

## 養殖トラフグへのスルファモノメトキシ 経口投与にともなう薬剤の組織内濃度

井上 潔・井上 進一・安永 統男

Tissue Levels of Sulfamonometoxine in  
Cultured Puffer Fish (*Takifugu rubripes*)  
after Oral Administration.

Kiyosi INOUE, Shin-ichi INOUE and Norio YASUNAGA

トラフグ養殖はブリやマダイ等の他の海産魚類に比べると養殖の歴史は浅く、養殖技術はもとより各種の疾病対策に関しては解明されていないものが多い。治療薬に関することもその一つである。

魚類の治療薬については、ニジマス、アユ、コイ、ウナギなどの淡水魚を始め、ブリ、マダイではサルファ剤や抗生物質、合成抗菌剤に関して、薬剤の呼吸排泄、安全性および治療効果等についての知見が多く、これらの魚種ではこの知見に基づいて使用基準が定められている。しかしながら、トラフグに関してはこれらの知見は皆無である。著者らは昭和61年7月に長崎県の一漁場においてトラフグの稚魚に *Vibrio anguillarum* KS type の感染症が発生した際、他の海産養殖魚に比べて薬効が劣ることからその対処法についての相談を受け、その際トラフグに関する薬理学的知見の蓄積を急ぐ必要のあることを痛感し、先ず手始めに魚類について比較的古くから研究され、耐性菌防除の観点から第1次選択薬剤とされるサルファ剤についてトラフグにおける呼吸排泄状況を明らかにすべく本実験を行った。

### 材料及び方法

**供試魚** 長崎県水産試験場島原分場で人工的にふ化して中間育成を行ったのち魚病指導総合センターに搬入し、容量100ℓのパンライト水槽でイカナゴ及びイワシのミンチを主体に給餌、飼育した

トラフグ稚魚を使用した。

**供試薬剤** 薬剤はスルファモノメトキシ（以降SMMと略記する）を使用した。

**実験区** SMMを魚体重1kg当り200mgになるように強制投与する区（200mg投与区）および魚体重1kg当り1000mg投与する区（1000mg投与区）の2区を設定した。

**薬剤投与方法** 200mg投与区ではSMM0.4gにブリ稚魚用のマッシュ2gを混合し、蒸留水を加えて10mlの混合液を調製し、1000mg投与区ではSMM2gにブリ用マッシュ1gを混合し蒸留水を加えて10mlの混合液を調製した後、ガラスホモジナイザーで磨砕し、その磨砕液を供試魚の体重10g当り0.1mlになるように、シリコンゴムチューブをつけた注射筒で1尾ずつ強制投与した。

**試料の採取** 薬剤のトラフグ組織内濃度測定のため、投与終了後1、3、6、24時間後に供試魚を1区当り3尾ずつ取り揚げ実験に供した。採取部位は血液（全血、1部血漿）及び肝臓、筋肉とし、採血は尾柄部血管から注射筒を用いて行った。採取した各試料は定量まで凍結保存した。

**サルファ剤の定量** Bratton-Marshall<sup>1)</sup>変法（津田変法<sup>2)</sup>により遊離型(Free)と総量(Total)SMMを分析した。

### 実験結果

各実験区における試料採取時の供試魚体重は、

\* 第一製薬株式会社中央研究所

表1 供試魚体重

採材 時間	個体 番号	200mg/kg BW投与区			1000mg/kg BW投与区		
		BW (g)	BL (cm)	LW/BW (%)	BW (g)	BL (cm)	LW/BW (%)
1	1	79.0	14.9	12.8	93.0	15.5	13.5
	2	72.0	14.7	11.5	78.0	14.6	11.5
	3	92.0	15.5	13.5	61.0	13.7	9.3
3	1	62.0	13.4	9.6	98.0	16.0	13.0
	2	91.0	14.9	11.2	64.0	14.1	10.5
	3	88.0	15.7	10.7	88.0	15.3	12.8
6	1	63.0	14.0	9.3	74.0	14.2	11.6
	2	84.0	14.7	11.8	86.0	14.7	13.7
	3	96.0	16.1	10.9	78.0	15.1	11.7
24	1	85.0	15.2	12.5	88.0	15.7	11.9
	2	63.0	14.0	10.3	59.0	12.9	10.5
	3	54.0	13.7	11.9	58.0	13.3	10.6
平均値		77.4	14.7	11.3	77.1	14.6	11.7
最小値		54.0	13.4	9.3	58.0	12.9	9.3
最大値		96.0	16.1	13.5	98.0	16.0	13.7

