J. Fd Hyg. Safety 21(4), 244–249 (2006)

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

정희식[1] · 김 석 · 민원기 · 이후장[†]
경상대학교 수의과대학 동물의학연구소, [1]경상남도 축산과

Muscle Tissue Distribution Level of Amoxicillin in Olive Flounder (*Paralichthys olivaceus*), Rockfish (*Sebastes schlegeli*), and Red Sea Bream (*Pagrus major*) Following Oral Administration

Hee Sik Chung[1], Suk Kim, Wongi Min, and Hu-Jang Lee[†]
Institute of Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Chinju 660-701, Korea
[1]Livestock Division, Gyeongnam Provincial Government, Changwon, 641-701, Korea
(Received October 19, 2006/ Accepted December 18, 2006)

ABSTRACT – The residue depletion of amoxicillin was investigated in the olive flounder (*Paralichthys olivaceus*), rockfish (*Sebastes schlegeli*), and red sea bream (*Pagrus major*) after 7 days treatment with medicated feed at a dose of 400 mg/kg bw/day. Fishes were sampled for muscle on 1st, 2nd, 3rd, 4th, and 5th day after treatment. Amoxicillin concentrations were determined by high performance liquid chromatography with fluorescence detector. The recovery rates of amoxicillin in muscle samples ranged 84.3-101.3% and 75.0-91.5% for the concentration of 0.05 mg/kg and 0.1 mg/kg, respectively. Amoxicillin concentrations detected on 1st day after treatment were 0.137, 0.131, and 0.172 mg/kg in the muscle of olive flounder, rockfish, and red sea bream, respectively. After a withdrawal of 3 days, muscle concentrations were 0.012, 0.010, and 0.017 mg/kg in the olive flounder, rockfish, and red sea bream, respectively. Amoxicillin 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 amoxicillin is proposed on 4 days after 7 days treatment with medicated feed at a dose of 400 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: Amoxicillin, HPLC, Olive flounder, Rockfish, Red sea bream

최근, 건강에 대한 관심이 급증하면서 식생활에 있어서 육류 중심에서 야채 및 어패류 중심으로 변화하고 있다. 따라서 육류에 대한 소비는 다소 감소하고 수산식품 및 활어에 대한 소비가 급증하고 있다. 2005년 해양수산부 통계연보[1)]에 따르면, 우리나라에 수입된 2004년도 수산물의 수량은 1999년을 기준으로 약 2배 정도가 증가하였으며, 이 중 활어의 수입은 약 2.5배(6만 4천 톤) 증가한 것으로 나타났다. 이와 같이 수산식품에 대한 소비의 증가와 더불어, 위생적이고 안전한 식품의 공급에 대한 국민적 요구도 증가하고 있는 실정이다.

2004년에는 일본에 수출한 넙치에서 옥시테트라사이클린이 기준치(0.1 mg/kg)의 3배 이상 초과로 통관이 거절되었으며, 제주산 병든 활넙치에서 기준치 이상의 과량의 옥시테트라사이클린이 검출된 바 있다. 또한, 2005년에는 중국산 수입 활농어에서 발암성 물질인 말라카이트그린이이 검출되어 전량 폐기한 바 있으며, 백화점 등에서 판매되는 축·수산식품 중에서 항생제 내성 식중독균이 검출된 바 있다[2)]. 이와 같이 항생물질을 포함한 오염물질의 양식어류 내 잔류로 수산식품에 대한 안전성이 심각하게 위협받고 있는 실정이다.

우리나라 뿐만 아니라 대부분의 선진 외국에서는 축·수산식품에 대하여, 사용하는 동물용 의약품에 대한 안전휴약기간과 잔류허용기준을 설정하여, 위해 잔류물질 검사를 실시하고 있다. 어류에 있어서는, 그 동안 항생물질 잔류검사를 옥시테트라사이클린에 대해서만 실시하였으나, 2004년 10월 이후부터는 spiramycin, oxolinic acid, chloramphenicol 등에 대하여 잔류허용기준을 설정하여 잔류검사를 실시하고

[†]Author to whom correspondence should be addressed.
Hu-Jang Lee, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Chinju, 660-701, Korea. Tel: 55-751-6642, Fax: 55-751-5803, E-mail: hujang@gnu.ac.kr

있으나[3], 많은 양의 시료에 비하여 인력 및 장비 등의 부족으로 인해 철저한 검사가 제대로 이루어지고 있지 못한 실정이다.

