

# Rat체내 Sulfamethazine 경구투여 후 시간경과에 따른 간장, 신장 및 근육내 잔류함유량 측정

도재철

경상북도 가축위생시험소  
(1996년 9월 10일 접수)

## Determination of sulfamethazine residues in liver, kidney and muscle according to the time lapsed after oral administration of sulfamethazine sodium to rats

Jae-cheul Do

*Kyungpook Veterinary Service Laboratory*  
(Received Sep 11, 1996)

**Abstract** : Sulfamethazine sodium was orally administrated to Sprague Dawley female rats(body weight : 200-250g) with the sonde caude at the dose of 20mg of sulfamethazine sodium per 100g of body weight for 3 days to investigate the depletion rate of the drug from liver, kidney and muscle of rat.

The results obtained were summerized as follows;

1. The mean concentrations of sulfamethazine in liver according to the time lapsed after oral administration of the sulfamethazine sodium were decreased from 1.27ppm at day 1 to 0.28ppm at day 4.
2. Sulfamethazine concentrations in kidney according to the time lapsed after oral administration of the sulfamethazine sodium were decreased from 0.77ppm at day 1 to 0.12ppm at day 4.
3. The mean concentration of sulfamethazine in skeletal muscle according to the time lapsed after oral administration of the sulfamethazine sodium was at or below 0.09ppm within 4 days after withdrawl of medicated solution.

**Key words** : rat, sulfamethazine residue, liver, kidney, muscle.

## 서 론

우리의 축산은 대부분 밀집 다두 사육하는 형태로서 가축의 질병을 예방하고 생산성 향상을 위하여 동물약품의 사용은 피할 수 없는 실정이다. 이러한 동물약품의 오용과 남용으로 인하여 축산의 궁극적인 목표인 국민의 건강에 위협이 된다면 커다란 문제가 아닐 수 없다.

국내의 대부분 동물약품은 엄격한 실험을 거쳐 약제의 효능을 평가한 후 등록의 절차를 거쳐 사용할 수 있게 하고 있으나 실제 농가에서 전문지식의 부족과 사용 방법상의 문제점으로 인한 부작용이 많이 대두되고 있는 상황으로서 동물약품의 사용에 엄격한 주의가 요구되고 있다<sup>1,2</sup>. 항생제와 합성항균제는 동물체를 구성하는 영양성분이 아니며 또한 가축은 생명체로서 끊임없는 대사활동을 통하여 체내의 대사산물을 배설하게 되므로 이러한 대사과정을 정밀히 관찰하여 안전한 축산물을 생산하는데 필요한 약제의 배출기간 즉, 휴약기간을 설정하여 축산물내 항생제와 합성항균제 등의 잔류를 최소화 할 수 있다. 그러나 이러한 휴약기간은 약제의 성분, 투약경로, 투여량, 품종 등에 따라 그 조건이 달라지므로 휴약기간은 어디까지나 일반적인 기준에 해당되지 모든 경우에 완벽히 적용된다고 할 수는 없다. 일반적으로 약제의 종류에 따라 조직친화성이 강하거나, 지속성의 약제는 휴약기간이 연장될 수 있다. 한편 최근에는 국민소득의 향상으로 육류소비가 현저히 증가함으로써 국민들의 위생적인 축산물에 대한 욕구가 그 어느 때보다 증대되고 있으며 또한 '88. 11 이후 대일 수출돈육에서 인체에 유해한 항균제가 검출됨으로써 반송이 속출하고 미국산 수입쇠고기의 성장호르몬 함유와 관련하여 미국과 유럽공동체간의 통상문제 발생 및 수입 농축산물의 농약잔류에 대한 보도로 인해 수입 및 국내축산물의 유해잔류물질에 대한 관심이 고조되고 있는 실정이다<sup>3</sup>. 따라서 정부에서는 식품위생법에 의한 "식품 등의 기준 및 규격(보건복지부 고시 제1991-24호('91.5.3), 제1993-79호('93.9.22) 및 보건복지부 고시 제1996-10호('96. 3.4))을 제정하여 식품위생법에 의한 수육 중 축종별 잔류물질 허용기준을 적용하여 전국적으로 검사를 행하고 있다.

