 (Fig. 1). 시프로플록사신의 회수율은 0.05, 0.1, 0.5 mg/kg에서 99.3, 104.3, 103.5%를 나타내었으며 (Table 2), 이때 분석한 조건에서의 검출한계 및 정량한계는 0.001 및 0.002 mg/kg 이었다.

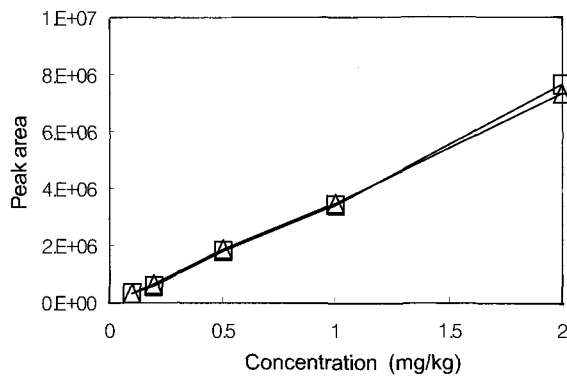


Fig. 1. Calibration curves of ciprofloxacin and enrofloxacin standard solution. Δ , ciprofloxacin; \square , enrofloxacin.

투약한 넙치 근육 중의 시프로플록사신의 축적 및 배설

변온 동물인 어류는 투여된 의약품의 잔류농도 및 기간은 수온의 영향을 쉽게 받는다고 알려져 있기 때문에 (McCracken et al., 1976; Kasuga et al., 1984), 어류의 신진대사가 왕성하고 질병의 발생이 높은 하절기인 8월에서 9월에

전남 해남군의 사설 양식장에서 시프로플록사신을 투여한 넙치의 근육 중 잔류시험을 실시하였다. 시프로플록사신은 넙치, 잉어 뱀장어 및 무지개송어의 에드워드병, 연쇄구균병, 비브리오팀, 에어로모나스증, 슈도모나스증, 콜롬나리스병, 기적병 및 절창병 등의 세균성 질병치료에 효과가 있으며, 어체중 1톤당 시프로플록사신으로서 5g을 1일 1회 3일 연속 사료에 혼합하여 경구투여하고, 휴약 기간은 광어, 잉어, 무지개송어에서 25일, 뱀장어에서 30일을 권고하고 있다 (KAHFA, 2001). 본 시험에 사용한 시험어는 양식장에서 질병이 없는 양식중인 넙치를 이용하였으며, 시험어는 평균체중 449.4 ± 76.6 g, 평균체장 32.7 ± 1.8 cm의 것을 사용하였다. 시험기간의 수온은 $20.7\text{--}25.0^\circ\text{C}$ 였으며, 경구투여부터 43일간 수행하였으며, 시험어는 개체에 의한 유의차를 고려하여 7마리씩 취하여 분석하였다. 넙치의 근육 중에 잔류하는 시프로플록사신 및 엔로플록사신의 농도를 측정하여 Fig. 2에 나타내었다. 1차 실험에서는 경구투여 11일 후에 어체내에 최대 0.58 mg/kg이 축적되었으며, 경구 투여 13일에 다소 감소하였지만, 개체차에 의한 시험어의 잔류농도의 검출범위가 상당히 넓었다. 이는 산업용 양어 수조에서 양성중인 시험어에 항균제를 사료에 혼합하여 경구투여 하였기 때문에 어류의 개체 특성에 따라 시험어간의 잔류농도차가 크다고 추정된다. 실제 양식어장의 탐문결과 어떤 항균제에 있어서도 제약회사의 권고량에 따라 처방하여 투약하는 경우는 없고 대부분 7일 정도 투약하는 것을 확인할 수 있었다. 경구투여 종료 3일 후에 어체내 시프로플록사신의 잔류량은 0.16 ± 0.08 mg/kg으로 급격히 감소하였고, 15일 후에는 거의 검출되지 않았다. 또한 시프로플록사신 제품을 이용하여 2차로 수행한 휴약 기간 시험 결과, 경구투여 13일에 어체내 축적량은 최대 0.73 mg/kg을 나타내었으나 투약 종료 6일 후 0.1 mg/kg 이하로 감소하였으며, 10일 이후에 0.01 mg/kg 이하로 감소하였고, 휴약 25일 후에는 전혀 검출되지 않았다.

