

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*

原 武史・井上進一

(1967年2月9日受理)

Concentrations of Various Sulfonamides in the Tissues of Rainbow Trout after Oral Dosage

Takeshi HARA** and Shinichi INOUE***

Five kinds of sulfonamides, sulfamerazine, sulfisomidine, sulfisoxazole, sulfadimethoxine and Sulfamonomethoxine were given orally to the rainbow trout, and the concentrations in the tissues were then studied.

The experiments were made on the rainbow trout yearling of its average body weight being from 75 to 80 gr.. The individual fish was given one of the above sulfonamides 250 mg. per one kilogram of the body weight in a single dose, and thereafter the concentrations of sulfonamides in plasma, liver, muscle and kidney of the fish were determined by the Bratton and Marshall modification method. The water temperature in the rearing tanks varied between 7.2 and 15.0°C.

The results were all summarized in Tables 1 to 5, and Figs. 1 to 3, showing that the absorption of sulfonamides into the fish tissues, when compared with the one in mammals, was taken place neither quickly nor fully, while the sulfonamides maintained their effective level in the tissues for a long time. Out of the sulfonamides tested sulfamonomethoxine and Sulfamerazine were well absorbed, and they continued to be effective a good while. Sulfisomidine and Sulfisoxazole, on the other hand, were soon excreted after a temporary abiding in the tissues. Nearly no absorption was observed in the case of Sulfadimethoxine. As for the concentration level of the sulfonamides in the tissues, except for sulfamerazine, the highest value was seen in liver, corresponding about double the one in plasma and kidney, while the muscle level was as low as half the plasma level.

近年魚類養殖は餌料の改良など養殖技術が進歩し、現在では集約的に高密度飼育が行なわれるようになった。しかし、これに伴って各種の細菌・寄生虫などによる疾病が各地の養殖場で問題となり、これの研究が盛んに行なわれ、治療の目的で各種薬剤が使用されている。

化学療法剤としてのサルファ剤は広範囲の細菌に効果があるばかりでなく、原虫類にも有効な薬剤であり、しかも使用方法が比較的容易なので水産増養殖で疾病の予防と治療のために多用されている。

サルファ剤を魚類に投与した研究は LITCHFIELD¹⁾ 以来 SNIESZKO and FRIDDLE^{2,3)}, GUTSELL and SNIESZKO⁴⁾ および保科^{5,6)} らによりカワマス・ブラウンマス・ニジマスおよびウナギなどで組織内濃度、毒性、治療などについて詳細に行なわれている。しかし、これらは非持続型のサルファ剤についての報告であり、現在魚類養殖場で病魚にしばしば使用されている持続型でしかも抗菌力の面でも改良された新しい型の

* サルファ剤の魚類に関する研究、第1報、東京都水産試験場調査研究要報 53、昭和41年日本水産学会年会（東京）で発表した。

** 東京都水産試験場奥多摩分場 (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)

正 誤 表

Vol. 33, No. 7. p. 618. 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

ページ	行	誤	正
618	上から8	modification	modified
618	" 13	Sulfomonomethoxine	Sulfamonomethoxine

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

原 武史・井上進一

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.

サルファ剤については井上⁷⁾らの薬浴に関する報告の外は少ない。

サルファ剤による病魚の適切な治療方法を確立するために、その第一段階として数種のサルファ剤を経口投与した時の組織内濃度の上昇、組織への分布およびその持続時間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摩分場で飼育中の健康なニジマス1年魚(平均体重 75.0~82.0 g)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 スルファメラジン、スルフイソミジン、スルフイソキサゾールおよび持続型のスルファジメトキシシン、スルファモノメトキシシンの5種を用い、魚体重 1 kg あたり 250 mg を粉末餌料(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 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 時間目に、血液・肝臓・筋肉・腎臓を採取した。血液については3尾ずつ3群に分けて尾部より採血し遠心分離して得た血漿を、肝臓は3尾ずつ3群に分けてホモゲナイズし、筋肉は3尾の背側部分を、腎臓は9尾分をまとめて肝臓と同様に処理し分析に供した。