합성항균제 중에서 sulfonamide는 가장 오래된 화학요법제로서 광범위한 항균스펙트럼을 유지하고 질병예방과 치료에 유용하여 주로 원충성 및 세균성 질병의 치료제로

서 오래동안 축산농가에서 널리 사용되어져 왔다. Sulfonamide는 경구투여시 주로 장관으로 흡수되어 혈중에 들어가 혈장단백질인 알부민과 결합하여 체내 순환을 하며 각 조직에의 분포도도 높으며 배설은 신장을 통해 이루어진다<sup>3</sup>.

현행기준에 의하면 쇠고기, 돼지고기, 닭고기 근육중 sulfamethazine의 허용기준을 0.1ppm 이하로 규정하고 있으나 실제로 가축에 sulfamethazine 투여후 시간경과별 실질장기내 잔류함유량을 조사하기 위하여 본 연구에서는 우선 실험동물에 경구적으로 sulfamethazine을 투여한 후 실질장기내 잔류함유량의 분포도를 시간경과별로 조사하여 양축농가에서 유해잔류물질 방지대책에 대한 기초자료로 활용코자 본 실험을 실시하게 되었다.

## 재료 및 방법

**실험동물** : Sprague-Dawley계 female rat(체중200-250g) 25두를 실험기간중 (주)삼양사 실험동물 사료를 무제한 급여하였으며 본 실험에 15두를 예비실험에 10두를 공시하였다.

**실험군 배치** : 3일간 일정량의 sulfamethazine을 경구적으로 투여후 대조군 1일, 2일, 3일 및 4일 경과의 4개군으로 나누었으며 각군별로 3두씩 총15두를 배치하였다.

**약제투여** : Sulfamethazine sodium(주식회사 유한양행) 12.3g을 생리식염수 100ml에 용해하여 이 용액을 rat 체중 100g 당 0.2ml씩 실험군에 동일하게 3일간 (1일 1회) 3회 존데(sonde)를 이용하여 일정한 시간에 위내 강제 투여하였으며 대조군에는 생리식염수를 동일한 방법으로 투여하였다.

**실험재료채취** : Sulfamethazine sodium을 3일간 3회 4개 실험군에 투여한 후 1일, 2일, 3일 및 4일이 정확히 경과된 시간에 rat을 diethyl ether로 흡입 마취후 간, 신장 및 근육(대퇴부)을 신속히 채취한 후 분석시까지 -50℃로 냉동 보관하였다.

**조직내 설파메타진 분석방법** ;

1) 시료의 전처리 : 각 실험군 별로 채취한 간, 신장 및 근육에 대해서 동일하게 matrix solid-phase dispersion (MSPD)법<sup>4,5</sup> 으로 시료를 전처리 한후에 분석하였다. 우선 hexane, dichloromethane, methanol로 세척된 C<sub>18</sub> (Octadecylsilyl-derivatized silica) packing material 2g을 유발에 담고 여기에 각 시료를 0.5g씩 정확히 정량하여 내

부표준용액으로 sulfamethazine(10g/g) 10μl를 식육에 주입한 후 약 2분간 방치한 다음, 유봉으로 C<sub>18</sub> 분말과 시료를 부드럽게 혼합하여 완전히 균질화 시킨 후 10ml용 glass syringe에 Whatman No. 1 paper disk 2겹으로 하단을 막고 균질화된 시료를 넣어 상단에 2겹의 paper disk를 가볍게 넣은 후 hexane으로 세척후 dichloromethane으로 용출한 다음 질소가스하에서 증발 건조시킨다. 건조물에 mobile phase 0.5ml을 가한뒤 10분간 ultrasonication 한 후 원심관에 옮겨 8,000g에서 10분간 원심분리 후 0.25μm 필터로 여과하여 시료용액으로 사용하였다.

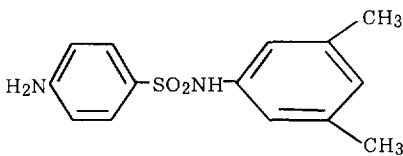
2) HPLC 분석기기 및 조건

- Injector - Waters U6K
- Pump - Waters 510
- Detector - Waters 486 tunable absorbance detector
- Column - Waters μ Bondapak C<sub>18</sub> 125 A (3.9 × 300mm)
- Mobile phase - CH<sub>3</sub>CN : D.W : CH<sub>3</sub>COOH = 19 : 80 : 1
- Flow rate - 1.4 ml/min
- AUFS - 0.005
- Run time - 10 minutes
- Wavelength - 270nm
- Injection volume - 50μl

통계처리 : 모든 실험성적은 분산분석을 하여 F검정 결과 유의성(5% 이상)이 나타난 것은 평균치를 구하여 완전 임의배치법에 따른 최소유의차(L.S.D) 검정을 실시하였다<sup>6</sup>.