현재, 우리나라에서는 약 30여종의 항생·항균 물질이 수산양식용으로 시판되고 있으며, 매년 사용량이 증가하고 있는 추세이다[4].

Amoxicillin은 6-aminopenicillanic acid(6-AP-A)을 갖은 β-lactam계 항생물질로서, 가축의 질병치료, 성장촉진을 위한 사료첨가제 그리고 양식어류의 G(+)균, G(-)균, 유결절증 그리고 절창병 등의 예방 및 치료에 광범위하게 사용되고 있다[5,6].

한편, 수산용 항생물질은 양식과정에서 어류 질병의 예방 또는 치료 등을 목적으로 광범위하게 사용됨으로서, 오·남용으로 인한 약물의 어체내 잔류, 내성균의 증가, 숙주 동물의 생리적 부조화 등의 부작용을 초래하고 있다[7].

한국소비자보호원은 2002년 6월부터 2003년 5월에 걸쳐서, 서울과 수도권 지역에서 판매되는 육류, 어류, 야채류, 가공식품 212종을 대상으로 세균 검출 여부와 검출된 균의 항생제 내성을 조사하였다. 이 결과에 의하면, 양식넙치에서는 검출된 비브리오균(31균주)의 71.4%가 다제 내성을 갖는 것으로 나타났으며, 검출된 황색포도상구균(3균주) 역시 한 가지 이상의 항생제에 대하여 내성을 보이는 것으로 보고하였다[8].

최근, 어류에 사용하는 기존 항생제의 잔류에 대한 많은 연구가 진행되어왔다. 어류에 사용되는 항생·항균물질의 어류질병에 대한 치료효과[9-13], 질병에 대한 감수성[14-17], 그리고 항생·항균물질에 대한 내성[18-21] 등에 대한 많은 연구가 진행되어 왔으나, 어류에 있어서 amoxicillin에 대한 잔류연구는 매우 미미한 실정으로, Ang 등[22]에 의한 amoxicillin의 경구투여에 따른 메기에 있어서 조직 내 amoxicillin의 잔류분석에 관한 연구, Rocca 등[23]에 의한 도미에 있어서 amoxicillin의 정맥 혹은 경구투여에 따른 잔류 분포에 관한 연구 등이 있다.

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 어체 내의 약물의 분포 및 잔류에 대한 연구가 절실히 요구되고 있다.

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

재료 및 방법

시약

본 연구에서 사용된 amoxicillin의 표준품은 U.S. Pharmacopoeia Convention(USP, Inc., Rockville, MD)에서 구입하여 사용하였으며, trichloroacetic acid는 Sigma-Aldrich Korea (Yongin, Korea)에서 구입하여 사용하였다. 기타의 시약은 분석용으로 구입하여 실험에 사용하였다.

약물투여 및 시료의 채취

공시어는 경상남도 통영 소재 양어장에서 육성 중인 평균체중 360±40g의 넙치(*P. olivaceus*), 470±55 g의 조피볼락(*S. schlegeli*), 450±45g의 참돔(*P. major*)을 분양 받아 25°C로 조절한 순환여과식 수조에 수용하여, 절식하면서 15일간 순치시킨 후 실험에 사용하였다.

Amoxicillin(100 g(역가)/kg, 수산용 아목시, 다원케미칼, 서울, 안전휴약기간 7일)을 어체 중 kg당 400 mg을 사료에 혼합하여 7일 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 조정한 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

어류의 근육 조직 내 amoxicillin의 잔류 분석은 식품공전(별책)[24]의 '식품중의 잔류물질시험법'에 따라 HPLC system을 이용하였다.

이동상 용액의 조제 – methylene chloride와 methanol을 95:5로 혼합한 후, 0.2 mm membrane filter(Millipore, U.S.A.)로 정제하여 이동상으로 하였다.

HPLC의 분석조건 – 본 실험에서는 형광검출기가 장착된 HPLC system (HP1100 Series; Hewlett-Packard)을 이용하였다. 분석 column으로는 μ-Polasil(3.9×300 mm, 10 μm, Waters Co., U.S.A)을 사용하였다.