表2 200mg/kg投与区におけるSMM組織内濃度

採材 時間	個体 番号	全血			血漿			肝臓			筋肉		
		Free mg/dl	Total mg/dl	Ac %	Free mg/dl	Total mg/dl	Ac %	Free mg%	Total mg%	Ac %	Free mg%	Total mg%	Ac %
1	1	0.2	0.2	—				0.3	0.4	—	0.4	0.4	—
	2	0.2	0.2	—				0.2	0.4	—	0.2	0.2	—
	3	0.3	0.3	—	0.5	0.5	—	0.6	0.6	—	0.2	0.2	—
	平均	0.2	0.2	—				0.4	0.5	—	0.3	0.3	—
3	1	0.3	0.3	—				0.2	0.2	—	0.2	0.2	—
	2	0.6	0.6	—	0.6	0.6	—	0.0	0.0	—	0.4	0.4	—
	3	1.2	1.2	0.0				0.2	0.2	—	0.5	0.6	—
	平均	0.7	0.7	—				0.1	0.1	—	0.4	0.4	—
6	1	1.6	1.6	0.0				0.2	0.4	—	0.7	0.7	—
	2	4.3	4.6	6.5	2.0	2.0	0.0	0.4	0.8	—	1.1	1.1	3.4
	3	6.9	6.9	0.0				1.4	2.2	36.4	3.1	3.3	3.7
	平均	4.3	4.4	2.2				0.7	1.1	—	1.6	1.7	3.6
24	1	0.0	0.0	—				0.0	0.0	—	0.0	0.1	—
	2	0.1	0.1	—				0.0	0.0	—	0.1	0.1	—
	3	0.2	0.6	—				0.0	0.0	—	0.2	0.2	—
	平均	0.1	0.2	—				0.0	0.0	—	0.1	0.1	—

表1に示すように、200mg投与区が77.4g、1000mg投与区が77.1gで、実験区の間で供試魚の大きさに差は認められなかった。

200mg投与区における全血及び血漿、肝臓、筋肉中のSMMの組織内濃度の定量結果を表2に示した。各採材時間におけるSMM組織内濃度を遊離のSMM量(3尾の平均値)でみると、全血中

では投薬1時間後で0.2mg/dl、3時間後で0.7mg/dl、6時間後で4.3mg/dlとなった。最高値を示した6時間後は減少に転じ24時間後には0.1mg/dlとなった。肝臓中では投薬1時間後に0.4mg%、3時間後に0.1mg%、6時間後に0.7mg%となり、24時間後には定量限界以下となった。筋肉中では投薬1時間後に0.3mg%、3時間後に0.4mg%、6時間

表3 1000mg/kg投与区におけるSMM組織内濃度

採材 時間	個体 番号	全血			血漿			肝臓			筋肉		
		Free mg/dl	Total mg/dl	Ac %	Free mg/dl	Total mg/dl	Ac %	Free mg%	Total mg%	Ac %	Free mg%	Total mg%	Ac %
1	1	2.1	2.1	0.0				1.3	1.4	7.1	1.0	1.0	0.1
	2	2.4	2.4	0.0				1.1	1.5	26.7	1.1	1.1	0.0
	3	0.3	0.3	—				0.2	0.2	—	0.3	0.3	—
	平均	1.6	1.6	0.0				0.9	1.0	16.9	0.8	0.8	—
3	1	16.0	16.0	0.0	16.0	16.0	0.0	3.6	4.2	14.3	6.1	6.1	0.0
	2	8.2	8.2	0.0				1.8	2.3	21.7	3.8	3.8	0.0
	3	6.5	6.5	0.0				1.5	2.0	25.0	8.3	8.3	0.0
	平均	10.2	10.2	0.0				2.3	2.8	20.3	6.1	6.1	0.0
6	1	9.8	9.8	0.0	9.9	10.4	4.8	1.7	2.7	37.0	4.1	4.1	0.0
	2	14.1	14.1	0.0	18.4	18.9	2.6	3.9	4.8	18.8	7.4	7.4	0.0
	3	6.7	6.7	0.0				1.3	1.7	23.5	2.8	2.8	0.0
	平均	10.2	10.2	0.0				2.3	3.1	26.4	4.8	4.8	0.0
24	1	0.2	0.2	—	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	0.1	0.1	—
	2	0.8	0.8	—				0.0	0.1	—	0.3	0.3	—
	3	2.0	2.0	0.0				0.6	0.9	—	1.0	1.1	0.9
	平均	1.0	1.0	—				0.2	0.3	—	0.5	0.5	—