定量方法 組織内のサルファ剤の定量は BRATTON and MARSHALL の変法^{8,9)}によった。すなわち、血漿中の遊離型のサルファ剤については、試料 0.2 ml に水を加えて 8.0 ml とし、15% トリクロール酢酸 2.0 ml を加えて除蛋白後その滲液 3.0 ml に 4 N 塩酸 0.5 ml, 0.1% 亜硝酸ナトリウム 0.3 ml を加え 3 分間放置、次に 0.5% スルファミン酸アンモニウム 0.3 ml を加え 2 分間放置後 0.1% 津田試薬 0.3 ml を加え 5~30 分のうちに分光光度計(日立 EPB-U 型)で 550 m μ の吸光度を測定し、前もつて作った検量曲線より濃度を求めた。総量については除蛋白滲液 3.0 ml に 4 N 塩酸 0.15 ml を加え沸とう水浴中で 30 分間加熱後 4 N 塩酸 0.35 ml を加え、その後は前記遊離型の場合と同様に測定した。肝臓・筋肉・腎臓については 20~30 倍の水でホモゲナイズしたものを 1.0~5.0 ml とり、水を加えて 8.0 ml とし 15% トリクロール酢酸 2.0 ml を加え除蛋白、その後は血漿の場合と同様に定量した。

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 1~5 に示した。

スルファメラジン 各組織とも 24 時間後に最高濃度に達し、血漿では 7.4 mg/dl, 肝臓 8.2 mg%, 腎

Table 1. The tissue concentrations of Sulfamerazine in rainbow trout given in a single dose of 250 milligrams per kilogram of fish. W. T. 13.6°C (11.5~15.0°C)

Time after administration hrs	Plasma ⁺			Liver ⁺			Muscle ⁺⁺			Kidney ⁺⁺⁺		
	Free mg/dl	Total mg/dl	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %
3	1.0	1.0	7.4	3.3	3.7	13.9	0.2	0.4	30.0	2.0	2.0	0.0
6	3.4	3.4	0.0	4.1	4.5	9.1	1.4	1.9	27.7	5.9	5.9	0.0
12	5.7	5.7	0.0	5.9	6.5	9.0	2.7	2.9	11.7	6.8	6.8	0.0
24	7.4	7.6	3.0	8.2	8.9	8.1	4.2	5.1	16.3	7.3	7.3	0.0
36	6.8	6.8	1.0	6.5	6.8	4.4	3.4	3.5	3.0	6.3	6.3	0.0
48	4.2	4.3	1.3	3.4	4.2	21.3	2.2	2.7	18.7	4.0	4.0	0.0
60	3.2	3.2	0.9	2.2	2.5	11.7	1.0	1.4	23.7	2.4	2.6	7.7
72	1.9	2.1	7.5	2.6	2.7	2.7	0.4	1.1	55.6	1.9	2.0	5.0

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

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

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

臓 7.3 mg% でほとんど差がなく, 筋肉では 4.2 mg% とやや低い値であった。72 時間後でも血漿・肝臓・腎臓では 2 mg% 程度の残存が認められたが, 筋肉ではほとんど認められなかつた。アセチル化率は血漿では低く, 肝臓・筋肉では血漿よりかなり高かつた。

スルフイソミジン 24 時間後に血漿 9.7 mg/dl, 肝臓 13.2 mg%, 腎臓 10.0 mg%, 筋肉では 36 時間

Table 2. The tissue concentrations of Sulfisomidine in rainbow trout given in a single dose of 250 milligrams per kilogram of fish. W. T. 13.6°C (11.5~15.0°C)

Time after administration hrs	Plasma ⁺			Liver ⁺			Muscle ⁺⁺			Kidney ⁺⁺⁺		
	Free mg/dl	Total mg/dl	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %
3	0.9	0.9	4.7	3.6	4.3	17.1	0.6	0.8	17.3	2.5	2.5	0.0
6	1.9	1.9	0.0	6.0	6.7	11.0	1.0	1.1	3.2	4.9	4.9	0.0
12	4.8	5.0	7.4	8.1	9.5	17.2	3.6	3.8	9.9	6.4	6.5	1.5
24	9.7	9.7	2.8	13.2	14.7	10.7	2.4	2.5	43.8	10.0	10.1	1.0
36	5.6	5.7	1.3	6.0	7.4	1.9	5.8	5.9	0.7	6.0	6.0	0.0
48	0.2	0.3	8.3	0.7	1.0	30.6	0.3	0.4	8.3	0.2	0.2	0.0
60	0.0	0.0	—	0.5	0.8	40.7	0.2	0.2	8.3	0.1	0.2	50.0
72	0.0	0.0	—	0.6	0.8	20.1	0.1	0.2	22.2	0.0	0.0	—

+, ++, +++ The same as in Table 1.

