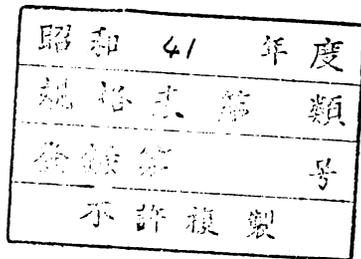


サルファ剤のナトリウム塩をニジマスに経口投与
した時の組織内濃度について

原 武史・井上進一・斎藤 実



日本水産学会誌
第三十三卷 第七号 別刷
昭和四十二年七月二十五日発行

Reprinted from Bulletin of
the Japanese Society of Scientific Fisheries
Vol. 33, No. 7, July 1967.

サルファ剤のナトリウム塩をニジマスに経口投与した時の組織内濃度について*

原 武史・井上進一・斎藤 実

(1967年2月9日受理)

Concentrations of Sulfonamides in the Tissues of Rainbow Trout after Oral Dosage of the Sodium Salts

Takeshi HARA**, Shinichi INOUE***, and Ninoru SAITO**

In the previous paper¹⁾ it was reported that the rainbow trout did not uptake so much of sulfonamides in a free form into the tissues as the mammals do. Therefore, the experiments in the present report were conducted on the absorption of sulfonamides of water soluble salt by the rainbow trout tissues.

sulfonamides sodium salt The rainbow trout yearling with the average body weight of 78 gr. were orally given the ~~free form sulfonamides~~ of 250 mg per one kilogram of body weight in a single dose, and the concentration levels were then measured in plasma, liver, muscle and kidney of the fish by the use of the Bratton and Marshall modified method. The experimental fish were kept in the tanks of the water temperature from 9.8 to 15.0°C.

As is seen in Tables 1 to 2 and Figs. 1 to 2, the sulfonamides in sodium salts gave the higher concentration level in sulfamethoxine and sulfamonomethoxine than the free form sulfonamides did. It is to be noted that even sulfadimethoxine which was hardly absorbed by the fish tissues in the application of a free form of it, raised its concentration in plasma by ca. two times.

No difference in the distribution way in the tissues and also in the acetylated rate was observed between the fish given sulfonamides in the free forms and in the sodium salts.

著者らは前報¹⁾でニジマスでは哺乳動物に比較してサルファ剤の吸収が遅くしかも悪いことを明らかにした。魚類の疾病の治療にはナトリウム塩を成分とした製剤が実際に使用されているが、ナトリウム塩として魚類に投与した報告は見あたらない。今回ニジマスにナトリウム塩として投与した時の組織内濃度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78.0g)を使用し、アトキンス型孵化槽で1週間馴した後に実験に供した。

供試薬剤および投薬方法 スルファジメトキシシンおよびスルファモノメトキシシンのナトリウムを魚体重1kgあたり250mgを粉末餌料(魚体重の2%)に混合して、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3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 100時間目に血液・肝臓・筋肉・腎臓について、前

* サルファ剤の魚類に関する研究, 第2報, 東京都水産試験場調査研究要報54, 昭和41年度日本水産学会年会(東京)で発表された。

** 東京都水産試験場奥多摩分場(Okutama Branch, The Tokyo Metropolitan Fisheries Experiment Station, Okutama Machi, Tokyo, Japan)

*** 第一製薬株式会社(Daiichi Seiyaku Co., Ltd., Tokyo, Japan)

報¹⁾と同様に採取した。

定量方法 前報¹⁾と同様に BRATTON and MARSHALL の変法^{2,3)}により定量した。

実験結果

各サルファ剤の組織内濃度を3群の平均値として Table 1~2 に示した。

スルファジメトキシシ・ナトリウム 12 時間後に血漿で 3.4 mg/dl, 肝臓 7.4 mg%, 腎臓 5.6 mg% で最高濃度に達したが, 筋肉では 12 時間後に 3.2 mg% とどの組織よりも低い濃度であった。60 時間後には肝臓を除いて 1 mg% 以下の濃度となり, 以後 100 時間まで平行状態を保つた。

Table 1. The tissue concentrations of Sulfadimethoxine in rainbow trout given in a single dose of its sodium salt of 250 milligrams per kilogram of fish.
W. T. 12.5°C (9.8~15.0°C)