시료 및 표준용액에서 amoxicillin의 분석을 위해, HPLC에 이동상 용매를 1.0 ml/min의 유속으로 흘리면서 여기 파장을 362 nm로, 형광 파장을 435 nm로 설정하였으며, 주입량은 50 μl로 하여 peak 면적값을 측정하였다.

표준 용액의 조제 및 유도체화 – Amoxicillin의 상용 표준품을 정확히 계량하여 증류수에 용해한 후 희석하여 최종 농도가 10 μg/ml 농도가 되도록 표준용액을 조제한 다음, 50 ml 원심관에 위에서 조제한 표준용액 200 μl와 pH 2.0 완충액 3 ml(염화칼륨 375 mg과 1.0N 염산 1.3 ml에 증류수를 가하여 10 0ml로 만든다), 7% 포름알데히드 1.5 ml, 증류수 10 ml를 가한 후 진탕하여 혼합하여 95°C 중탕기에서 140분간 반응시킨 다음 얼음에 5분간 방치하여 냉각 후 이동상 용액 10 ml를 가하여 1분간 진탕한 후, 3500×g에서 5분간 원심 분리하여 상층액을 버리고 하층을 HPLC의 분석에 사용하였다.

표준 곡선의 작성 – Amoxicillin의 표준용액을 각각 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 그리고 1.0 μg/ml의 농도로 유도체화 하여 농도대 peak 면적비를 이용하여 표준곡선을 작성하였다.

회수율 조사 – 시료에 대한 회수율은 근육 시료에 0.05와 0.1 μg/ml 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.

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

시료의 전처리 및 분석 – 채취한 어류의 근육시료를 균질화한 후 균질화한 검체 15 g을 50 ml 원심관에 담은 다음 물 20 ml를 시험관에 가하고 3분간 강하게 진탕하여 3,500×g에서 30분간 원심분리한 후 상층액을 다른 50 ml 원심관에 옮겼다. 1.5 g의 trichloroacetic acid를 원심관에 가한 후 1분간 강하게 진탕하고 얼음에서 5-10분간 냉각하여 3,500×g에서 10분간 원심분리한 다음 상층액을 다른 50 ml 원심관에 모았다. 상층액을 모은 원심관에 에테르 15 ml를 가하고 20초간 강하게 진탕한 후 3,500×g에서 10분간 원심분리하였다. 상층액을 취하여 버리고 20% trichloroacetic acid 1 ml, pH 2.0 완충액 3 ml, 7% 포름알데히드 1.5 ml를 차례로 가하여 유리구슬 5-6개를 넣고 강하게 진탕한 후 95°C 중탕기에서 140분간 반응시켰다. 이때 시험관의 뚜껑을 열어 에테르가 휘발되어 완전히 제거되도록 한 후 뚜껑을 느슨하게 닫았다. 반응이 끝난 시험관을 얼음에서 5분간 냉각하고 에테르 15 ml를 가한 후 2분간 매우 약하게 혼합한 다음 3,500×g에서 10분간 원심분리 하였다. 유리주사기를 이용하여 하층액(물층)을 제거한 후 60°C의 수조에서 질소로 에테르를 완전히 제거시키고 methylene chloride과 methanol이 95 : 5의 비율로 혼합된 용액 2 ml를 가해 용해한 다음 0.22 μm syringe filter(Nalgene)로 여과한 후 HPLC로 측정하였다. 시료의 전처리과정에 대한 요약은 Fig. 1과 같다.

Homogenize sample and weigh sample(15g) in 50ml polypropylene tube
↓
After adding 20ml distilled water, mix for 3 min by vortex
↓
After centrifuging (3,500×g,30min), move the upper layer into another 50ml polypropylene tube
↓
Add 1.5g trichloroacetic acid and mix for 1 min by vortex
↓
After cooling for 5-10 min in ice, centrifuge (3,500×g, 30min) and collect the upper layer into another 50ml polypropylene tube
↓
After adding 15ml ether, mix for 20 second by vortex
↓
Centrifuging (3,500×g,10min)
↓
After discarding the upper layer, add 1ml 20% trichloroacetic acid, 3ml pH 2.0 buffer, and 1.5ml 7% formaldehyde solution into residue.
↓
Insert 5-6 glass beads and mix by vortex
↓
React for 140min in 95℃ water bath
↓
After cooling for 5min in ice, add 15ml ether and mix for 2min
↓
Centrifuging (3,500×g,10min)
↓
After removing the lower layer (water layer), volatilize ether with nitrogen gas in 60℃ water bath
↓
Add 2ml mobile phase solution (methylene chloride : methanol = 95:5) and dissolve
↓
Filter with 0.22㎛ syringe filter and inject 50㎕ into HPLC

