

鶏におけるSulfadimethoxineの基礎的研究III

誌名	日本獣医学雑誌 = The Japanese journal of veterinary science
ISSN	00215295
著者	小野寺, 威 井上, 進一 笠原, 明 大島, 康夫
巻/号	32巻6号
掲載ページ	p. 275-283
発行年月	1970年12月

鶏における Sulfadimethoxine の基礎的研究

III. 鶏卵への移行および生体内分布について

小野寺 威・井上進一・笠原 明・大島康夫

第一製薬株式会社総合研究所生物研究部

(昭和45年2月24日受付)

数種の Sulfonamide は抗菌作用のほか抗原虫作用をも有することが知られている。ことに Sulfadimethoxine は鶏コクシジウム症やロイコチトゾーン病に卓効を示すので、これら原虫感染症の予防治療薬として賞用されている。一方、食品添加物などの毒性に関連して、最近飼料添加薬の畜産物における残留性が重視されるようになった。従って、Sulfadimethoxine の鶏卵や鶏肉への移行と残留を明らかにすることは、本薬物の生体内動態を知る上にも、またこのような実用的な面からも重要である。そこでわれわれは Sulfadimethoxine を鶏に長期連用し、鶏卵への移行状態や組織内濃度につき、Sulfamonomethoxine および Sulfamerazine との比較のもとに検討した。

さらに、以上の三薬物間でみられた卵中に卵白中濃度や血漿中濃度の差を探るために、二、三の実験を行なったのでそれらの成績を報告する。

材料および方法

1. 動物および薬物

実験動物としては、ロックホーン、約1年令、体重2kg前後の産卵鶏を用いた。飼育はすべて恒温(21~22°C)、恒湿(46%)下で行ない、飼料

および水を自由に摂取させた。使用した薬物は、それぞれ Sulfadimethoxine (SDM)、Sulfamonomethoxine (SMM) および Sulfamerazine (SMR) の乳糖10倍散である。

2. Sulfonamide 長期連用時における鶏卵への移行と組織内濃度

薬物の給与：動物入手後10~15日にわたって産卵状態を観察したのち、Table 1のように1群5個程度の卵が得られるように群分けし、実験期間中それぞれの薬物添加飼料を与えた。

組織検索材料：いずれの実験群でも、2~5日間隔で集卵、採血し、卵白、卵黄および血漿を採取した。また III, IV, V 群については、実験終了後、放血屠殺し、心、肺、肝、腎、脾、胆のう、筋胃、十二指腸、回腸、盲腸、卵巣および胸筋を検索材料として採取した。

Sulfonamide 濃度の測定法：各組織に適量の水(必要に応じてホモゲナイズ)を加え、トリクロル酢酸にて除タンパク後、塩酸酸性とし、亜硝酸ナトリウム、スルファミン酸アンモンおよび津田試薬を順次加えて発色させ、その吸光度から濃度を求めた⁹⁾。なお胆のうのみは、胆汁色素による発色への影響を除くため、一旦ブタノールで呈色

Table 1. Experimental Groups and Their Regimens

Group	Regimens in each experimental period		
	1 ~ 30 days	31 ~ 40 days	41 ~ 50 days
I	SDM (0.005%) diet		
II	SMM (0.005%) diet		
III	SDM (0.2%) diet	Basal diet	SDM (0.2%) diet
IV	SMM (0.2%) diet	Basal diet	SDM (0.2%) diet
V	SMR (0.2%) diet	Basal diet	SMR (0.2%) diet

Table 2. Sulfonamide Levels (mg/dl) in Egg-albumen and Egg-yolk in Hens Fed Diet Containing 0.005% of SDM or SMM

Group ^{a)}		Days after beginning of medication								
		2	4	6	8	10	15	20	25	30
SDM (I)	Albumen	0.3	0.2	0.1	0.3	0.2	0	0	0.1	0.1
	Yolk	0 (7) ^{b)}	0 (9)	0 (7)	0 (9)	0 (10)	0 (9)	0 (9)	0 (12)	0 (12)
SMM (II)	Albumen	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Yolk	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (5)	0 (5)	0 (5)	0 (5)	0 (5)

a) See Table 1.

b) The figure in parentheses indicates the number of eggs used for the measurements of sulfonamides.