後に 5.8 mg% と最高濃度に達した。しかし, 濃度の減少は速く 48 時間後には各組織ともほとんど残存していなかつた。アセチル化率は血漿筋肉で低く, 肝臓では高かつた。

スルフイソキサゾール 肝臓は 12~36 時間まで 15.4~13.2 mg% と高いが, 36 時間後に血漿では

Table 3. The tissue concentrations of Sulfisoxazole in rainbow trout given in a single dose of 250 milligrams per kilogram of fish. W. T. 13.6°C (11.5~15.0°C)

Time after administration hrs	Plasma ⁺			Liver ⁺			Muscle ⁺⁺			Kidney ⁺⁺⁺		
	Free mg/dl	Total mg/dl	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %
3	1.2	1.5	22.2	3.8	4.0	7.1	0.2	0.3	33.3	1.6	1.6	0.0
6	2.3	2.6	10.4	7.7	8.6	5.0	0.9	1.4	40.6	3.7	3.9	5.1
12	4.3	4.6	6.3	15.4	17.4	11.6	2.4	2.6	10.2	5.5	5.5	0.0
24	3.3	4.0	19.2	13.0	16.2	21.8	1.4	1.5	1.5	3.6	3.6	0.0
36	6.5	7.2	9.8	13.2	16.1	17.2	2.1	2.4	23.3	5.5	5.5	0.0
48	2.0	2.1	6.5	4.1	5.6	31.2	1.0	1.3	13.8	0.8	1.4	42.8
60	0.5	0.6	18.5	1.2	1.2	0.0	0.2	0.2	4.8	0.0	0.0	—
72	0.8	1.3	61.4	1.2	1.2	0.0	0.4	0.4	7.7	0.0	0.0	—

+, ++, +++ The same as in Table 1.

6.5 mg/dl, 腎臓では 5.5 mg% と低く, 筋肉では 2.1 mg% とさらに低かつた。濃度の減少はスルフイソミジンに次いで速く, 60 時間後にはほとんど認められなかつた。アセチル化率は腎臓を除いて各組織とも高かつた。

スルファジメトキシシン 各組織とも濃度は非常に低く, 最高濃度は肝臓では 5.5 mg%, 血漿 1.5 mg/dl, 筋肉 1.7 mg%, 腎臓 2.9 mg% にとどまつた。アセチル化率は筋肉で非常に高かつた。

Table 4. The tissue concentrations of Sulfadimethoxine in rainbow trout given in a single dose 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	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %
3	0.4	0.4	0.0	1.3	1.3	0.0	0.6	1.8	69.0	1.5	1.6	6.2
6	0.5	0.6	8.9	2.9	3.0	3.3	0.8	2.3	62.7	2.5	2.6	3.8
12	1.5	1.5	0.0	4.2	4.2	0.0	1.7	3.3	49.1	2.9	3.1	6.4
24	1.4	1.4	0.0	5.5	5.1	0.7	1.3	2.5	50.1	2.2	2.8	21.4
36	0.6	0.6	0.0	3.0	3.9	18.5	0.6	2.6	74.7	1.2	1.7	29.4
48	0.3	0.3	0.0	1.1	1.5	25.1	0.5	1.5	69.1	0.3	0.8	62.5
60	0.6	0.7	13.2	1.8	2.3	20.3	0.6	1.8	72.6	0.5	1.2	58.3
72	0.1	0.1	0.0	0.7	0.7	0.0	0.1	1.4	85.0	0.0	0.5	100.0

+, ++, +++ The same as in Table 1.

スルファモノメトキシシン 24 時間後に肝臓では 14.2 mg%, 血漿 7.6 mg/dl となり, 筋肉では 12 時間後に 5.7 mg% であった。腎臓については定量しなかつた。濃度の減少は緩やかで 72 時間後でも個体によつてはかなり残存していた。アセチル化率は血漿では 10% 前後で, 肝臓・筋肉では高かつた。

Table 5. The tissue concentrations of Sulfamonomethoxine in rainbow trout given in a single dose of 250 milligrams per kilogram of fish. W. T. 8.8°C (7.2~10.5°C)

Time after administration hrs	Plasma ⁺			Liver ⁺			Muscle ⁺⁺		
	Free mg/dl	Total mg/dl	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %	Free mg%	Total mg%	Acetylation %
3	1.7	1.7	0.0	5.7	6.0	5.3	1.3	2.4	45.1
6	3.4	3.5	2.4	9.7	9.9	2.0	3.6	4.3	16.2
12	6.7	7.3	7.1	13.4	13.7	0.0	5.7	5.9	4.2
24	7.6	8.1	5.8	14.2	17.5	20.0	4.0	4.7	14.4
36	5.5	5.8	4.4	10.8	11.8	8.0	4.2	4.7	13.5
48	4.0	4.4	14.0	7.7	10.3	25.0	3.4	4.2	21.6
60	1.8	2.1	9.5	5.7	6.8	15.1	2.2	2.8	39.6
72	4.8	5.4	8.5	9.1	11.6	21.6	1.3	2.2	49.2

+, ++ The same as in Table 1.