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

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

Amoxicillin의 표준용액을 각각 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 그리고 1.0 μg/ml의 농도로 희석하여 HPLC로 분석한 다음 농도대에 따른 peak 면적비를 이용하여 표준곡선을 작성한 결과 amoxicillin의 r^2값은 0.993으로 매우 양호한 직선성을 나타내었다(Fig. 2).

회수율조사

Amoxicillin의 표준용액을 넙치, 조피볼락, 참돔의 근육(15 g)에 각각 0.05와 0.1 μg/g가 되도록 첨가하여 회수율을 구하였다(Table 1). Fig. 3은 넙치 근육에 amoxicillin을 0.5 μg/g의 농도로 spiking하여 재료 및 방법에 따라 전처리한 후, HPLC로 측정한 결과이다.

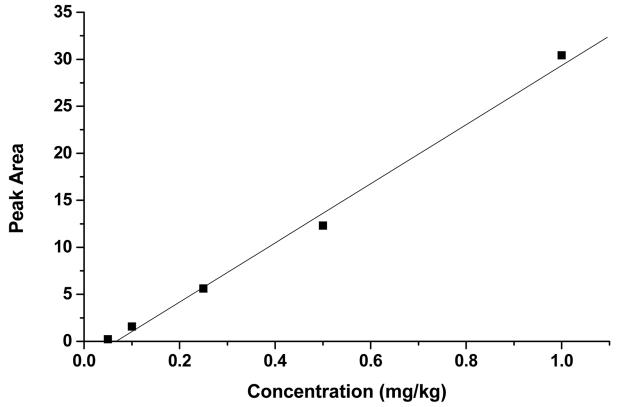

Fig. 2. Standard calibration curve of amoxicillin.

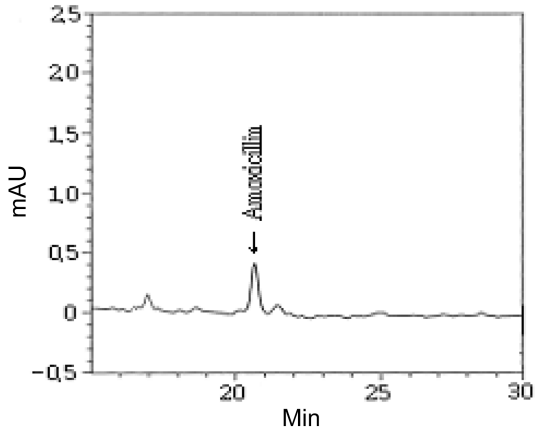

Fig. 3. Chromatogram of a olive flounder muscle spiked to a level of 0.5 μg/g with amoxicillin in HPLC with fluorescence detection at excitation wavelength of 362nm and emission wavelength of 435 nm. HPLC condition; column, μ-Polasil (3.9×300 mm, 10 μg), mobile phase, methylene chloride-methanol (95:5), flow rate, 1.0 ml/min, injection volume, 50 μl.

Table 1. Recoveries of amoxicillin from fortified muscle tissue samples

Fishes	No. of Samples	Fortified concentration (μg/g)	Recovery (%)	
			Range	Mean
P. olivaceus	3	0.05	84.3-100.2	97.3
		0.1	80.9-91.5	86.7
S. schlegeli	3	0.05	88.2-99.6	95.7
		0.1	75.0-85.9	82.9
P. major	3	0.05	92.1-101.3	96.5
		0.1	78.4-89.2	87.8

0.05 μg/g의 농도에서의 회수율은, 모든 어류의 근육 시료에서 84% 이상의 회수율을 보였으며, 0.1 μg/g의 농도에서는, 모든 근육시료에서 75% 이상의 회수율을 보여, 0.05 μg/g의 경우 보다는 다소 낮은 회수율을 보였다. 어종간의 회수율에 있어서는, 넙치의 경우 0.05 μg/g의 농도에서 가장 높은 회수율을 보였으며, 참돔의 경우 0.1 μg/g의 농도에서 가장 높은 회수율을 보였으나, 통계적인 유의한 차이는 보이지 않았다.