엔로플록사신을 넙치에 경구투여하여 근육 중의 잔류량을 측정한 시험 (Kim et al., 2006)에서 엔로플록사신은 최대 축적농도가 4.3 mg/kg이었으며, 경구투여후 30일 이후에 0.1 mg/kg 이하로 감소하였으며, 109일 후에도 미량 검출되었고 보고하였으며, Guo et al. (2005)의 약물동태학적 해석에 의하면 뱀장어에 시프로플록사신을 kg당 10 mg 경구 투여하였을 때 혈청 내 최대 잔류농도는 0.45 mg/kg이었으며, 배설

Table 2. Average recovery of ciprofloxacin and enrofloxacin in olive flounder muscle

Fluoroquinolone	Fortified level (mg/kg)	Recovery (%) (Mean \pm SD, n=3)	Coefficient of variation
Ciprofloxacin	0.05	99.3 \pm 12.4	12.45
	0.1	104.3 \pm 2.1	1.97
	0.5	103.5 \pm 8.2	7.91
Enrofloxacin	0.05	94.7 \pm 9.3	9.81
	0.1	97.3 \pm 0.5	0.48
	0.5	100.0 \pm 9.8	9.76

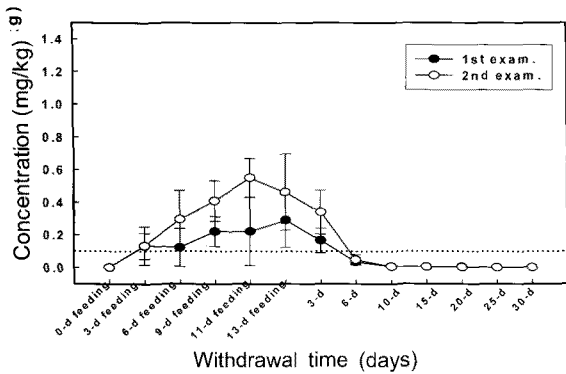


Fig. 2. Concentration-time curve of ciprofloxacin in the muscle of olive flounder after oral administration of ciprofloxacin. ●, 1st exam; ○, 2nd exam.

되는 반감기는 51시간으로 보고한 바 있어 시프로플록사신은 어체에 축적되는 양이 상당히 적고, 배출되는 시간도 매우 빠른 항균제라 할 수 있다.

휴약 기간의 계산

투약기간과 항균제 제조회사에 따른 항균제 잔류량 차이를 분산분석을 이용하여 조사한 결과를 Table 3에 나타내었다. 투약기간과 항균제 제조회사에 따라 넙치근육 중의 항균제 잔류량은 유의적인 차이를 나타내었다 ($p < 0.05$). 그러나 항균제 잔류량은 투약 9일까지 증가하였으며, 그 이후에는 유의적인 차이를 보이지 않고 있다. 그리고 제조회사에 따른 넙치 근육 중의 항균제 잔류량은 1차 실험보다는 2차 실험 항균제를 사용할 때 투약기간 동안 높은 잔류 함량을 나타내었다 ($p < 0.05$).

Table 3. Depletion of ciprofloxacin in the muscle of olive flounder after oral administration of ciprofloxacin

Day	1st exam. (Average±S.D)	2nd exam. (Average±S.D)
Before feeding	0 ^{c*}	0 ^c
Feeding 3-d	0.13±0.08 ^{bc}	0.13±0.12 ^c
Feeding 6-d	0.12±0.12 ^{bc}	0.30±0.18 ^b
Feeding 9-d	0.22±0.09 ^{ab}	0.41±0.12 ^{ab}
Feeding 11-d	0.22±0.21 ^{ab}	0.55±0.12 ^a
Feeding 13-d	0.29±0.17 ^a	0.46±0.23 ^a
Depletion 3-d	0.16±0.08 ^b	0.34±0.14 ^b
Depletion 6-d	0.03±0.01 ^c	0.05±0.03 ^c
Depletion 10-d	0.01±0.01 ^c	0.01±0.00 ^c
Depletion 15-d	0 ^c	0 ^c
Depletion 20-d	0 ^c	0 ^c
Depletion 25-d	0 ^c	0 ^c
Depletion 30-d	0 ^c	0 ^c

*Different superscript letters mean significance at the 0.05 level.