考 察

サルファ剤の魚体内濃度の研究は SNIESZKO^{3,4)} によりカワマス・ブラウンマス・ニジマスについてスルファメラジンなどの報告が, 保科^{5,6)} によりニジマス・ウナギについてスルフイソキサゾールとスルファメラジンの報告がある。しかしながら, これらの研究は連続した経口投与であるために 1 回限りの経口投与の場合とちがつて薬剤による吸収と排泄の動向がはつきりしない。

本実験の血漿中濃度の推移より吸収排泄をみると, Fig. 1 に示すようにサルファ剤の種類により吸収や持続時間に差がみられる。スルファジメトキシシンを除いては同じような濃度の上昇をたどつたが, スルフイソミジン・スルフイソキサゾールでは他の 2 剤スルファメラジン・スルファモノメトキシシンより濃度の減少が速かつた。スルファジメトキシシンは SNIESZKO²⁾ らのカワマスでのスルファグアニジンの結果と同じように

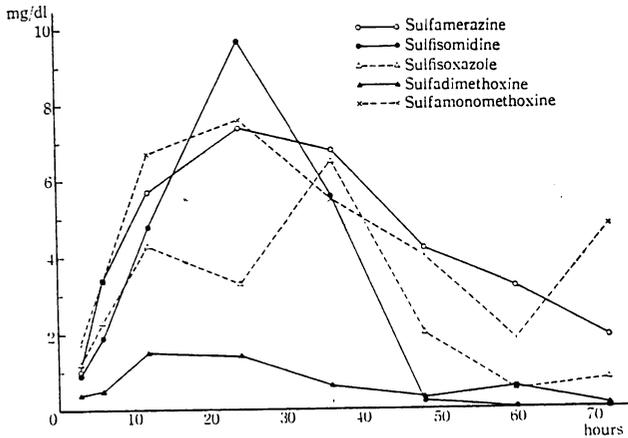


Fig. 1. The plasma concentrations of free sulfonamides in rainbow trout given in a single dose of 250 milligrams per kilogram of fish.

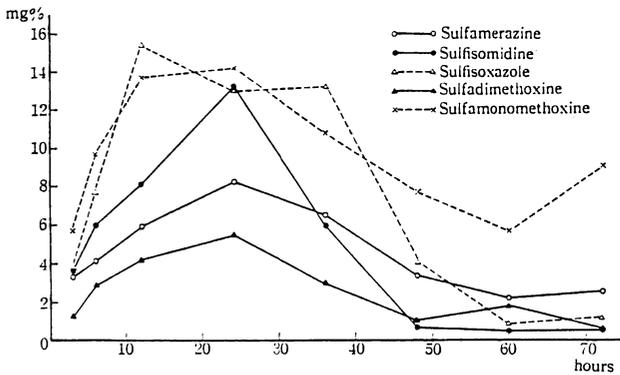


Fig. 2. The liver concentrations of free sulfonamids in rainbow trout given in a single dose of 250 milligrams per kilogram of fish.

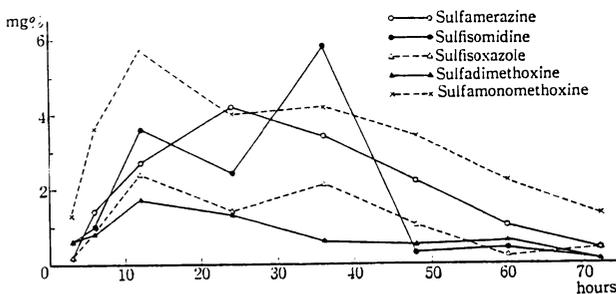


Fig. 3. The concentrations of free sulfonamides in muscle of rainbow trout given in a single dose of 250 milligrams per kilogram of fish.