Ang 등[25]은 메기와 연어 근육에 amoxicillin을 0.01, 0.02 μg/g의 농도로 spiking하여, 회수율을 조사하였던 바, 메기에서는 각각 81.2%와 78%로 보고하였으며, 연어에서는 각각 79.5%와 76.2%로 보고하였다. Sonrensen 등[26]은 송어의 근육에 amoxicillin을 10-200 μg/kg 범위의 농도로 spiking하여 80.5%의 회수율을 보였다고 보고하였다. 이는 본 연구에서 amoxicillin을 0.05와 0.1 μg/g으로 spiking한 회수율이 모든 어종에서 82% 이상의 결과를 보인 것과 비교할 때, 본 연구와 유사한 결과를 나타내었다. 틸라피아 근육조직에 있어서, amoxicillin의 회수율에 대한 Luo와 Ang[27]의 연구보고에 따르면, 근육조직에 amoxicillin을 5, 10, 20 mg/kg으로 spiking한 경우 회수율이 모두 92% 이상을 보여, 본 연구의 결과보다 다소 높은 회수율을 나타내었다.

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

조직내 잔류분석

넙치, 조피볼락 그리고 참돔의 근육 조직 내 amoxicillin의 잔류량은 HPLC 분석법을 이용하여 분석하였다. 분석한 결과, amoxicillin의 잔류농도에 있어서, 투약 후 1일에 참돔의 농도가 넙치나 조피볼락에 비하여 높은 농도를 나타내었으나, 통계적 유의성은 없었다. 투약 후, 모든 어류의 근육조직

Table 2. Concentration of amoxicillin in muscle of fishes after administration of 400 mg/kg body weight in feed for 7 days

Tissue	No. of Samples	Residue concentration after treatment (μg/g)			
		1 day	2 day	3 day	4 day
P. olivaceus	5	0.137±0.039	0.042±0.025	0.012±0.008	ND
S. schlegeli	5	0.131±0.043	0.038±0.017	0.010±0.009	ND
P. major	5	0.172±0.053	0.053±0.029	0.017±0.006	ND

ND, Not detected

내 농도가 점차적으로 감소하는 경향이 관찰되었으며, 투약 후 4일에는 모든 공시어의 근육에서의 amoxicillin의 농도가 검출농도 이하(0.01 μg/g)로 관찰되었다(Table 1).

Ang 등[22]은 메기에 amoxicillin을 110 mg/kg body weight로 1회 경구투여하고 경시별로 근육시료를 채취하여, LC-MS/MS system으로 근육 내 amoxicillin의 잔류량을 조사한 결과, 투약 후 1일에는 6.5 ng/kg의 농도를 나타내었고 투약 후 3일에는 검출한계치인 1.2 ng/kg 이하를 나타내었다고 보고하였다. Rocca 등[23]은 도미에 amoxicillin을 80 mg/kg body weight로 10일 동안 경구 투여하여 근육 내 amoxicillin의 잔류량을 Charm II test로 조사한 결과, 투약 종료 후 1일에 근육 내 amoxicillin의 농도는 검출한계치인 0.005 mg/kg 이하를 나타내었다고 보고 하였다. Hernandez 등[26]은 돼지에 amoxicillin을 15 mg/kg body weight로 5일 연속 경구 투여하여 근육 내 amoxicillin의 농도를 HPLC로 검출한 결과, 투약 종료 1일 후, 142.2 μg/kg의 농도를 나타내었고, 투약 종료 후 5일 후에는 29 μg/kg의 농도를 나타내었다고 보고하였다. 또한, 홀스타인 젖소에 amoxicillin을 22 mg/kg body weight의 농도로 근육 주사하여, 우유 중의 amoxicillin 잔류를 수행한 연구에서는, 투약 72시간 후, 우유 중 amoxicillin의 농도는 0.01 mg/kg 이하로 나타났다고 보고하였다[29].