部分を抽出した。アセチル化率は、除タンパク後塩酸を加えて 95° で 30 分加熱し、以下同様の操作で発色させて、total sulfonamide を求めたのち、常法⁹⁾ により算出した。

3. 血漿—卵白 Sulfonamide 濃度における薬物差の検討

嗦のう下投与による実験：各 Sulfonamide (水懸濁液) を 100mg/kg あて嗦のう下投与し、2, 4, 6, 8 および 24 時間後の血漿中濃度を測定した。

血漿タンパク結合率の測定：ANTON⁹⁾ と同様の方法で行なった。すなわち鶏血漿 3ml (内液) を含むセロファン嚢をシリンダー中に懸垂させ、外液として Sulfonamide 5mg/dl 含有のリン酸緩衝液 (0.1M, pH 7.5) 50 ml を用いて、72 時間透析した。血漿タンパクとの結合率は、セロファン嚢内および外液中の薬物濃度差から (1) 式に従って求めた。

$$\text{タンパク結合率 (\%)} = \frac{\text{内液中濃度} - \text{外液中濃度}}{\text{内液中濃度}} \times 100 \dots \dots \dots (1)$$

血漿から卵白への透過：Sulfonamide 投与 (嗦のう下, 100mg/kg) 動物からの血漿を無処置動物から血漿で希釈して各 Sulfonamide 5mg/dl 含有の血漿を作成した。この血漿を外液とし、新鮮卵白を内液として、上述と同様の条件下に透析し、24 時間毎に 72 時間まで、内液と外液中の Sulfonamide をそれぞれ測定した。

なお以上のいずれにおいても、各薬物毎に 3 例ずつについて実験を行ない、また Sulfonamide の定量は 2 と同様に行なった。

実験成績

1. Sulfonamide の血漿、卵白および卵黄中濃度

a) SDM 0.005% 添加飼料群 (I 群) および SMM 0.005% 添加飼料群 (II 群)

I および II 群については卵白および卵黄についてのみ Sulfonamide 濃度を測定した。その成績は Table 2 に示すとおりで、I 群の卵白にごく微量 (0.3mg/dl 以下) の Sulfonamide が認められたが、同じ群の卵黄および II 群の卵白、卵黄には Sulfonamide が全く検出されなかった。

b) SDM 0.2% 添加飼料群 (III 群)

III 群の血漿、卵白および卵黄中濃度は Fig. 1 および Table 3 に示すように、SDM 給与開始後、その濃度の上昇は血漿においてもつとも速く、ついで卵白、卵黄の順であり、それぞれ給与開始後 4 日、6 日および 10 日に最高に達した。このときの SDM 濃度は血漿 9.1, 卵白 4.7, 卵黄 1.9mg/dl であった。その後はこれらいずれの組織でもほぼ一定のレベル (血漿 6.5~8, 卵白 3.3~4.3, 卵黄 1.2~1.5mg/dl) が維持された。30 日間の投与ののち一旦 SMD 給与を中止すると、血漿中濃度の低下がもつとも速く、ついで卵白、卵黄の順であり、それぞれ中止後 4 日、6 日および 10 日で SDM は完全に消失した。さらに SDM を再給与すると、初回給与時に類似した各レベルの上昇経過が観察された。

c) SMM 0.2% 添加飼料群 (IV 群)

IV 群における血漿、卵白および卵黄中濃度は、Fig. 2 および Table 3 にみられるように、給与開始後、血漿、卵白、卵黄の順に SMM 濃度が上

Fig. 1. SDM Levels in Plasma, Egg-albumen, and Egg-yolk in Hens Fed a Diet Containing SDM (0.2%)

