

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

原 武史・井上進一・今井重之・吉田文三

昭和 41 年度
植 林 文 第 類
登 録 第 号
不 許 複 製

魚 病 研 究
第 1 卷 第 1 号 別 刷
1966年9月発行

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*

原 武史**・井上進一***・今井重之***・吉田文三***

(1966年7月30日受理)

著者等¹⁾²⁾は前二報でサルファ剤を遊離型およびナトリウム塩としてニジマスに投与した結果について報告した。サルファ剤の連続投与については SNIESZKO and FRIDDLE³⁾⁴⁾, 保科⁵⁾⁶⁾等によりカワマス・ブラウンマス・ニジマスおよびウナギについて遊離型のサルファ剤についての詳細な研究がなされている。しかし、現在魚類の疾病に使用されるサルファ剤の形態は遊離型のみならず、ナトリウム塩の倍散その他として連続投与されるので、実用面も考えてスルファモノメトキシシンおよびスルファジメトキシシンの各形態について連続投与した場合の組織内濃度および持続時間についてニジマスを用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71.0~74.3g)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シン(遊離型),スルファモノメトキシシン散(スルファモノメトキシシン1:乳糖9)スルファモノメトキシシン・ソーダ散(スルファモノメトキシシン・ナトリウム1:重炭酸ナトリウム4:乳糖5)およびスルファジメトキシシン・ソーダ散(スルファジメトキシシン・ナトリウム1:重炭酸ナトリウム4:乳糖5)の4種類を用いた。

投薬方法 各形態のサルファ剤を遊離型に換算して魚体重kgあたり100mgを粉末餌料(魚体重の2%)と混合して、24時間ごとに4回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。血液は3尾づつ3群について採血し遠心沈澱して得た血漿を、肝臓は3尾づつ3群について、筋肉は3尾について、腎臓は9尾分を、胆汁は9尾分の胆のうを秤量の後つぶして採取し分析に供した。

定量方法 第一報¹⁾と同様に BRATTON and MARSHALL の変法⁷⁾⁸⁾によった。胆汁は5~30倍に稀釈したものを血漿と同様に定量した。

実験結果

各サルファ剤の組織内濃度は血液・肝臓・筋肉では3群の平均値として、アセチル化率も3つの値の平均値を表1~4に示した。

スルファモノメトキシシン 血漿では4回目の投薬終了12時間後に11.4mg/dlで最高濃度となり、以後120時間まだ持続した。肝臓では48時間まで急激に上昇し、以後84時間で最高22.2mg%に達した。筋肉ではやや低く最高7.9mg%であった。各組織ともに36時間までは同一の上昇度を示したが、それ以後は肝臓・血漿・筋肉の順で差がみられ、筋肉ではほぼ平行状態を保っていた。

* 東京都水産試験場調査研究要報 55, 昭和41年度日本水産学会年会(東京)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 スルファモノメトキシンの組織内濃度

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	3.0	3.0	2.5	7.7	8.3	6.7	2.2	3.1	31.8
24	3.6	4.1	12.6	9.2	11.1	17.4	2.8	3.5	23.3
36	5.9	6.5	6.7	10.5	14.7	28.9	5.3	5.5	3.2
48	7.3	8.0	7.0	14.8	16.5	9.5	4.8	5.1	7.7
72	10.0	10.9	8.7	15.1	16.6	8.0	6.5	6.5	0.4
84	11.4	12.5	10.5	22.2	23.9	5.3	7.9	7.9	0.0
96	9.4	10.7	11.1	16.1	19.0	15.0	5.2	5.5	5.4
120	11.4	14.4	20.1	14.2	16.5	13.5	5.1	6.1	15.0
144	3.8	4.3	7.7	8.3	9.9	17.1	2.8	3.3	14.8

水温 平均9.3°C (7.2~11.6°C)