Time after administration hrs	Plasma ⁺			Liver ⁺			Muscle ⁺⁺			Kidney ⁺⁺⁺		
	Free mg/dl	Total mg/dl	Acetyl- ation %	Free mg%	Total mg%	Acetyl- ation %	Free mg%	Total mg%	Acetyl- ation %	Free mg%	Total mg%	Acetyl- ation %
3	1.3	1.4	6.7	4.5	4.8	6.9	1.0	2.4	58.4	3.6	3.8	5.3
6	2.2	2.4	9.4	5.5	5.9	7.2	1.8	3.4	46.3	4.4	4.5	2.2
12	3.4	3.6	6.6	7.4	7.7	4.5	3.2	4.5	28.7	5.6	5.6	0.0
24	2.9	2.9	2.7	6.0	6.3	4.7	2.5	3.4	36.4	3.3	3.5	5.7
36	1.3	1.4	1.6	3.6	3.8	3.7	1.5	3.6	58.5	2.1	2.2	4.5
48	0.7	0.8	13.5	2.3	2.6	14.2	0.3	0.9	64.8	1.5	1.8	16.7
60	0.1	0.2	33.3	1.5	1.6	8.9	0.3	1.0	73.2	0.7	1.0	30.0
72	0.2	0.2	0.0	1.2	1.2	3.0	0.3	1.0	40.6	0.8	0.9	11.1
100	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.7	57.8	0.2	0.2	0.0

+ The mean value of three times determinations carried out on the composite samples consisted of three individuals.

++ The average of three values determined with each single specimen from three individuals.

+++ The determinations were made with composite samples consisted of nine fishes.

Table 2. The tissue concentrations of Sulfamonomethoxine in rainbow trout given in a single dose of its sodium salt of 250 milligrams per kilogram of fish.
W. T. 12.5°C (9.8~15.0°C)

Time after administration hrs	Plasma ⁺			Liver ⁺			Muscle ⁺⁺			Kidney ⁺⁺⁺		
	Free mg/dl	Total mg/dl	Acetyl- ation %	Free mg%	Total mg%	Acetyl- ation %	Free mg%	Total mg%	Acetyl- ation %	Free mg%	Total mg%	Acetyl- ation %
3	2.0	2.0	0.0	5.8	6.0	3.4	1.2	1.7	30.3	2.6	2.6	0.0
6	4.8	4.8	0.5	8.0	8.0	0.9	3.3	3.6	9.8	4.5	4.5	0.0
12	7.5	7.7	2.2	12.4	12.7	2.3	5.6	7.3	23.7	6.8	6.8	0.0
24	9.8	9.9	3.7	20.3	22.6	9.9	7.3	8.7	16.9	11.1	11.1	0.0
36	6.9	7.3	1.6	13.3	14.1	5.9	7.5	9.0	17.3	6.2	6.3	1.6
48	4.2	4.3	2.9	8.6	9.2	6.2	7.4	8.1	22.3	4.4	4.6	4.3
60	2.9	2.9	0.0	4.7	5.0	6.5	1.3	2.4	53.1	2.3	2.7	14.8
72	3.2	3.2	3.7	6.8	7.0	1.7	0.9	1.6	28.6	4.0	4.1	2.4
100	1.1	1.8	29.6	2.9	3.2	6.4	1.5	2.3	40.8	1.3	1.6	18.7

⁺, ⁺⁺, ⁺⁺⁺ The same as in Table 1.

スルファモノトキシン・ナトリウム 24 時間後に各組織とも最高濃度となり、血漿では 9.8 mg/dl、肝臓 20.3 mg%、腎臓 11.1 mg% となり、筋肉では 7.3 mg% とやや低い濃度であつたが、48 時間後でも 7.4 mg% の濃度を保つていた。72 時間後でも筋肉を除いてかなり残存が認められたが、100 時間後にはほとんど認められなかつた。

考 察

スルファジメトキシンについては遊離型とナトリウム塩とを平行して実験し、スルファモノトキシンについてはナトリウム塩は遊離型の約 1 カ月後に実験したが、ナトリウム塩として経口投与した結果と前報の遊離型として経口投与した場合の血漿および肝臓内濃度を Fig. 1~2 に示した。

スルファジメトキシンとそのナトリウム塩の組織内濃度を比較すると、いずれの組織でもナトリウム塩とした場合の方が高い濃度となつている。血漿では 12 時間後にナトリウム塩では 3.4 mg/dl と遊離型の場