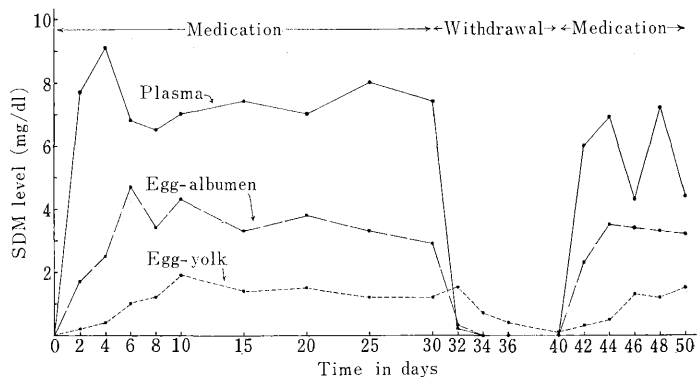


Fig. 2. SMM Levels in Plasma, Egg-albumen, and Egg-yolk in Hens Fed a Diet Containing SMM (0.2%)

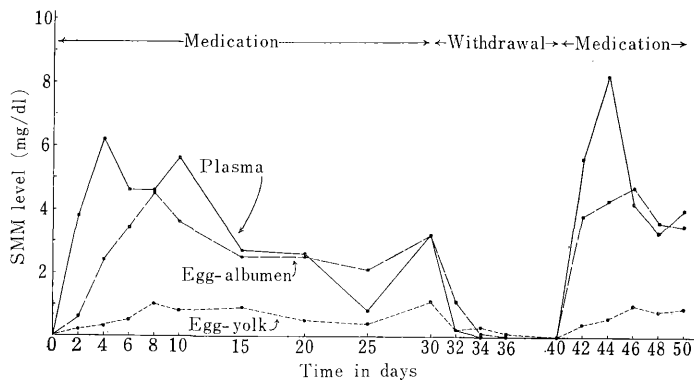
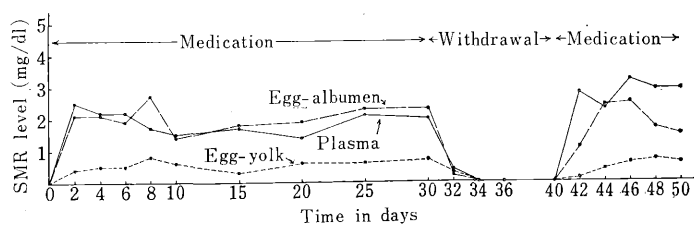


Fig. 3. SMR Levels in Plasma, Egg-albumen, and Egg-yolk in Hens Fed a Diet Containing SMR (0.2%)



昇し、それぞれ最高値は血漿 6.2mg/dl (4日後)、卵白 4.5mg/dl (8日後)、卵黄 1.0mg/dl (8日後)であった。その後は血漿中 SMM 濃度のみがはげしい動揺 (0.8~5.6mg/dl) を示したほかは、卵白 (2.1~3.6mg/dl) および卵黄中 SMM 濃度 (0.4~1.1mg/dl) はともに比較的安定したレベルに保たれた。給与休止および再給与による各組織

中 SMM 濃度の推移については、SDM の場合とほぼ同様な現象がみられた。

d) SMR 0.2% 添加飼料群 (V群)

V群での成績を Fig. 3 および Table 3 に示す。この場合には給与開始後、血漿、卵白および卵黄中 SMR 濃度の上昇は比較的すみやかであったが、最高レベルは血漿 2.5、卵白 2.7、卵黄 0.8

Table 3. Sulfonamide Levels (mg/dl) in Plasma, Egg-albumen and Egg-yolk in Hens Fed a Diet Containing 0.2% of SDM, SMM, or SMR

