

スルファモノメトキシンをニジマスに経口投与した時の組織内濃度の維持投薬量について*

原 武 史**・井 上 進 一***
(1966年12月20日受理)

著者等1-3)はニジマスにサルファ剤を経口投与した時の組織内濃度について報告し、また、連続投与でヤマメ癩瘡病の治療例についても報告3)した。治療効果をあげるためには組織内濃度をあるレベルに保つ必要があるが、サルファ剤の組織内濃度と治療効果に関する報告は少ない4)。

一般にサルファ剤は血中濃度5 mg/dl 5)を保つ必要があるとされているが、魚類(マス類)に関する治療の報告6)からすると、血中濃度7 mg/dlを保つことが必要のようである。

今回、治療効果をより向上させるために、組織内濃度の早期上昇とそれを維持するに必要なサルファ剤の投薬量について検討したので報告する。

実験方法

供試魚 東京都水産試験場奥多摩分場で飼育中の健康なニジマス1年魚(平均体重76.5~78.3g)を用い、アトキンス型孵化槽で1週間馴した後に実験に供した。

供試薬剤 スルファモノメトキシ(遊離型)を用いた。

投薬方法 魚体重kgあたり第1群については初日200mg、以後100mg 4日間を、第2群については100mgを2日間、以後50mg 3日間を、第3群については初日200mgを、以後100mgを隔日に3回粉末餌料(魚体重の2%)と混合して、供試魚全部が食べられるように注意して投与した。

試料採取 投薬後所定時間ごとに血液・肝臓・筋肉・胆汁を採取した。1回に9尾採取し血液は3尾ずつ3群について尾部を切断して採血し、遠心沈澱して得た血漿を、肝臓は3尾ずつ3群について、筋肉は3尾の背側を、胆汁は注射器で9尾分を採取し分析に供した。

定量方法 スルファ剤の定量はBRATTON-MARSHALLの変法7)8)によった。なお、胆汁は5~30倍に稀釈したものを血漿と同様に定量した。

実験水温は平均13.3°C (11.1~15.5°C)であった。

実験結果

各群の組織内濃度を血液・肝臓・筋肉については3群の平均値として、アセチル化率は3つの値の平均値として表1~3に示し、胆汁については表4に示した。

第1群 経口投与後12時間で血漿8.2mg/dlとなり、48時間後には最高濃度10.5 mg/dlに達した。以後徐々に減少したが、120時間後で7.8mg/dlの濃度を保っていた。肝臓では血漿よりも濃度は高く、48時間後には17.8mg%で最高濃度となり、筋肉では低く最高濃度6.2mg%であった。

第2群 血漿では48時間後に最高濃度6.5mg/dlとなり以後徐々に減少した。肝臓では48時間後に10.4mg%、

* スルファ剤の魚類に関する研究 第4報
東京都水産試験場調査研究要報 56
昭和41年度日本水産学会秋季大会(福山)で発表した。

** 東京都水産試験場奥多摩分場

*** 第一製薬株式会社

表1 第1群の組織内濃度

経過 時間	血 漿			肝 臓			筋 肉		
	遊離型 (Free) mg/dl	総量 (Total) mg/dl	アセチル 化率 %	遊離型 (Free) mg%	総量 (Total) mg%	アセチル 化率 %	遊離型 (Free) mg%	総量 (Total) mg%	アセチル 化率 %
12	8.2	8.6	4.5	12.7	13.2	4.1	4.8	4.9	2.8
24	7.8	8.6	7.3	14.2	15.6	8.6	6.0	6.0	0.0
48	10.5	11.0	4.6	17.8	18.3	2.8	6.2	6.2	0.0
72	8.0	8.2	2.9	14.9	16.6	10.1	6.0	6.0	0.0
96	7.8	8.0	2.1	12.8	15.1	15.3	4.6	4.6	0.8
108	8.7	8.9	2.6	13.6	16.1	14.9	5.0	5.1	0.6
120	7.8	8.2	4.4	14.0	15.5	10.0	5.0	5.2	3.4
132	5.7	6.0	4.5	9.3	10.7	13.8	3.7	4.0	6.7
144	2.6	2.8	7.1	4.4	5.1	13.8	1.6	1.9	17.8
156	1.9	2.0	7.2	1.9	2.0	9.5	0.3	0.5	41.7