본 연구에서, amoxicillin을 400 mg/kg body weight로 사료와 혼합하여 7일간 넙치, 조피볼락 그리고 참돔에 경구 투여한 결과, 투약 1일 후, 0.131-0.172 mg/kg의 농도를 보였으며, 투약 3일 후에는 0.010-0.017 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, 양식어류(넙치, 조피볼락, 참돔)에 광범위하게 사용되고 있는 amoxicillin을 사료에 혼합하여 경구 투여하여 근육 조직 내 잔류분포를 조사함으로서, 향후, 양식어류에 사용되는 항생제들에 대해 조직 내 잔류 분포 연구를 촉진하고, 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).

국문요약

Amoxicillin을 넙치, 조피볼락 그리고 참돔에 각각 400 mg/kg bw/day의 용량으로 7일 동안 사료와 혼합하여 경구 투여한 다음, 휴약기간 동안 근육조직 내 잔류 분포를 조사하였다. 실험어는 해수 중에서 일정한 크기의 케이지에 일반 상업용 사료를 주어 사육하였고, 실험에 사용하기에 앞서 15일 동안 환경에 적응시켰다. 약제 투여 후, 근육시료는 1, 2, 3, 4, 그리고 5일에 각각의 실험어를 대상으로 채취하였다. Amoxicillin의 잔류분석은 형광검출기를 부착한 고속액체크로마토그래피를 이용하여 분석하였다. Amoxicillin의 회수율은, 0.05mg/kg의 농도에서 84.3-101.3%, 0.1mg/kg의 농도에서는 75.0-91.5%를 보였다. 투약 후 1일에는, 참돔의 근육 중 amoxicillin의 잔류농도가 넙치와 조피볼락의 근육 중 잔류농도에 비하여 높았으나 통계적 유의성은 없었으며, 투약 후 4일에는, 모든 근육 시료에서 amoxicillin이 검출되지 않았다. 이상의 결과로부터, amoxicillin의 사료혼합을 통한 경구 투여는 넙치, 조피볼락 그리고 참돔의 근육 중에서 안전휴약기간(7일) 보다도 체내 소실이 빨리 일어나는 것으로 추정되는 바, 안전휴약기간을 준수한다면 amoxicillin의 어류 근육 조직 내 잔류로부터 안전할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 해양수산부: 해양수산 통계연보. 해양수산부, 서울, pp. 229-341 (2005).
2. 식품의약품안전청: 식품의 항생제 내성균 모니터링 결과. 식품의약품안전 청, 서울, pp. 2-6 (2005).
3. 국립수의과학검역원: 식품 중 동물용의약품 잔류허용기준. 국립수의과학 검역원, 서울, pp. 3-10 (2005).
4. 국립수의과학검역원: 연도별(2001년~2004년) 항생제 판매실적. 수의과학 검역원, 서울, pp. 125-149 (2005).
5. 이영순, 허강준, 박재학: 어류질병학. 신광종합출판, 서울, pp. 171-176 (1996).
6. Lambert, H.P. and O'Grady, F.W.: Antibiotic and chemotherapy. I*n: Veterinary medicine*, 6th Ed. Churchill Livingstone, New York, pp. 130-139 (1992).
7. 유민호, 정준범, 김은희, 이형호, 정현도: 새로운 conjugation 방법을 응용 한 R plasmid 함유 어병세균의 분리와 양식장 내성균의 현황 분석, 한국수 산학회지, **35**, 115-121 (2002).
8. 한국소비자보호원: 식품의 내성균 모니터링 결과. 한국소비자보호원, 서 울, pp. 8-12 (2002).
9. Ho, S.P., Hsu, T.Y., Che, M.H. and Wang, W.S.: Antibacterial effect of chloramphenicol, thiamphenicol and florfenicol against aquatic animal bacteria. *J. Vet. Med. Sci*, **62**, 479-485 (2000).
10. Inglis, V., Soliman, M.K., Higuera, C.I. and Richards, R.H.: Amoxycillin in the control of furunculosis in Atlantic salmon parr. *Vet. Rec*, **130**, 45-48 (1992).
11. Lim, J.H., Hwang, Y.H., Park, B.K. and Yun, H.I.: Combination effects of cephalexin and gentamicin on *Edwardsiella tarda* and *Streptococcus iniae*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **22**, 67-69 (2003).
12. 전세규, 정현도: 항생제 사용과 세균성 어류질병의 치료, 한국어병학회지, **5**, 38-47 (2002).
13. 허강준, 이진희: 양식어류(이스라엘잉어, 넙치) 의 세균성 질병에 대한 gentamicin 의 효능 및 안전성에 관한 연구, 한국수의공중보건학회지, **18**, 327-338 (1994).
14. Barnes, A.C., Lewin, C.S., Hastings, T.S. and Amyes, S.G.: In vitro susceptibility of the fish pathogen *Aeromonas salmonicida* to flumequine. *Antimicrob. Agents Chemother*, **35**, 2634-2635 (1991).
15. Liu, P.C., Lee, K.K. and Chen, S.N.: Susceptibility of different isolates of *Vibrio harveyi* to antibiotics. *Microbios*, **91**, 175-180 (1997).