後に1.6mg%になり全血中と同様にその後減少し24時間後には0.1mg%となった。

1000mg投与区における全血及び血漿、肝臓、筋肉中のSMM組織内濃度の定量結果を表3に示した。200mg投与区と同様に遊離のSMM量(3尾の平均値)をみると、全血中では投薬1時間後で1.6mg/dl、3時間後で10.2mg/dl、6時間後で10.2mg/dlとなり、その後減少し24時間後には1.0mg/dlとなった。肝臓中では投薬1時間後に0.9mg%、3時間後に2.3mg%、6時間後に2.3mg%となり24時間後には0.2mg%となった。筋肉中では投薬1時間後に0.8mg%、3時間後に6.1mg%となり最高値を示したが、その後6時間後に4.8mg%、24時間後には0.5mg%と減少した。

図1に採材部位別のSMM濃度の経時変化を、200mg投与区と1000mg投与区とを対比して示した。SMM濃度が採材部位中最も高い全血中の組織内濃度を比較すると1000mg投与区で3、6時間後に最高値10.2mg/dlになったのに対し、200mg投与区では最高値は6時間後の4.3mg/dlであり、1000mg投与区の半分以下の値となった。筋肉および肝臓中ではこの傾向はより顕著となり200mg投与区では1000mg投与区の1/3以下の値となった。

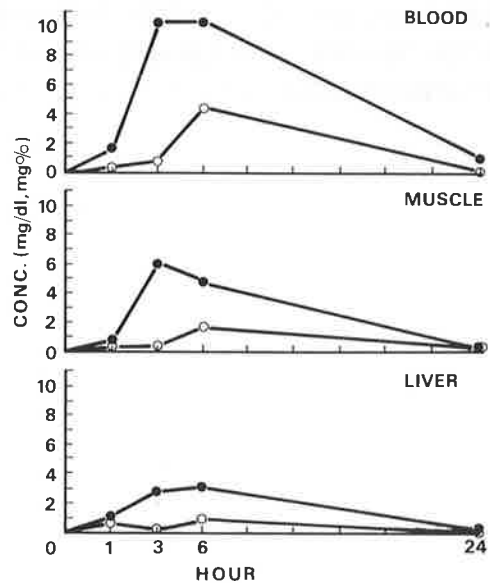


図1 臓器別のSMM組織内濃度の推移(●)1000mg/kg投与区、(○)200mg/kg投与区を示す。

### 考 察

魚類にSMMを1回経口投与したときの組織内濃度の変化に関しては原ら<sup>3)</sup>の報告があり、ニジマス1年魚にSMMを250mg/kg・BW強制経口投与し全血、血漿、血清中のSMM濃度の経時変

化を測定している。それによると、全血中の濃度は、投与後24～36時間で最高となり、その値は20mg/dl以上になっている。また高橋ら<sup>4)</sup>は、養殖アユにSMMを200mg/kg・BW強制経口投与した場合、筋肉内の薬剤濃度は投与後12時間に最高値9.6mg%に達したと報告している。さらに高橋ら<sup>5)</sup>は養殖ウナギにSMMを100mg/kg・BW強制経口投与した場合、全血中の薬剤濃度が投与後12時間で最高値の10.1mg/dlに達したと報告している。海産魚について松原ら<sup>6)</sup>は養殖ブリ2年魚にSMMを200mg/kg・BW経口投与した場合全血中の濃度が投与後8時間で最高値の8.5mg/dlに達したと報告している。これらの報告の結果を整理すると魚類におけるSMMの血液中の濃度は薬剤の投与後8～24時間で最高値に達しその値は8mg/dl以上に達すると推定される。この様な既報の知見と今回のトラフグの結果を比較すると実験条件がほぼ類似する200mg投与区の組織内濃度の値が、他の魚種に比べて遙かに低く、投与量が5倍の1000mg投与区で他の魚種における200mg投与例とほぼ同等の組織内濃度が得られていることから、今回

の結果はトラフグにおけるSMMの吸収効率が低いことを推測させる。吸収効率が低い理由としては魚種特異性によるものかあるいは養殖という特殊な条件下におけるトラフグの生理状態に起因するものかは定かではない。今後は今回の結果の追試を含め更に検討する必要がある。

#### 参 考 文 献

- 1) A. C. Bratton and E. K. Marshall: *J. Biol. Chem.*, **128**, 537-550 (1939)
- 2) 津田恭介, 松永勢実: 薬学雑誌, **62**, 362-364 (1942)
- 3) 原武, 井上進一: 日水誌, **33** (7), 618-623 (1967)
- 4) 高橋哲夫, 石井重之: 千葉内湾水試研報 **1**, 24-30 (1968)
- 5) 高橋哲夫, 石井重之: 千葉内湾水試研報 **2**, 26-30 (1969)
- 6) 松原壮六郎, 井上進一, 佐々木正: 静岡水試研報, **7**, 45-55 (1974)