表2 スルファモノメトキシンの組織内濃度

経過 時間	血 漿			肝 臓			筋 肉			腎 臓		
	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 %	遊離型 (Free) mg %	総 量 (Total) mg %	アセチル 化 率 %
12	4.6	5.0	7.9	6.3	7.4	14.9	1.9	2.5	22.8	3.0	3.3	9.1
24	4.2	4.4	4.6	6.7	7.9	16.2	2.6	3.1	14.1	3.6	3.8	5.3
48	7.6	8.4	9.5	12.6	13.5	8.2	3.0	3.4	12.4	5.5	5.8	5.2
72	8.3	9.5	12.5	11.3	11.5	2.4	4.9	5.3	6.8	5.4	5.6	3.0
84	10.4	11.7	10.8	14.6	15.2	6.8	5.9	6.0	1.3	8.4	8.4	0.0
96	7.4	8.6	13.9	9.9	10.5	6.4	4.5	4.5	0.0	5.6	5.6	1.8
108	9.6	10.7	10.0	11.7	11.8	1.1	3.9	4.2	6.2	5.6	5.6	0.0
120	4.4	4.6	3.5	6.0	6.4	6.4	2.1	2.2	8.7	3.5	3.5	2.8
144	1.3	1.3	0.0	1.3	1.6	14.6	0.9	1.2	33.7	1.2	1.2	0.0

水温 平均12.7°C (11.7~13.3°C)

スルファモノメトキシンの遊離型の場合と同じ傾向をたどり、最高濃度は84時間後に血漿10.4mg/dl、肝臓14.6mg%、腎臓8.4mg%、筋肉5.9mg%であった。持続性は遊離型のものよりやや劣った。

スルファモノメトキシンのソーダ散 各組織とも上昇は遅れ、最高濃度は84時間後に血漿7.3mg/dl、肝臓9.7mg%、腎臓5.1mg%、筋肉では96時間後に3.8mg%であった。144時間後には各組織ともほとんど残存していなかった。

スルファジメトキシンのソーダ散 連続投与しても組織内濃度の上昇は悪く、84時間後に血漿2.9mg/dl、肝臓4.9mg%と非常に低かった。

考 察

サルファ剤の細菌に対する有効血中濃度については 5 mg/dℓ⁹⁾ を保つべきだとされているが、ニジマス等での治療例をみると 7 mg/dℓ 位を保つ必要があるように考えられている³⁾。そこで 7 mg/dℓ の持続時間をみると遊離型のスルファモノメトキシシでは 2 回目の投薬のピークが現れる 48 時間目には 7 mg/dℓ を越え、250mg 1 回投薬より上昇は速く、120 時間まで 72 時間持続した。乳糖 10 倍散では 48 時間から 108 時間まで 60 時間持続した。ソーダ散では 84 時間目に 7.3 mg/dℓ で最高になったが、この濃度は持続しなかった (図 1)。持続時間からみると遊離型・乳糖 10 倍散・ソーダ散の順となった。スルファジメトキシシ・ソーダ散は連続投与でもスルファモノメトキシシの各剤形よりも吸収は悪く、血中濃度の点からみてニジマスの疾病の治療には不利のようである。

表 3 スルファモノメトキシシ・ソーダ散の組織内濃度

経過 時間	血 漿			肝 臓			筋 肉			腎 臓		
	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 %	遊離型 (Free) mg %	総量 (Total) mg %	アセチ ル化率 %
12	3.2	3.3	4.0	3.8	4.6	17.5	1.5	1.6	5.0	2.3	2.3	0.0
24	3.5	3.6	2.7	4.0	4.3	6.6	1.9	2.2	13.0	2.5	3.0	16.7
48	4.8	5.0	4.0	4.6	5.5	18.0	2.6	2.8	8.7	2.0	2.7	25.9
72	4.7	4.9	3.0	5.9	6.3	7.6	2.6	2.6	6.4	2.8	2.8	0.0
84	7.3	8.0	8.9	9.7	9.9	1.9	2.9	3.0	3.1	5.1	5.1	0.0
96	6.7	7.5	10.3	7.4	7.8	5.2	3.8	4.0	3.5	4.5	4.8	6.3
108	5.8	6.4	9.3	6.7	6.8	1.9	2.2	2.4	8.6	3.0	3.3	9.1
120	2.3	2.6	11.2	3.5	3.6	1.8	1.6	1.6	0.0	1.5	1.5	0.0
144	0.4	0.5	6.7	0.5	0.5	0.0	0.2	0.4	16.7	0.6	0.6	0.0

水温 平均 12.7°C (11.7~13.3°C)