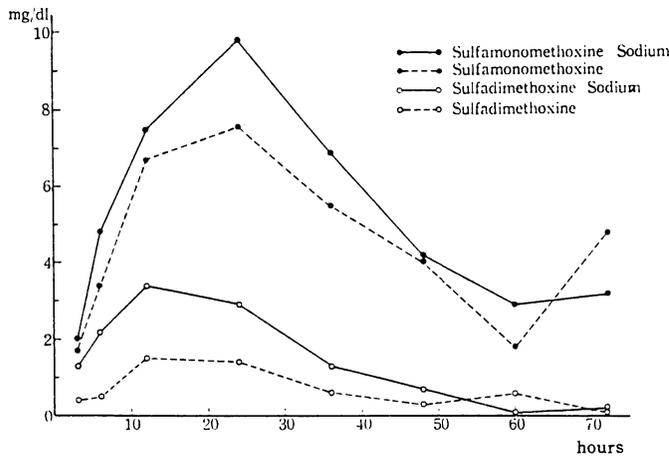


Fig. 1. The plasma concentrations of free sulfonamides in rainbow trout given in a single dose of free forms or their sodium salt of 250 milligrams per kilogram of fish.

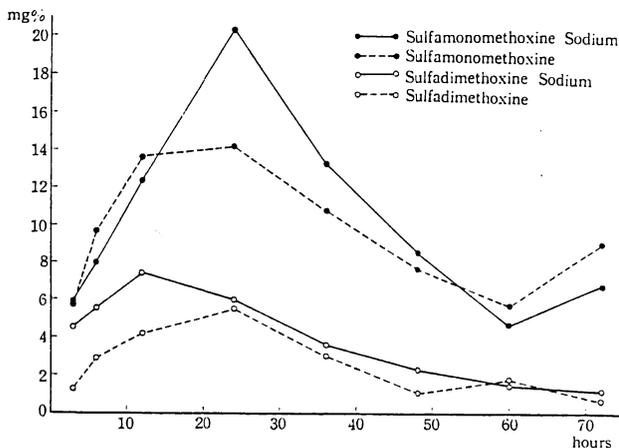


Fig. 2. The liver concentrations of free sulfonamides in rainbow trout given in a single dose of free forms or their sodium salt of 250 milligrams per kilogram of fish.

合の 1.6 mg/dl の 2 倍程度の濃度を得られた。肝臓では 12 時間後に 7.4 mg% で最高濃度となり、遊離型の場合の 24 時間後で 5.5 mg% と最高濃度に達したのに比較して、ナトリウム塩として経口投与した場合の方が濃度の上昇も速くしかも高濃度となり、筋肉でも同様であつた。これは大島ら⁴⁾のニワトリにスルファジメトキシンとそのナトリウム塩を経口投与して比較した結果、ナトリウム塩として投与した場合、血中濃度の上昇が速くしかも持続時間が長いという報告と一致している。

スルファモノトキシンとそのナトリウム塩を比較すると、スルファジメトキシンの場合と同様に各組織ともナトリウム塩として経口投与した場合の方が濃度は高かつたが、スルファジメトキシンの場合のような大きな差はみられなかつた。しかし各組織内濃度の減少はナトリウム塩とした場合の方がやや速い傾向があつた。しかし、遊離型に比して高い水温で行なわれたナトリウム塩の場合は水温の影響についても検討しなければならない。

アセチル化率はスルファジ

トキシン・ナトリウムおよびスルファモノメトキシン・ナトリウムともに遊離型経口投与の場合と同様血漿よりも肝臓において高い値を示したが、剤形による差は認められなかつた。

しかしながら、ナトリウム塩として経口投与した場合も各組織内濃度は肝臓・血漿・腎臓・筋肉の順で、遊離型として経口投与した場合と同様であり、特異的に特定の組織の濃度が高くなることはなかつた。各組織ともナトリウム塩として経口投与すると吸収が速く濃度も高くなつたので、サルファ剤をニジマス経口投与する場合にはナトリウム塩として投与する方法が血漿中濃度を高めるためにより有利であろうと思われる。

要 約

スルファジメトキシンおよびスルファモノメトキシンをナトリウム塩としてニジマスに経口投与して次の結果を得た。

1. 両サルファ剤ともナトリウム塩として投与した場合遊離型に比較して高い組織内濃度を示した。
2. 各組織内濃度の分布は遊離型の場合と差がない。
3. ナトリウム塩として投与すると吸収が速くなる傾向が認められる。
4. アセチル化率はナトリウム塩として投与しても遊離型の場合と同様である。

終わりに本報告の御校閲を賜つた東京水産大学保科利一教授、ならびに実験に便宜を計つて下さつ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土和彦博士、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： 本誌，33，000~000 (1967).
- 2) A. C. BRATTON and E. K. MARSHALL: *J. Biol. Chem.*, 128, 537~550 (1939).
- 3) 津田恭介・松永勢実： 薬学雑誌，62，362~364 (1942).
- 4) 大島康夫・笠原 明・小野寺 威・舞木紀子： 日獣誌，26，115~120 (1964).