非常に吸収されにくいサルファ剤のようである。

哺乳動物で非持続型であるスルファメラジンと持続型であるスルファモノメトキシンがいずれもニジマスでは持続性で、哺乳動物における概念が適用されないことが明らかとなった。

また、スルファジメトキシンのニジマス血漿中濃度を哺乳動物の場合と比較すると、ラット・マウスに経口投与した大島ら¹⁰⁾の結果では同じ250 mg/kgの投薬量でも血漿中濃度はラットで最高31.7 mg/dlと高く、持続時間も非持続型のサルファ剤にくらべてはるかに長いことが報告されているが、ニジマスではFig. 1にみられるように吸収が非常に悪いようである。ニジマスで吸収および持続性のよかつたスルファモノメトキシンについても大島ら¹¹⁾の報告に比較すれば同様にラットにくらべ吸収が悪いと言える。

肝臓内濃度はFig. 2にみられるように、スルフイソミジン・スルフイソキサゾールおよびスルファモメトキシンでは高く、スルファメラジン・スルファジメトキシンでは低かつた。他の組織に比較して肝臓内濃度は高いが、スルファメラジンでは保科⁹⁾のウナギでの報告と同じように血漿中濃度と差がみられなかつた。

筋肉内濃度はFig. 3に示すように、他の組織に比較して最も低く、SNIESZKO^{3,4)}らおよび保科⁵⁾の結果と同様であつた。スルフイソキサゾール・スルファジメトキシンでは特に低かつた。サルファ剤の種類によつて血漿中濃度と比較すると筋肉での濃度に差があつた。

腎臓内濃度はスルファモノメトキシンを除いた各サルファ剤で血漿中

濃度とはほぼ平行であつたが、スルフィソキサゾールでは 36 時間後にほとんど認められなかつたのが特異的であつた。

アセチル化率は各サルファ剤とも血漿よりも肝臓で高かつた。スルフィソキサゾールでは血漿・肝臓とも高く、保科⁹⁾がニジマスについて 10~44%、平均 21.7% と報告しているのと同じような値であつた。スルファメラジン・スルフィソミジンおよびスルファジメトキシンでは低く、スルファモノメトキシンではやや高い傾向が認められた。いずれも組織内濃度が最高の時にアセチル化率も高くなつていた。

今回の実験結果から明らかのように、ニジマスにおけるサルファ剤の吸収持続性は人体・哺乳動物についてこれまで得られている知見と^{10,11)}は大きな相違が認められるので、今後のサルファ剤の応用のためにも魚類での十分な研究が必要であらう。

要 約

ニジマスにスルファメラジン・スルフィソミジン・スルフィソキサゾール・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経口投与して次の結果を得た。

1. ニジマスでは哺乳動物にくらべて吸収が遅くしかも悪い。
2. 薬剤により各組織への吸収に差があり、スルファメラジン・スルファモノメトキシンでは吸収がよく、スルフィソミジン・スルフィソキサゾールでは吸収はよいが濃度の減少が速く、スルファジメトキシンでは吸収が悪い。
3. サルファ剤の哺乳動物における持続型・非持続型の概念はニジマではスルファモノメトキシンとスルファメラジンの血漿中濃度の持続にみられるように適用されない。[△]
4. アセチル化率は血漿よりも肝臓で高い。

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) J. T. LITCHFIELD, JR: *J. Pharm. and Exp. Therap.*, **67**, 212~223 (1939).
- 2) S. F. SNIESZKO and S. B. FRIDDLE: *Trans. Am. Fish. Soc.*, **80**, 240~250 (1951).
- 3) S. F. SNIESZKO and S. B. FRIDDLE: *Trans. Am. Fish. Soc.*, **81**, 101~110 (1952).
- 4) J. S. GUTSELL and S. F. SNIESZKO: *Trans. Am. Fish. Soc.*, **76**, 82~96 (1946).
- 5) 保科利一: 本誌, **24**, 100~102 (1958).
- 6) 保科利一: 本誌, **24**, 881~884 (1959).
- 7) 井上進一・吉田文三・今井重之: 本誌, **32**, 573~578 (1966).
- 8) A. C. BRATTON and E. K. MARSHALL: *J. Biol. Chem.* **128**, 537~550 (1939).
- 9) 津田恭介・松永勢実: 薬学雑誌, **62**, 362~364 (1942).
- 10) 大島康夫・笠原 明・小島 浩: 総合医学, **17**, 881~887 (1960).
- 11) 大島康夫・笠原 明・柴田 丸: 日薬理誌, **58**, 59~66 (1962).