Group ^{a)}		Medication period (days)						Withdrawal period (days)						Medication period (days)					
		2	4	6	8	10	15	20	25	30	32	34	36	40	42	44	46	48	50
SDM (III)	Plasma	7.7	9.1	6.8	6.5	7.0	7.4	7.0	8.0	7.4	0.2	0	0	0	6.0	6.9	4.3	8.2	5.4
	Albumen	1.7	2.5	4.7	3.4	4.3	3.3	3.8	3.3	3.9	2.9	0.3	0	0	2.3	3.5	3.4	3.3	3.2
	Yolk	0.2 (6) ^{b)}	0.4 (6)	1.0 (6)	1.2 (4)	1.9 (5)	1.4 (5)	1.5 (4)	1.2 (4)	1.2 (4)	1.5 (4)	0.7 (5)	0.4 (4)	0.1 (6)	0.3 (4)	0.5 (3)	1.3 (3)	1.2 (2)	1.5 (2)
SMM (IV)	Plasma	3.8	6.2	4.6	4.6	5.6	2.7	2.6	0.8	3.2	0.2	0	0	0	5.6	8.2	4.2	3.3	4.0
	Albumen	0.6	2.4	3.4	4.5	3.6	2.5	2.5	2.1	3.2	1.1	0.1	0	0	3.8	4.3	4.7	3.6	3.5
	Yolk	0.2 (4)	0.3 (5)	0.5 (5)	1.0 (3)	0.8 (5)	0.9 (4)	0.5 (3)	0.4 (3)	1.1 (2)	0.2 (2)	0.3 (2)	0.1 (2)	0	0.4 (3)	0.6 (3)	1.0 (3)	0.8 (2)	0.9 (2)
SMR (V)	Plasma	2.5	2.2	2.2	1.7	1.5	1.7	1.4	2.1	2.0	0.4	0	0	0	2.8	2.3	3.2	2.9	2.9
	Albumen	2.1	2.1	1.9	2.7	1.4	1.8	1.9	2.3	2.3	0.2	0	0	0	1.1	2.4	2.5	1.7	1.5
	Yolk	0.4 (5)	0.5 (4)	0.5 (5)	0.8 (3)	0.6 (3)	0.3 (5)	0.6 (5)	0.6 (5)	0.7 (5)	0.3 (6)	0	0	0	0.1 (5)	0.4 (6)	0.6 (6)	0.7 (6)	0.6 (6)

a) See Table 1.

b) The figure in parentheses indicates the number of eggs used for the measurements of sulfonamides.

Table 4. Sulfonamide Levels (mg/dl) in Various Tissues of Hens Fed a Diet Containing 0.2% of SDM, SMM, or SMR

Tissue	Group ^{a)}		
	SDM (III)	SMM (IV)	SMR (V)
Gall-bladder	8.3 ± 2.0 ^{b)}	5.7 ± 1.6	5.3 ± 1.2
Plama	5.9 ± 1.7	4.0 ± 1.0	1.9 ± 0.6
Kidney	4.2 ± 1.3	2.8 ± 1.1	1.7 ± 0.4
Cecum	3.8 ± 0.8	2.4 ± 0.7	2.0 ± 0.4
Liver	3.8 ± 1.0	1.6 ± 0.6	1.0 ± 0.2
Egg-albumen	3.2 ± 0.3	3.5 ± 0.7	1.5 ± 0.3
Duodenum	3.1 ± 1.1	1.4 ± 0.5	1.1 ± 0.2
Heart	2.8 ± 0.8	2.1 ± 0.8	1.1 ± 0.3
Lung	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.7	1.2 ± 0.4
Gizzard	2.2 ± 0.7	1.7 ± 0.7	0.7 ± 0.2
Spleen	1.9 ± 0.7	1.3 ± 0.5	0.9 ± 0.2
Thoracic muscle	1.9 ± 0.6	1.4 ± 0.7	0.8 ± 0.2
Ileum	1.9 ± 0.2	1.2 ± 0.5	0.5 ± 0.1
Ovary	1.5 ± 0.2	1.2 ± 0.4	0.6 ± 0.2
Egg-yolk	1.5 ± 0.3	0.9 ± 0.1	0.6 ± 0.1

a) See Table 1.

b) Mean ± standard error.

mg/dl であり、またその後維持されるレベルは、それぞれ 1.5~2.2, 1.4~2.3 および 0.3~0.7mg/dl であって、いずれも、SDM および SMM 群にくらべて全般的に低濃度であった。給与休止後の経過も SDM および SMM 群と異なり、血漿、卵白、卵黄ともに休止 4 日後に SMR は完全に消失した。再給与時の血漿および卵白における SMR 濃度の上昇経過は初回給与時にくらべて幾分相違

がみられたが、最高レベルおよび維持レベルは、ほぼ同等であった。

2. 組織内濃度とアセチル化率

a) 組織内濃度

SDM, SMM および SMR 各 0.2% 添加飼料群の、実験終了時における各種組織中 Sulfonamide 濃度は Table 4 に示すとおりである。3 薬物ともに濃度は、胆のう、血漿、腎等で高く、