表2 第2群の組織内濃度

経過 時間	血 漿			肝 臓			筋 肉		
	遊離型 (Free) mg/dl	総量 (Total) mg/dl	アセチル 化率 %	遊離型 (Free) mg%	総量 (Total) mg%	アセチル 化率 %	遊離型 (Free) mg%	総量 (Total) mg%	アセチル 化率 %
12	3.8	3.9	2.9	7.2	7.9	7.2	2.4	2.7	13.2
24	4.4	4.8	9.0	8.0	8.9	10.8	2.8	3.2	11.3
48	6.5	6.7	2.9	10.4	11.9	13.1	3.1	3.5	13.1
72	4.8	5.0	3.7	8.9	10.5	16.2	4.0	4.2	5.0
96	3.3	3.5	3.9	6.5	6.8	4.2	2.4	2.8	14.2
108	4.7	4.8	1.8	7.3	7.4	1.5	2.9	3.2	9.5
120	3.9	4.0	2.5	5.3	6.1	13.5	2.1	2.3	8.9
132	2.0	2.1	2.1	2.9	3.2	10.6	1.1	1.4	18.3
144	1.1	1.2	8.3	1.7	1.7	3.2	0.3	0.4	30.5
156	0.8	0.8	0.0	0.6	0.6	0.0	0.2	0.2	0.0

筋肉では72時間後に4.0mg%で最高濃度となった。

第3群 血漿では24時間後に10.4mg/dlで最高濃度となり以後減少したが、途中経口投薬の行われた24時間後には濃度の減少は少なくなり、120時間後には2.8mg/dlまで低下したが、132時間では5.5mg/dlまで回復した。肝臓・筋肉でも血漿と同様の傾向が認められた。

胆汁中濃度は他のどの組織よりも高く、最高濃度は第1群 155.5mg/dl、第2群 94.6mg/dl、第3群 120.2mg/dlであった。

表3 第3群の組織内濃度

経過 時間	血 漿			肝 臓			筋 肉		
	遊離型 (Free) mg/dl	総 量 (Total) mg/dl	アセチル 化 率 %	遊離型 (Free) mg %	総 量 (Free) mg %	アセチル 化 率 %	遊離型 (Free) mg %	総 量 (Total) mg %	アセチル 化 率 %
12	7.4	7.7	4.0	12.0	12.2	3.6	4.6	4.8	2.8
24	10.4	11.3	8.2	15.0	16.8	10.6	7.9	7.9	0.0
48	9.6	9.9	3.4	15.1	16.0	6.0	4.7	4.7	1.4
72	5.5	5.7	2.6	6.9	7.4	6.4	1.9	1.9	2.8
96	5.7	5.9	2.2	7.9	8.1	3.2	2.6	2.7	2.4
120	2.8	2.9	2.4	4.4	4.5	3.1	1.1	1.2	9.1
132	5.5	5.7	3.5	8.9	9.9	9.2	3.0	3.2	5.6
144	5.5	5.5	1.1	8.7	8.9	2.5	3.8	3.8	0.0
156	3.6	3.7	2.7	6.4	6.8	5.4	2.5	2.8	9.5
168	1.7	1.8	3.0	2.0	2.3	9.2	1.6	1.7	5.9

表4 各群の胆汁中濃度

経過 時間	第 1 群			第 2 群			第 3 群		
	遊離型 (Free) mg/dl	総 量 (Total) mg/dl	アセチル 化 率 %	遊離型 (Free) mg/dl	総 量 (Total) mg/dl	アセチル 化 率 %	遊離型 (Free) mg/dl	総 量 (Total) mg/dl	アセチル 化 率 %
12	67.2	110.7	39.3	37.9	55.1	31.2	62.8	100.3	37.4
24	90.4	170.8	47.1	64.5	100.6	35.9	104.8	168.4	37.8
48	145.8	249.0	41.4	94.6	160.9	41.2	96.6	158.7	39.1
72	124.8	202.7	38.4	94.6	209.1	54.8	72.0	125.5	42.6
96	121.3	148.5	18.3	72.0	175.5	59.0	120.2	180.3	33.3
108	96.6	152.7	36.7	67.6	130.1	48.0	—	—	—
120	155.5	273.0	43.0	69.4	126.0	44.9	54.6	75.8	28.0
132	83.9	141.9	40.9	50.3	87.0	42.2	81.6	158.1	48.5
144	72.0	131.5	45.2	76.1	175.5	56.6	67.6	121.4	44.3
156	67.4	210.4	68.0	78.4	235.4	66.7	74.7	135.4	44.7
168	—	—	—	—	—	—	110.0	200.1	45.0

考 察

細菌性疾病に対してサルファ剤を経口投与する場合に、その投薬量および投薬期間を適確に定めることは治療効果に関係するばかりでなく、生産費の引下げにも役立つ重要な問題である。しかしながら、ニジマスの細菌性疾病に対するサルファ剤の治療効果に関する報告³⁾⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾は多くはない。特に近時開発された持続型サルファ剤では少ない。