항균제의 경구투여에 따른 넙치 근육 중의 항균제 잔류량을 측정된 결과, 어체내 잔류 농도와 제조회사에 따라 모두 유의적인 차이를 나타내었으며 ($p < 0.05$), 휴약 6일 이후부터

는 개체별에 따른 다소 차이는 있으나 기간별에 따른 유의적인 차이는 나타나지 않았다 ($p > 0.05$). 그러나 2차 실험의 B사 항균제를 사용한 넙치가 1차 실험의 A사 항균제를 사용한 넙치보다 근육 중의 항균제 잔류량은 휴약 기간 동안 높은 함량을 나타내었다 ($p < 0.05$). 항균제 제조회사에 따라 어체의 잔류농도 다른 것은 제조회사의 제품에 따라서 항균제 함량에 대한 역가가 조금씩 다를 수 있기 때문이라고 추정된다.

1, 2차 시험에서 경구투여를 종료한 후, 넙치 근육 중 시프로플록사신의 근육 중 잔류량의 감소속도를 구하여 Fig. 3에 나타내었고, 이 그래프로부터 엔로플록사신 및 시프로플록사신의 감소 방정식을 구할 수 있었다.

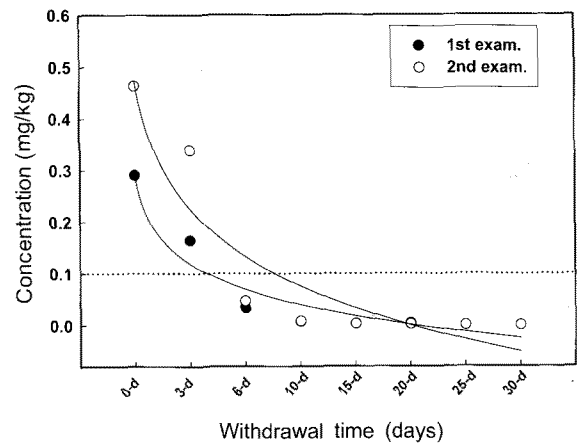


Fig. 3. Concentration-time curve of the levels of ciprofloxacin in the muscle of olive flounder after oral administration of ciprofloxacin. ●, 1st exam; ○, 2nd exam.

$$Y = 0.13 - 0.78 \times \ln|x - 0.88| \text{ (A Company)}$$

$$Y = 0.26 - 0.16 \times \ln|x - 0.73| \text{ (B Company)}$$

이 식에 의하면 0.1 mg/kg 이하의 농도를 나타내는 기간은 1차 시험은 4일 이후이며, 2차 시험은 7일 이후로 나타났지만, 적정 휴약 기간은 이 방정식에 의하여 계산된 식품 잔류허용 기준치 이하로 감소하는 기간에 2배에 해당하는 기간으로 산정하는 것이 식품안전을 고려한 적절한 휴약 기간이라고 판단된다. 따라서 식품위생안전을 고려한 시프로플록사신의 안전 휴약 기간은 15일 정도가 적당하다고 판단된다. 제조회사에 따라 체내에 축적 및 배출되는 속도가 약간씩 차이가 나는 것으로 나타났다. 즉, 2차로 시험한 B사의 항균제를 사용하였을 때가 어류 근육 중에 항균제가 0.1 mg/kg 이하로 감소하는데 걸리는 기간이 1차로 시험한 A사의 것보다 시간이 소요되는 것을 확인할 수 있었지만 유의차는 없었다.

본 연구에서와 같이 산업적인 규모의 양식어장을 대상으로 항균제를 투여하는 경우에 있어서의 시프로플록사신의 적정 휴약 기간은 식품위생안전을 고려할 때 15일이 적절한 것으로 판단된다.

사 사

본 연구는 국립수산물학원 이화학적 위해관리연구의 연구 지원에 의해 수행되었습니다 (RP-2008-FS-009).