表 4 スルファジメトキシシ・ソーダ散の組織内濃度

経過 時間	血 漿			肝 臓			筋 肉			腎 臓		
	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 %	遊離型 (Free) mg %	総量 (Total) mg %	アセチ ル化率 %
12	2.8	2.8	0.0	4.4	4.5	1.4	1.6	2.7	41.4	2.4	2.4	0.0
24	2.5	2.5	0.0	3.5	3.8	6.3	1.3	2.5	47.0	2.6	2.6	0.0
48	2.4	2.4	0.0	3.9	4.0	0.7	1.2	2.4	53.0	1.8	1.8	0.0
72	1.0	1.0	3.7	1.9	2.0	2.2	0.7	1.7	56.7	1.7	1.7	0.0
84	2.9	3.0	4.6	4.9	5.0	1.8	2.0	2.6	19.6	3.1	3.1	0.0
96	3.4	3.6	3.6	3.7	4.4	15.1	1.3	2.5	53.0	1.7	1.7	0.0
108	1.1	1.2	5.6	0.6	0.8	42.2	0.5	1.2	56.1	1.1	1.1	0.0
120	0.6	0.6	0.0	1.7	2.4	29.6	0.5	1.6	33.3	0.5	0.5	0.0
144	0.2	0.2	0.0	0.1	0.1	0.0	0.3	0.3	0.0	0.4	0.4	0.0

水温 平均 12.7°C (11.7~13.3°C)

スルファモノメトキシンの各薬剤形の吸収についてみると(図1), 遊離型と乳糖10倍散ではパターンは同じであるが, ソーダ散ではパターンが違い, しかも血漿中濃度が低くなるが, これは重炭酸ナトリウムの影響で消化管内のpHが変化し吸収が悪くなったためかまたは組織内でのサルファ剤の溶解度を高めたために速く排泄されることによると考えられ, 腎臓内濃度の低い点からも明らかであろう。前報²⁾でナトリウム塩とした方が遊離型のサルファ剤より吸収がよいことを報告したが, ソーダ散では血漿中濃度の上昇は悪く, 血漿中濃度の上昇を期待する場合には明らかに不利のようである。

前二報の如く肝臓内濃度が極めて高かったことを考え, 他の動物でもみられるように胆汁への排泄ということを考え合せて, 途中から胆のうを採取し, 胆汁中のサルファ剤濃度を定量した(表5)。胆汁中濃度は血漿中濃度に比較してはるかに高く, スルファモノメトキシソード散では20倍, 乳糖10倍散では18~20倍, スルファジメトキシソード散では更に高く70倍位であった。これは肝臓から胆汁を通して消化管に排泄されるためと考えられる。

アセチル化率は薬剤によって違い, スルファモノメトキシンの遊離型では血漿で2.5~20.1%, 乳糖10倍散で0~13.9%, ソーダ散では2.7~11.2%であり, スルファジメトキシソード散では0~5.6%で低かったが, 筋肉ではこれよりはるかに高くなっていった。保科⁵⁾がニジマスにスルフィソキサゾールを投与して10.0~44.0%平均21.7%と報告しているが, 今回のスルファモノメトキシンの実験ではこれよりも低かった。

連続投与の血中濃度の結果を応用して, 奥多摩分場で孵化飼育中のヤマメ稚魚(各区平均1,890尾, 平均体重2.4g)が癌瘍病に罹ったので, 本病に対する遊離型のスルファモノメトキシソード散による治療を実施した。その結果

