The Japanese Society of Fisheries Science

Nippon Suisan Gakkaishi 65(5), 908–909 (1999)

ミニシンポジウム　薬物速度論的解析による水産用医薬品の体内動態

2. 水産用医薬品の体内動態—スルファモノメトキシン—*1

上野隆二

三重大学生物資源学部*2

生産技術の進歩によって魚介類の高密度飼育が可能になり，我が国の水産養殖業は近年大きく発展した。これに伴い発生する疾病を予防または治療するために，様々な水産用医薬品が用いられている。水産用医薬品の投与に対しては，食品衛生面からの魚体内残留のみならず，過剰または過少投与による環境汚染，耐性菌の増加などの問題が生じてくる。従って，水産用医薬品の有効性，安全性を考慮した適切な投薬法が必要となる。そのためには，水産用医薬品を魚類に投与後の体内動態すなわち吸収，分布，代謝，排泄について詳細に調べなければならない。魚類の生活環境は哺乳類とまったく異なるため，哺乳類で得られた研究結果をそのまま導入することはできない。魚種，成長段階，水温，季節など，薬効に影響を及ぼすと思われる魚類ならではの種々の要因がある。魚類に薬物を投薬した時の体内濃度については多数の報告があるが，現象面のみの記載や実験条件が異なるなど，同レベルで比較することは難しい。一方，ヒト・哺乳類では，医薬品を使用する場合，血中濃度から数学的手法を用いて薬物の体内動態の解析（薬物速度論）を行っている。この手法を利用して，病気治療に最適の薬物の効果が発揮され，安全性が確保されるように投薬計画を定め，病状および生理的状態の変化に対応してこれを管理していくのである。

著者はいままでいくつかの水産用医薬品の薬物速度論的解析について報告した。[1-8] ここではウナギ，ニジマス，ブリを用いてスルファモノメトキシンの薬物速度論的解析を行い，魚種間での薬物動態の比較や現在行われている基準投薬法の評価について考察する。[5-8] なお，スルファモノメトキシンはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルをもつサルファ剤であり，家畜・家禽および魚類に広く使用されている。とくに，魚類ではブリ，ニジマス，アユのビブリオ病，ウナギのひれ赤病の治療薬として用いられている。

1. 血管内投与および経口投与によるスルファモノメトキシンのコンパートメントモデル解析

ウナギ，ニジマス，ブリの尾部血管に薬物を注射後および経口投与後の血中薬物濃度の経時変化をそれぞれ解析した。その結果，血管内投与では2-コンパートメントモデルに，経口投与では1-コンパートメントモデルに適合した。スルファジメトキシンでは，ロブスター[9]やナマズ[10]の血管内投与で2-コンパートメントモデルに，経口投与で1-コンパートメントモデルに適合した。したがって，スルファ剤の血管内投与では2-コンパートメントモデルで，経口投与では1-コンパートメントモデルが適当と判断される。

薬物の薬物速度論的パラメータを比較する場合，同一のコンパートメントモデルを用いなければならない。著者の研究によると，ナリジクス酸，[2] ニフルスチレン酸，[3] ミロキサシン（未発表データ）は上述のように血管内投与では2-コンパートメントモデルに，経口投与では1-コンパートメントモデルに適合した。なお，血管内投与および経口投与で得られたAUC（血中濃度時間曲線下面積）は後述する生体内利用率（F）を求めるために用いられる。

2. 基準投与量の評価

得られた薬物速度論的パラメータを用いて，現在我が国で行われている基準投与量で連続経口投与した場合の，3魚種におけるスルファモノメトキシンの血清内濃度をシミュレートし，評価を試みた。*Aeromonas salmonicida, Aeromonas hydrophila, Vibrio anguillarum* に対するスルファモノメトキシンの最小発育阻止濃度（MIC）は1.6～3.2 μg/ml と報告されている。[11] ウナギ，ニジマスの場合，MIC以上の濃度が維持されているため，充分な薬効が期待されるが，定常状態平均血中濃度（Css）を算出すると，ウナギで540 μg/ml，ニジマスで64 μg/ml になる。有効濃度をMICの10倍（ヒトの場合，5倍[12]）と仮定しても，いずれも過剰投与であり，ウナギで特にその傾向が強い（図1）。一方，ブリの場合，Cssは20 μg/ml になり，逆に過少投与になる（図1）。さらに，次回投与時にはすでに薬物濃度がMIC以下に減少している。

なお，Cssは次式によって算出される。

*1 Tissue Distribution of Fish Drug-Sulfamonomethoxine.

*2 Ryuji Ueno (Faculty of Bioresources, Mie University, Tsu, Mie 514-8507, Japan).