Table 5. Proportion (%) of Acetylated Sulfonamide in Various Tissues of Hens Fed a Diet Containing 0.2% of SDM, SMM, or SMR

Tissue	Group ^{a)}		
	SDM (III)	SMM (IV)	SMR (V)
Cecum	22.4 ± 3.9 ^{b)}	19.3 ± 2.9	17.4 ± 2.8
Ileum	18.4 ± 2.0	24.4 ± 0.6	25.7 ± 5.7
Spleen	17.9 ± 2.5	25.3 ± 5.7	18.4 ± 4.5
Gall-bladder	13.1 ± 4.9	21.6 ± 5.0	4.4 ± 1.7
Duodenum	12.5 ± 3.0	24.2 ± 3.3	15.9 ± 3.3
Kidney	12.2 ± 2.9	20.6 ± 9.3	6.9 ± 4.3
Lung	5.5 ± 2.2	20.5 ± 6.7	15.9 ± 2.4
Gizzard	5.2 ± 1.7	9.6 ± 3.1	16.7 ± 4.5
Heart	4.9 ± 2.8	1.3 ± 0.4	0
Liver	0.3 ± 0.3	12.0 ± 3.2	11.5 ± 7.9

a) See Table 1.

b) Mean ± standard error.

Table 6. Binding of SDM, SMM, and SMR to Plasma Protein in Hens (Sulfonamide Concentration: 5 mg%)

Sulfonamide	No. of experiments	Binding extent (%)
SDM	3	72.7 ± 0.5 ^{a)}
SMM	3	65.1 ± 0.9
SMR	3	59.4 ± 0.4

a) Mean ± standard error.

Table 7. Comparison of Penetration Rate^{a)} of SDM, SMM, and SMR from Egg-albumen to Plasma

Sulfonamide	No. of experiments	Penetration time (hours)			
		0	24	48	72
SDM	3	0	60 ± 3 ^{b)}	75 ± 4	75 ± 4
SMM	3	0	67 ± 2	76 ± 3	78 ± 4
SMR	3	0	78 ± 3	79 ± 4	78 ± 4

a) Penetration rate: $\frac{\text{Sulfonamide concentration in egg-albumen}}{\text{Sulfonamide concentration in plasma}} \times 100\%$

b) Mean ± standard error.

卵巣、回腸、胸筋等で低かった。測定した15組織中、卵白中濃度はいずれの薬物でも3~6番目の位置にあつてほぼ腎中濃度に匹敵していたのに反し、卵黄中濃度は卵巣中濃度と同等ないしやや低く、全組織中最低位にあつた。また各組織への分布状態は薬物により若干の差がみられたが、濃度はほぼ SDM > SMM > SMR の順であつた。

b) 組織内アセチル化率

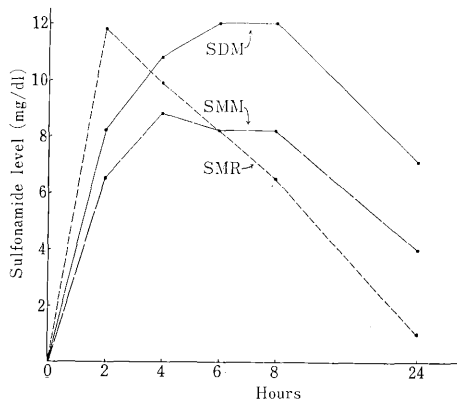
各薬物群におけるアセチル化率を Table 5 に示す。いずれの群においても盲腸、回腸、十二指腸等の腸管でアセチル化率が高かつた。また

SDM 群の肝臓、SMM および SMR 群の心臓におけるアセチル化率は0に近かつた。個々の組織では薬物間にかんがりの差がみられたが、全般的にみると、SMM 群は他の2群にくらべて高いアセチル化率を示した。

3. 血漿-卵白中 Sulfonamide 濃度における薬物差の検討

上述の長期自然給与の実験で注目されたことは、Sulfonamide の血漿中濃度および血漿-卵白中濃度比が Sulfonamide の種類によつて異なることである。これらの理由を明らかにする目的で

Fig. 4. Sulfonamide Levels in Plasma after Administration of SDM, SMM, and SMR (100 mg/kg) below the Level of Crop