결 과

Sulfamethazine의 구조



Sulfamethazine은 sulfamezathine, sulfadimerazine, sulfadimidine, sulfamidine, sulmet, pirmazine 및 azolmetazine으로 명명되기도 한다<sup>7</sup>.

간장내 sulfamethazine 잔류 함유량 : Sulfamethazine sodium을 위내 강제 투여한 후 시간경과별로 sulfamethazine의 간장내 잔류 함유량을 조사한 결과는 Table 1에서 보는 바와 같이 투여후 1일째 1.27ppm 에서 투여후 4일 경과

시에 0.28ppm 으로 시간이 경과함에 따라 잔류함량이 감소됨을 알 수 있다.

Table 1. Sulfamethazine concentrations in liver of rat according to the time lapsed after oral administration of the sulfamethazine sodium (ppm)

| Individual No      | Time lapsed(day) |                   |                   |                   |                   |
|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                    | Control          | 1                 | 2                 | 3                 | 4                 |
| A                  | ND               | 1.40              | 0.58              | 0.76              | 0.31              |
| B                  | ND               | 1.60              | 0.95              | 0.42              | 0.39              |
| C                  | ND               | 0.81              | 0.82              | 0.56              | 0.14              |
| Mean               | -                | 1.27 <sup>a</sup> | 0.78 <sup>b</sup> | 0.58 <sup>b</sup> | 0.28 <sup>c</sup> |
| Standard Deviation | -                | 0.41              | 0.19              | 0.17              | 0.13              |

<sup>a,b</sup>Means with different superscripts within groups of the time lapsed are different(p < 0.05)

\* ND: Not Detectable

신장내 sulfamethazine 잔류함유량 : Rat 신장내 sulfamethazine의 평균 잔류함유량을 분석한 결과 Table 2에서 보는 바와 같이 1일 경과시 0.77ppm에서 3일째 0.15ppm 4일째 0.12ppm의 농도로 잔류함유량이 감소됨을 알 수 있다.

Table 2. Sulfamethazine concentrations in kidney of rat according to the time lapsed after oral administration of the sulfamethazine sodium (ppm)

| Individual No      | Time lapsed(day) |                   |                   |                   |                   |
|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                    | Control          | 1                 | 2                 | 3                 | 4                 |
| A                  | ND               | 0.93              | 0.45              | 0.19              | 0.05              |
| B                  | ND               | 0.60              | 0.70              | 0.20              | 0.24              |
| C                  | ND               | 0.79              | 0.51              | 0.07              | 0.07              |
| Mean               | -                | 0.77 <sup>a</sup> | 0.55 <sup>a</sup> | 0.15 <sup>b</sup> | 0.12 <sup>b</sup> |
| Standard Deviation | -                | 0.17              | 0.13              | 0.07              | 0.10              |

<sup>a,b</sup>Means with different superscripts within groups of the time lapsed are different(p < 0.05)

\* ND : Not Detectable

근육내 sulfamethazine의 잔류 함유량 : Sulfamethazine sodium 투여후 rat 근육내 sulfamethazine의 근육내 잔류 함유량을 조사한 결과 Table 3에서 보는 바와 같이 투여 후 1일째 0.74ppm, 2일째 0.52ppm, 4일째 0.09ppm 임을 알 수 있는데 이는 투여후 4일이 경과하면 국내 육류 잔류

허용 기준치인 0.1ppm 이하로 감소됨을 알 수 있다.