NII-Electronic Library Service

The Japanese Society of Fisheries Science

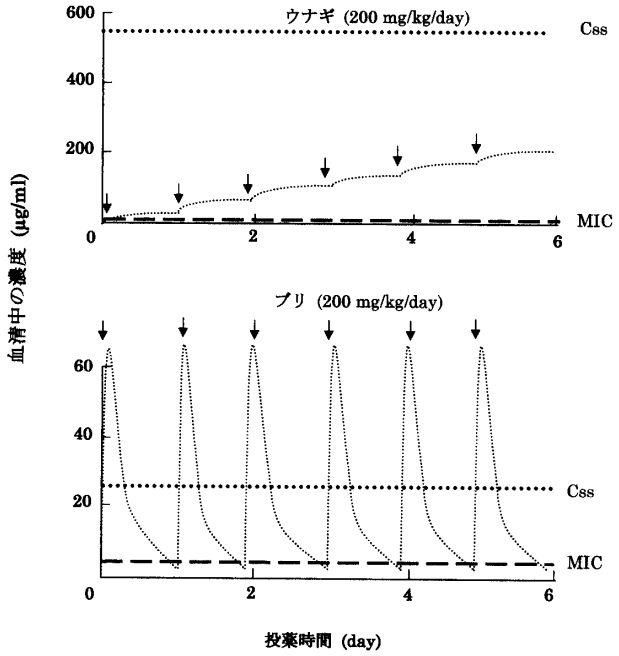


図1 基準投与量で連続投与した場合のスルファモノメトキシンの血中濃度予測
矢印は投薬時期，Css：定常状態平均血中濃度，MIC：最小発育阻止濃度

$$Css = \frac{F \cdot Dose}{Vd \cdot Ke \cdot \tau}$$

F：生体内利用率，Dose：投薬量，Vd：分布容積，Ke：消失速度定数，τ：投与間隔

上述したように薬物の過剰投与は養殖業者における経済面の負担のみならず，環境汚染や薬物残留の問題となり，また過少投与は耐性菌の増加の問題を引き起こす。従って，単に，疾病を治療することを主眼とした投薬量ではなく，上記の点も考慮した適正投与量を設定する必要がある。今回の結果から現行基準投薬量を評価すると次のようになる。すなわち，ウナギの場合，現場での諸条件を考慮したとしても投薬量を1/3～1/4に減少できる可能性がある（実験値から単純計算すると1/6で充分)。ニジマスの場合，初回投与量を多くして，短時間に有効濃度まで引き上げることが望ましい。[13] ブリでは，むしろ投薬量を半減し，その分投与間隔を短くする必要がある。

以上，スルファモノメトキシンの血管内投与および経口投与後の血中濃度から薬物速度論的手法を用いて，現行投薬法を評価したが，実用性を考えると，魚の大きさ，給餌率，栄養状態，水温など付随的条件の検討すべき課題が残っている。

一般に薬物の体内動態は動物種によって著しく異なる。従って，各種家畜種における薬効の差異を明らかにするためには対象動物における薬物動態的解析が必要だといわれている。本研究においても魚種によってかなりの差異が認められた。[14] これらの差が動物種のように分類学上のものか，上述の付随的条件の差によるか，今後の詳細な研究が必要である。

文　献

1) K. Uno, T. Aoki, and R. Ueno: Pharmacokinetic study of oxytetracycline in cultured rainbow trout, amago salmon, and yellowtail. *Nippon Suisan Gakkaishi*, **58**, 1151–1156 (1992).
2) K. Uno, T. Aoki, and R. Ueno: Pharmacokinetics of nalidixic acid in cultured rainbow trout and amago salmon. *Aquaculture*, **102**, 297–307 (1992).
3) K. Uno, T. Aoki, and R. Ueno: Pharmacokinetics of sodium nifurstyrenate in cultured yellowtail after oral administration. *Aquaculture*, **116**, 331–339 (1993).
4) R. Ueno, K. Uno, and T. Aoki: Pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in cultured yellowtail *Seriola quinquradiata*. *Dis. in Asian Aquaculture*, **2**, 523–531 (1995).
5) K. Uno, T. Aoki, and R. Ueno: Pharmacokinetics of sulphamonomethoxine and sulphadimethoxine following oral administration to cultured rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture*, **115**, 209–219 (1993).
6) R. Ueno, K. Uno, and T. Aoki: Pharmacokinetics of sulphamonomethoxine in cultured yellowtail after oral administration. *Food Res. Int.*, **27**, 33–37 (1994).
7) K. Uno, T. Aoki, R. Ueno, and I. Maeda: Pharmacokinetics and metabolism of sulphamonomethoxine in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and yellowtail (*Seriola quinqueradiata*) following bolus intravascular administration. *Aquaculture*, **153**, 1–8 (1997).
8) R. Ueno: Pharmacokinetics and bioavailability of sulphamonomethoxine in cultured eel. *Fish Pathol.*, **33**, 297–301 (1998).
9) M. G. Barron, C. Gedutis, and O. M. James: Pharmacokinetics of sulphadimethoxine in the lobster, *Hamarus americanus*, following intrapericardial administration. *Xenobiotica*, **18**, 269–276 (1988).
10) C. M. F. Michel, K. S. Squibb, and J. M. O'Connor: Pharmacokinetics of sulphadimethoxine in channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *Xenobiotica*, **20**, 1299–1309 (1990).
11) 田中二良：水産薬詳細，ソフトサイエンス社，東京，1977, pp. 222.
12) 尾崎久雄，池田弥生：魚類薬理学Ⅰ．サルファ剤，緑書房，東京，1978, pp. 29–36.
13) T. Hara, S. Inoue, and M. Saito: Concentration of sulfanamides in the tissue of rainbow trout after oral dosage of the sodium salts. *Nippon Suisan Gakkaishi*, **33**, 624–627 (1967).
14) 吐山豊秋：家畜薬理学，養賢堂，東京，1991, pp. 11–39.

NII-Electronic Library Service