참 고 문 헌

- Bjorklund, H. and G. Bylund. 1999. Temperature-related absorption and excretion of oxytetracycline in rainbow trout (*Salmo gairdneri* R). *Aquaculture*, 84, 363-372.
- Bowser, P.R., G.A. Wooster and J. Leger. 1992. Pharmacokinetics of enrofloxacin in fingerling rainbow trout. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 15, 62-71.
- Elema, M.O., K.A. Hoff and H.G. Kristensen. 1996. Bioavailability of oxytetracycline from medicated feed administered to atlantic salmon (*Salmo salar* L.) in seawater. *Aquaculture*, 143, 7-14.
- EMA (European Medicines Agency). 2002. The european agency for the evaluation of medicinal products veterinary medicines and inspections, committee for veterinary medicinal products, enrofloxacin, summary report (5). EMA/MRL/820/02-FINAL. London, UK.
- Guo, L., Z. Xie, X. Lin, X. Wu, B. Qiu, Y. Zhang, H. You and G. Chen. 2005. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in eels by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal. Biochem.*, 341 275-279.
- Hayama, T. 1998. Residues of animal drugs in food. *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 39, J6-J11.
- Heo, G.J., S.C. Park and D.W. Kim. 1998. A study on efficacy and safety of quinolone antibacterial (ciprofloxacin) to bacterial disease in cultured fish, *Cyprinus caprio* and *Oncorhynchus mykiss*. *Kor. J. Vet. Publ. Hith.*, 22, 175-186.
- Heo, J.H., M.H. Jung, M.H. Cho, G.H. Kim, K.C. Lee, J.H. Kim and T.S. Jung. 2002. The epidemiological study on fish diseases in the southern Area of Kyeognam. *J. Vet. Clin.*, 19, 14-18.
- Ho, S.P., T.Y. Hsu, M.H. Che and W.S. Eang. 2000. Antibacterial effects of chloramphenicol, thiamphenicol and florfenicol against aquatic animals bacteria. *J. Vet. Med. Sci.*, 62, 479-485.
- Horie, M. and H. Nakazawa. 1995. Current legal regulations of veterinary drugs and their residual analysis. *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 36, 329-343.
- Inglis, V., M.K. Soliman, C.I. Higuera and R.H. Richards. 1992. Amoxicillin in the control of furunculosis in atlantic salmon parr. *Vet. Rec.*, 130, 45-48.
- Jeong, H.D. and S.G. Jeon. 1992. The utilization of antibiotics and the treatment of bacterial diseases in fish. *J. Fish Pathol.*, 5, 38-47.
- Jung, S.H., D.L. Choi, J.W. Kim, M.R. Jo, J.S. Seo and B.Y. Ji. 2008. Pharmacokinetics of oxytetracycline in the olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) by dipping and oral administration. *J. Fish Pathol.*, 21, 107-117.
- KAPHA (Korea Animal Health Products Association). 2001. The Guidebook of veterinary antibiotics, KyungSung MunhwaSa, GyeongGi-Do, 655-732.
- Kaatz, G.W., S.L. Barrier, D.R. Schaberg and R. Fekery. 1987. The emergence of resistance to ciprofloxacin during treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 20, 753-758.
- Kaji, Y., T. Mitsuoka and K. Mitsumori. 1995. Maximum residue levels (MRLs) concept for veterinary drugs used in food producing animals. *Food Sanitation Research*, 45, 39-52.
- Kasuga, Y., A. Sugitani, F. Yamada, M. Arain and S. Moridawa. 1984. Oxolinic acid residues in tissues of cultured rainbow trout and ayu fish. *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 25, 512-615.
- Kim, J.W., S.H. Jeong, J.S. Lee, D.L. Choi and M.R. Jo. 2002. Effect of temperature on the pharmacokinetics of norfloxacin in carp (*Cyprinus carpio*) and eel (*Anguilla japonica*). *J. Fish. Pathol.*, 15, 49-56.
- Kim, P.H., H.J. Lee, M.R. Jo, T.S. Lee and J.H. Ha. 2006. Withdrawal time of enrofloxacin in olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) after oral administration. *J. Kor. Fish. Soc.*, 39, 72-77.
- Kurobane, S. 2000. The amendment of the maximum residue limits for veterinary drugs used in food producing animals. *Food Sanitation Research*, 50, 37-44.
- Lewbart, G., S. Vaden, J. Manugh, 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. Pharm. Therap.*, 20, 124-128.
- Lim, J.H., Y.H. Hwang, B.K. Park and H.J. Yun. 2003. Combination effects of cephalexin and gentamicin on *Edwardsiella tarda* and *Streptococcus iniae*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 22, 67-69.
- McCracken, A., S. Fidgeon, J.J. O'Brien and D. Anderson. 1976. An investigation of antibiotic and drug residues in fish. *J. Applied Bacteriol.*, 40, 61-66.
- Okamoto, A. 1991. The present situation of the use of animal drugs in aquaculture. *Food Sanitation Re-*

search, 41, 43-50.

Rigos, G., M. Alexis, A. Andriopoulou and I. Nengas. 2002. Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in sea bass, *dicentrachus labrax*, at two water temperatures. *Aquaculture*, 210, 59-67.

Uno, K., T. Aoki and R. Ueno. 1992. Pharmacokinetics

study of oxytetracycline in cultured rainbow trout, amago salmon and yellowtail. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 58, 1151-1156.

2008년 10월 2일 접수

2008년 11월 28일 수리