Table 3. Sulfamethazine concentrations in muscle of rat according to the time lapsed after oral administration of the sulfamethazine sodium (ppm)

| Individual No      | Time lapsed(day) |                   |                   |                   |                   |
|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                    | Control          | 1                 | 2                 | 3                 | 4                 |
| A                  | ND               | 0.41              | 0.20              | 0.19              | 0.05              |
| B                  | ND               | 0.99              | 0.72              | 0.07              | 0.09              |
| C                  | ND               | 0.82              | 0.63              | 0.14              | 0.13              |
| Mean               | -                | 0.74 <sup>a</sup> | 0.52 <sup>a</sup> | 0.13 <sup>b</sup> | 0.09 <sup>b</sup> |
| Standard Deviation | -                | 0.30              | 0.28              | 0.06              | 0.04              |

<sup>a,b</sup> Means with different superscripts within groups of the time lapsed are different(p < 0.05)

\* ND : Not Detectable

## 고찰

국민소득의 향상에 따라 육류소비가 급증하고 공급기반 확대에 의한 사육규모의 다두화, 집단화로 가축질병의 발생이 증가추세에 있어 질병예방과 치료를 통한 생산성 향상을 위해 동물약품용 사료에 첨가하거나 직접 투여하지 않을 수 없는 실정이다. 그러나 동물약품은 사용에 주의를 기울이지 않고 잘못 사용하거나 과다 사용하게 되면 유해잔류물질인 합성항균제 등이 육류성분에 남게 되어 가축의 성장장애는 물론 축산물을 통해 사람이 섭취하게 됨으로써 내성균산생, 신체기능이상 등의 부작용을 초래하는 원인이 될 수 있다<sup>3</sup>.

따라서 정부에서는 보건복지부 고시 제1996-10호('96. 3. 4)에 의거 항생제와 합성항균제 등의 최대 허용한계치를 설정하여 규제검사를 실시하고 있는 실정이다. 합성항균제 중에서 설과제는 가장 오래된 광범위한 항균스펙트럼을 가진 화학요법제로 지금까지 가축의 질병을 예방하고 치료하기 위하여 양축농가에서 많이 사용되어지고 있는 합성항균제로서 1988년 11월 이후 일본에 수출한 돈육에서 sulfamethazine이 검출되어 반송되었고 국내에서도 항원충제와 세균성 질병의 치료목적으로 흔히 사용되어 육류중에 잔류가 많이 되고 있는 물질중의 하나이다<sup>1,3,4</sup>.

본 실험에서 sulfamethazine sodium을 rat의 위내 강제 투여한 후 시간경과별로 간장, 신장 및 근육내에서 잔류함

유량의 감소여부를 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 sulfamethazine의 농도를 조사해본 결과, Table 1에서 보는 바와 같이 간장내 잔류함유량은 투여후 1일째 1.27ppm에서 투여후 4일 경과시에 0.28ppm으로 시간이 경과함에 따라 잔류함유량이 감소됨을 알 수 있다. 이는 1971년 Samuelson 등<sup>8</sup>이 돼지에 500ppm의 sulfamethazine을 30일간 사료에 투여한 후 2일째 2.8ppm, 4일째 0.37ppm, 6일째 0.05ppm 나온다는 보고와 Whipple 등<sup>9</sup>이 돼지에서 100ppm의 sulfamethazine을 함유한 사료를 98일간 투여후 2일째 1.67ppm, 5일째 0.29ppm이 검출되었다는 보고보다는 다소 낮은 함량을 보이고 있으나 시간경과에 따른 잔류함유량의 감소는 유사함을 알 수 있었다.

Rat 신장내 sulfamethazine의 평균 잔류함유량을 분석해본 결과(Table 2) 1일 경과시 0.77ppm에서 3일째 0.15ppm, 4일째 0.12ppm의 농도를 보였는데 이는 1987년 Randecker 등<sup>10</sup>이 돼지에 sulfamethazine 110ppm이 함유된 사료를 20일 동안 투여후 1일째 1.6ppm, 2일째 0.84ppm, 3일째 0.49ppm, 4일째 0.18ppm이 신장에서 검출되었다는 보고와 1980년 Whipple 등<sup>9</sup>이 돼지에 sulfamethazine 100ppm이 함유된 사료를 98일간 투여한 후 2일째 0.67ppm, 5일째 0.11ppm이 신장에서 검출되었다는 보고에서와 같이 시간경과에 따른 sulfamethazine의 잔류함유량 감소는 유사한 경과를 취하고 있으나 동일 일자간에 함량에는 다소 차이가 있음을 알 수 있다. Sulfamethazine sodium 투여후 rat 근육내 설과메타진의 근육내 잔류함유량을 조사한 결과(Table 3) 투여후 1일째 0.74ppm, 2일째 0.52ppm, 4일째 0.09ppm임을 알 수 있는데 이는 투여후 4일이 경과하면 국내 육류 잔류허용기준치인 0.1ppm 이하로 감소됨을 알 수 있다. 이는 1980년 Whipple 등<sup>9</sup>이 사료내 sulfamethazine(100ppm)을 98일간 급여후 근육내에 잔류함유량이 5일째 0.1ppm이 검출된다는 보고와 Samuelson 등<sup>8</sup>이 돼지에 500ppm의 sulfamethazine이 함유된 사료를 30일간 급여후 4일째 0.09ppm으로 농도가 근육내에서 감소한다는 보고 그리고 Randecker 등<sup>10</sup>이 돼지에 110ppm의 sulfamethazine이 함유된 사료를 20일간 급여후 4일 경과시에 근육내에서 0.07ppm이 검출된다는 보고와 유사함을 알 수 있다.