16. 손광태, 오은경, 이태식, 이희정, 김풍호, 김지회: 남해안 어류양식장에서 분리된 *Vibrio parahaemolyticus*와 *Vibrio alginolyticus*의 항균제 감수성, 한국수산학회지, **38**, 365-371 (2005).
17. 허정호, 정명호, 조명희, 김국헌, 이국천, 김재훈, 정태성: 경남 남부지역 양식어류 질병에서 항생제 감수성에 관한 연구, 한국임상수의학회지, **19**, 19-24 (2002).
18. Giraud, E., Douet, D.G., Le Bris, H., Bouju-Albert, A., Donnay-Moreno, C., Thorin, C. and Pouliquen, H.G.: Survey of antibiotic resistance in an integrated marine aquaculture system under oxolinic acid treatment. *FEMS Micribiol. Ecol*, **55**, 439-448 (2006).
19. Mirand, C.D. and Zemelman, R.: Antimicrobial multiresistance in bacteria isolated from freshwater Chilean salmon farms. *Sci. Total Environ*, **293**, 207-218 (2002).
20. Ruiz, J., Capitano, L., Nunez, L., Castro, D., Sierra, J.M., Hatha, M., Borrego, J.J. and Vila, J.: Mechanisms of resistance to ampicillin, chloramphenicol and quinolones in multiresistant *Salmonella typhimurium* strains isolated. *J. Antimicrob. Chemother*, **43**, 699-702 (1999).
21. 전세규, 박성우, 정영숙: 낙동강 잉어와 양식잉어의 장내약제내성균, 한국수 산학회지, **16**, 17-24 (1983).
22. Ang, C.Y., Liu, F.F., Lay, J.O., Luo, W., McKim, K., Gehring, T. and Lochmann, R.: Liquid chromatographic analysis of incurred amoxicillin residues in catfish muscle following oral administration of the drug. *J. Agric. Food Chem*, **48**(5), 1673-1677 (2000).
23. Rocca, G.D., Zaghinib, A., Zanonib, R., Sanguinettib, V., Zanchettac, S., Salvoa, A.D. and Malvisia, J.: Seabream (*Sparus aurata* L.): disposition of amoxicillin after single intravenous or oral administration and multiple dose depletion studies. *Aquaculture*, **232**, 1-10 (2004).
24. 식품의약품안전청: 식품공전(별책), 식품의약품안전청, pp. 424-428 (2005).
25. Ang, C.Y., Luo, W., Hansen, E.B., Freeman, J.P. and Thompson, H.C.: Determination of amoxicillin in catfish and salmon tissues by liquid chromatography with precolumn formaldehyde derivatization. *J. AOAC Int*, **79**(2), 389-396 (1996).
26. Sorensen, L.K and Hansen, H.: Determination of amoxicillin in trout by liquid chromatography with UV detection after derivatization. *J. AOAC Int*, **82**(6), 1345-1352 (1999).
27. Luo, W. and Ang, C.Y.: Determination of amoxicillin residues in animal tissues by solid-phase extraction and liquid chromatography with fluorescence detection. *J. AOAC Int*, **83**(1), 20-25 (2000).
28. Hernandez, E., Rey, R., Puig, M., Garcia, M.A., Solans, C. and Bregante, M.A. Pharmacokinetics and residues of a new oral amoxicillin formulation in piglets: A preliminary study. *Vet. J*, **170**, 237-242 (2005).
29. Anderson, K.L., Moats, W.A., Rushing, J.E., Wesen, D.P. and Papich, M.G.: Ampicillin and amoxicillin residue detection in milk, using microbial receptor assay (Charm II) and liquid chromatography methods, after extra-label administration of the drugs to lactating cows. *Am. J. Vet. Res*, **57**(1), 73-8 (1996).