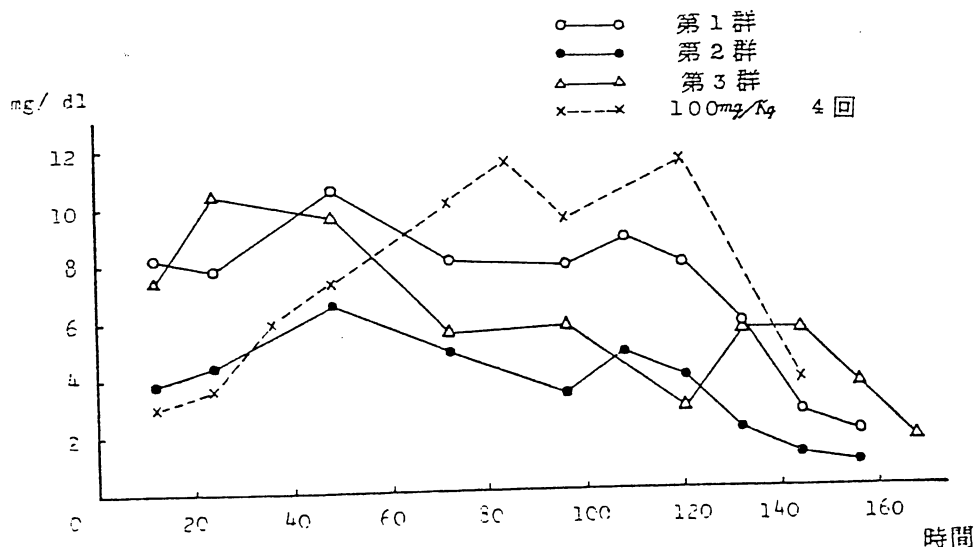


図1 各群に於けるスルファモノメトキシンの血中濃度の変化

著者等¹⁾はニジマスにおけるサルファ剤の吸収は哺乳動物で得られた従来の知見に比して遅くしかも悪いことを明らかにしたが、有効血中濃度を7 mg/dl⁶⁾として、この濃度に速く上昇させるための初回の投薬量についてみると、第1群と第3群では魚体重kgあたり200mgを、第2群では100mgを投与したが、血中濃度の上昇には明らかに差があり、12時間後にはそれぞれ8.2mg/dl、7.4mg/dl および3.8mg/dlとなり、第1群・第3群では7 mg/dl以上となったが、第2群では1/2程度の濃度にとどまった。第2群の結果を前回の100mg連続投与の結果³⁾と比較してみると(図1)、水温が平均13.3°Cに対して前回は9.3°Cであるために上昇が多少遅れているが、大きな差は認められない。第2群のように100mgを2回に分けて経口投与するよりは200mgを初回に投与して速かに血中濃度の上昇をはかる方が有利であると考えられる。

次に血中濃度を維持する投薬量についてみると、3日目を以降第1群では100mg、第2群では50mg、第3群では100mg隔日投与したが、これが血中濃度の上昇となって現われるのは24時間後である。そこで72時間後の血中濃度を見ると、いずれの群も減少傾向を示し、特に第3群では著しい減少を示した。第1群と第2群を比較してみると、48時間から72時間に至る減少傾向にはほとんど差がないが、96時間では72時間との差が第1群では0.2mg/dlに対し第2群では1.5mg/dlと大きくなっている。隔日投与した第3群では72時間から96時間までほとんど平行状態を保っていたが、これは72時間目に100mgの投与がなされたためであり、投与されないとその24時間後には血中濃度は減少し、全体としては波形を示して減少している。すなわち、一定の血中濃度を保つための投薬量としては魚体重kgあたり100mgを経口投与すれば十分であると考えられる。

血中濃度の推移からみると、ニジマスにおける理想的なサルファ剤の投薬方法としては、初日魚体重kgあたり

200mgを、翌日からは維持量として100mgを経口投与するのがよい。しかし、これは細菌に対する有効血中濃度を7mg/dlと仮定した場合であり、サルファ剤の種類により、また細菌の種類によってそれぞれの有効血中濃度は定められるべきであると考えるので、今後各種のサルファ剤について検討する必要があると考えている。