이상의 결과를 종합적으로 고찰해 보면 동물에서 sulfamethazine의 투여량, 투여기간 및 동물의 종류에 따라서 다소 sulfamethazine의 동물체내 잔류 함유량에는 차이가

있으나, 실험동물인 rat에 sulfamethazine 투여시 대체로 투여후 5일이 경과하면 근육내 sulfamethazine의 잔류 함유량은 국내 허용기준치인 0.1ppm 이하로 감소함을 간접적으로 알 수 있었으며 아울러 근육보다는 동물체내 약물 대사의 중추역활을 하는 간장과 신장내의 잔류 함유량이 약제투여후 시간경과별로 함량이 높았으며<sup>11,12</sup>, 신장보다는 간장에서의 잔류함유량이 높음을 확인할 수 있었다.

## 결 론

Sulfamethazine을 Sprague-Dawley strain female rat (체중 200-250g)에 체중 100g당 20mg의 sulfamethazine을 매일 1회 3일간 위내강제 투여한 후 1일, 2일, 3일 및 4일 경과후 rat의 간장, 신장 및 근육내의 잔류함유량을 조사한 결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. 간장내에서 sulfamethazine 투여후 시간경과별 평균 잔류함유량은 1일 경과시 1.27ppm, 2일 0.78ppm, 3일 0.58ppm 및 4일째 0.28ppm 이었다.

2. 신장내에서 sulfamethazine의 평균 잔류함유량은 1일 경과시 0.77ppm, 2일 0.55ppm, 3일 0.15ppm 그리고 4일째 0.12ppm 이었다.

3. 근육내에서 sulfamethazine 투여후 시간경과별 평균 잔류함유량은 1일 경과시 0.74ppm, 2일 0.52ppm, 3일 0.13ppm 및 4일째 0.09ppm 으로 4일째부터 국내 육류 허용기준치인 0.1ppm 이하로 감소하였다.

## 참 고 문 헌

1. Clark WG, Brater DC, Johnson AR. *Goth's medical pharmacology*. 12 ed. St Louis, Mosby Co, 39-56 : 1988.

2. 박종명. 축산식품중의 잔류물질검사법. 서울, 도서출판 상록, 99-105, 1991.
3. 이갑일. 축산물내 유해잔류물질, 서울, 축협중앙회, 3-11 : 1993.
4. Long AR, et al: Multiresidue method for the determination of sulfonamides in pork tissue. *J Agric Food Chem*, 38:423-426, 1990.
5. Schenck FJ. Matrix Solid-Phase Dispersion Extraction & Liquid Chromatographic Determination of Nicarbazine in chicken tissue. *J of AOAC International*, 75:4:659-662, 1992.
6. 조재영, 장권열. 실험통계분석법. 10판. 서울, 향문사, 104-106, 1986.
7. Susan Budavari. *The Merck Index*. 11th ed. Rahway, Merck & Co, 1406-1407, 1989.
8. Samuelson G, et al. Elimination of sulfamethazine residues from swine. *JAVMA*, 175:5:449-452, 1979.
9. Whipple DM, et al. Tissue residue depletion and recycling of sulfamethazine in swine. *JAVMA*, 176:12; 1348-1352, 1980.
10. Randecker VW, et al. Serum & urine as predictors of sulfamethazine levels in swine muscle, liver and kidney. *J of Food Protection*, 50:115-122, 1987.
11. Bourne DWA, et al. Disposition of sulfonamides in food-producing animals. *Am J Vet Res*, 38:967-972, 1977.
12. Lloyd WE, et al. Relationship of sulfamethazine in swine diets and resultant tissue concentration. *Am J Vet Res*, 42:2;339-343, 1981.