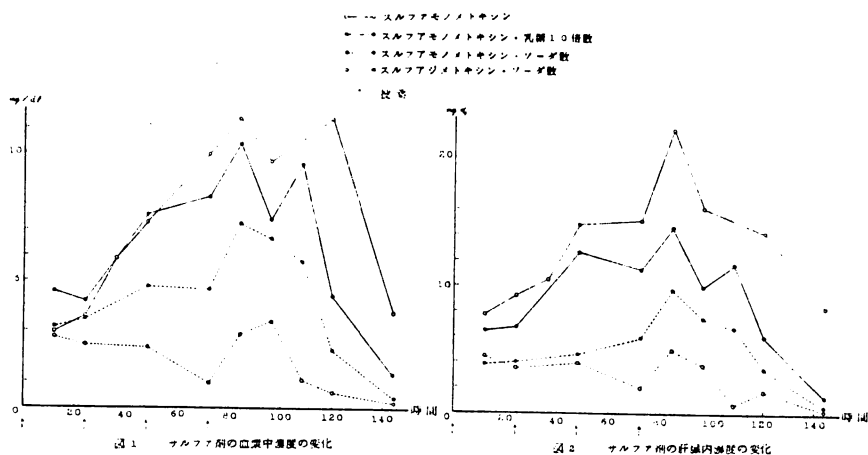


表5 サルファ剤の胆汁中濃度

経過時間	スルファモノメトキシソード散			スルファモノメトキシ乳糖10倍散			スルファジメトキシソード散		
	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 %
84	162.5	188.3	13.7	54.6	54.6	0.0	178.2	235.5	24.3
96	160.1	160.1	0.0	145.3	174.9	16.9	256.2	346.5	26.1
108	152.1	227.8	33.2	114.7	114.7	0.0	194.5	250.1	22.2
120	45.6	70.5	35.3	68.8	77.0	1.6	72.1	110.3	34.6
144	—	—	—	9.2	15.8	41.8	98.0	98.0	0.0
168	4.0	7.5	46.7	15.2	21.0	27.6	15.7	24.7	36.4

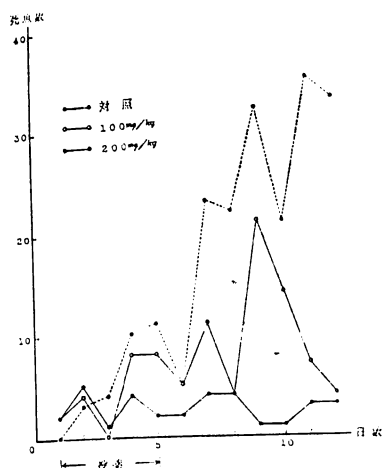


図3 スルファモノメトキシンによるヤマメ・セウワツの血中濃度

を図3に示す。200mg/kg 魚体重5日間の投薬では3回目の投与から対照に比して死魚数が減少し、100mg/kgの投薬でも同様にかなり治療効果が現れている。

魚類におけるサルファ剤の有効血中濃度に関してはまだ十分に研究されていないので、現在では経験によって投薬している現状であり、治療効果と血中濃度の関係について今後検討したいと考えている。

摘 要

スルファモノメトキシン、その乳糖10倍散、ソーダ散およびスルファジメトキシン・ソーダ散をニジマスに連続投与して次の結果を得た。

1. スルファモノメトキシンの各製剤の組織内濃度は遊離型および乳糖10倍散では高くソーダ散ではかなり低かった。
2. 目標とした7mg/dlの血中濃度の持続時間はスルファモノメトキシンの遊離型で72時間、乳糖10倍散で60時間で、ソーダ

散では持続できず、魚類にサルファ剤を投薬する場合はソーダ散より遊離型の方が有効であろうと考えられる。

3. 胆汁濃度は他の組織に比較して非常に高く、スルファモノメトキシン散では血漿の18~20倍、ソーダ散では20倍であり、スルファジメトキシン・ソーダ散では約70倍であった。

4. アセチル化率はスルファモノメトキシンの遊離型では血漿で2.5~20.1%、乳糖10倍散で0~13.9%、ソーダ散では2.7~11.2%であり、スルファジメトキシン・ソーダ散では0~5.6%であった。

5. 癌瘍病に罹病したヤマメ稚魚にスルファモノメトキシンを魚体重kgあたり200mg, 100mgを5日間投薬し十分な治療効果を得た。

終りに本報告の御校閲を賜った東京水産大学保科利一教授、ならび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御協力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 サルファ剤の魚類に関する研究—I。各種サルファ剤のニジマス組織内濃度について 日本誌投稿中
- 2) 原武史・井上進一・斎藤実 同一-II。ナトリウム塩として投与した時のニジマス組織内濃度について 日本誌投稿中
- 3) S. F. SNIESZKO and S. B. FRIDDLE 1951 Tissue Levels of Various Sulfonamides in Trout, Trans. Am. Fish. Soc., 80, 240~250
- 4) S. F. SNIESZKO and S. B. FRIDDLE 1952 Further Studies on Factors Determining Tissue Levels of Sulfamerazine in Trout, *ibid.*, 81, 101~110
- 5) 保科利一 1958 ニジマスにサイアジンを経口投与した時の組織内濃度について 日本誌 24, (2)
- 6) 保科利一 1959 ウナギにサルファ剤を与えた時の組織内濃度について 日本誌 24, (11)
- 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・松永秀実 1942 I-(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) 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