治療に関する報告をみると、GUTSELL等¹¹⁾は癩瘡病の治療にはスルファメラジンを魚体重100ポンドあたり1日6g(132mg/kg)を与えればよいとしており、SNISZKO等¹²⁾はカワマスにスルファメラジンを与え、効果的な血中濃度を得るためには魚体重100ポンドあたり10~15g(222~333mg/kg)を投与する必要があるとしている。また、保科等¹⁰⁾はニジマスのピブリオ菌病に対して魚体重kgあたり1日130mgまたは200mgのスルファメラジンおよびスルフイソキサゾールを経口投与して優れた効果を得ている。このように治療の目的でサルファ剤を経口投与する場合には130~200mg(魚体重kgあたり)がよいようである。これを血中濃度の面からみてもこの投薬量ではスルファメラジンおよびスルフイソキサゾールとも今回示したスルファモノメトキシンの場合と同等かまたは高いと想像される¹⁾³⁾。また、ヤマメの治療例³⁾からみても今回の血中濃度の維持投薬量はほぼ妥当であると考えられる。

各群の肝臓・筋肉内濃度は1回経口投与¹⁾²⁾、連続経口投与³⁾の場合と同様に、肝臓では血漿よりも高く、筋肉ではより低いという関係は同じであり、血漿中濃度とパラレルに変化している。

胆汁中濃度は前に報告³⁾したように血漿の10倍以上になったが、アセチル化率は他の組織に比して高く、第1群では18.3~68.0%、第2群では31.2~66.7%、第3群では28.0~48.5%であった。なお、胆汁の量は投薬(投餌)後12時目には減少したが以後徐々に回復した。

今後は病魚を使って治療効果と有効血中濃度との関係を究明し、より有利な投薬量を求めたいと考えている。

摘 要

健康なニジマス1年魚にスルファモノメトキシを経口投与した場合の組織内濃度の維持投薬量について検討し次の結果を得た。

1. 有効血中濃度を7mg/dlと仮定した場合には早期中昇をはかるための初回投薬量は魚体重kgあたり200mgである。
2. 血中濃度の維持量としては魚体重kgあたり100mgが適量であり、50mg, 100mg隔日投薬では血中濃度を維持することはできない。

終りに実験に便宜を計って下さった東京都水産試験場奥多摩分場大内茂分場長はじめ職員の方々に深謝いたします。また、有益な助言をいただいた第一製薬株式会社傍士和彦博士、ならびに試料分析に協力していただいた同社東京第二工場試験課の方々に感謝いたします。

文 献

- 1) 原武史・井上進一 各種サルファ剤をニジマスに経口投与した時の組織内濃度について 日水誌投稿中
- 2) 原武史・井上進一・斎藤実 サルファ剤をナトリウム塩としてニジマスに経口投与した時の組織内濃度について 日水誌投稿中
- 3) 原武史・井上進一・今井重之・吉田文三 1966 サルファ剤の魚類に関する研究—Ⅲ— サルファ剤を連続投与した時のニジマス組織内濃度について 魚病研究 1(1), 10~14
- 4) S. F. SNISZKO and S. B. FRIDDLE 1952 Further Studies on Factor Determining Tissue Levels of Sulfamerazine in Trout., Trans. Am. Fish. Soc., 81, 101~110
- 5) 傍士和彦 1966 獣医畜産家のためのサルファ剤の基礎知識, 社団法人日本動物薬事協会, 東京
- 6) S. F. SNISZKO and S. B. FRIDDLE 1951 Tissue Levels of Various Sulfonamides in Trout., Trans. Am. Fish. Soc., 80, 240~250
- 7) A. C. BRATTON and E. K. MARSHALL 1939 A New Coupling Component for Sulfanilamide Determination, J. Biol. Chem., 128, 537~550

- 8) 津田恭介・松永勢実 1942 1-(β -Diäthylamino-äthylamino)-naphthalin に由るスルファミン其他芳香族第一級アミノ化合物の定量 (有機微量分析に関する知見 第十一報), 薬学雑誌, 62, 362~364
- 9) K. G. FLAKAS 1950 Sulfonamide Therapy of Furunculosis in Brown Trout. Trans. Am. Fish. Soc., 78, 117~127
- 10) 保科利一・国峯一声・高橋猛 1957 ニジマスのピブリオ菌病の被害防除に関する研究予報 日水誌, 23 (5), 241~244
- 11) J. S. GUTSELL and S. F. SNIESZKO 1949 Dosage of Sulfamerazine in the Treatment of Furunculosis in Brook Trout, *Salvelinus fontinalis*. Trans. Am. Fish. Soc., 76, 82~96
- 12) S. F. SNIESZKO et al 1950 Various Sulfonamide Treatment for Furunculosis in Brook Trout (*Salvelinus fontinalis*). Trans. Am. Fish. Soc., 78, 181~188