以下の実験を行なった。

a) 嚙の下投与における Sulfonamide の血漿中濃度

まず、各 Sulfonamide の吸収と持続性を比較する目的で、各 Sulfonamide を嚙の下下に投与し、血漿中濃度を経時的に測定した。その成績は Fig. 4 に示すとおりである。すなわち SDM 投与群では、6~8 時間に血漿中濃度が最高 (12mg/dl) に達し、その後やや減少したが、24 時間でも 7.1mg/dl という高濃度が維持された。SMM の場合もこれとほとんど同様の経過をたどったが、SDM にくらべて全般的に血漿中濃度が低かった。これに反して、SMR 投与群では、投与後 2 時間で血漿中濃度が最高値 (11.8mg/dl) を示したが、以後急速に低下し、24 時間後には 1.0mg/dl が残存しているにすぎなかった。

b) 血漿タンパクとの結合率

3 種の Sulfonamide の血漿タンパク結合率を測定した結果は Table 6 にみられるように、SDM>SMM>SMR の順であり、三者間には、明らかに有意の差がみられた。

c) 血漿から卵白への透過

血漿中から卵白への Sulfonamide の透過状態を明らかにするためのモデル実験として、Sulfonamide を含有する鶏血漿とセロファン膜を用い、Sulfonamide の卵白への移行を経時的に測定した。その成績は Table 7 にみられるように、卵白/血漿中濃度の比 (移行率) は、24 時間後に

SDM の 60% に比し、SMM および SMR ではそれぞれ 67 および 78% であり、3 薬物間に有意の差がみられた。しかし 48 時間をすぎると、移行率は 3 薬物とも 75~79% に一定し、結局、血漿から卵白への移行速度においてのみ薬物差のあることが知られた。

総括および考察

Sulfonamide の血中濃度や組織内分布については、その有効性を間接的に示唆するものとして、これまで種々の動物において研究が続けられてきた。そのうち鶏における研究としては、KIESER⁵⁾ が 6 種の Sulfonamide の血漿中濃度を、中谷⁶⁾ は 2 種の Sulfonamide の血漿中濃度と組織内分布を、またわれわれ^{4), 8)} は Sulfadimethoxine および Sulfamerazine について種々の条件下における血漿中濃度を報告した。一方、最近飼料添加薬の畜産物への残留性が重視され、鶏病用薬については鶏卵や鶏肉中の濃度を予知しておくことが重要になった。しかし Sulfonamide の鶏卵中濃度に関する報告がみられないので、われわれは Sulfadimethoxine (SDM) の基礎研究の一環として本薬物を鶏に自然摂取させたときの卵への移行をしらべ、さらにその生体内分布上の位置を明らかにするために、各種組織内濃度を測定した。また鶏病に使用される Sulfamonomethoxine (SMM) および Sulfamerazine (SMR) についても同様の実験を行ない比較検討した。

さて SDM は、単独で飼料に添加してコクシジウム症やロイコチトゾーン病の病鶏に与えた場合には 0.005% の濃度で、また Pyrimethamine と併用した場合には 0.0005% の濃度でそれぞれその有効性が確認されている。²⁾

そこでまず SDM の 0.005% 添加飼料を与えたときに卵白および卵黄への移行をしらべたところ、この量では、30 日間の給与期間中卵白に 0.3 mg/dl 以下というきわめて微量が認められたにすぎず、また卵黄には SDM が全く検出されなかった。一方 SMM の同量を与えた場合には、30 日間の全期間にわたり、SMM の卵白および卵黄への移行は全く認められなかった。

したがって SDM の卵への移行を生体内分布と関連づけるためにはさらに高用量を与える必要があり、また実際鶏コクシジウム症の治療には、短

期間ではあるが最高 SDM 0.2% 添加飼料が使用されるということから、この用量での卵への移行、消失、再移行の経過と、各種組織内濃度をしらべた。実験のデザインとしては、薬物に SDM のほか SMM および SMR をも用い、はじめ 30 日間薬物給与、ついで 10 日間休業、さらに 10 日間薬物給与という形式をとった。全期間にわたり 2~5 日間隔で卵白、卵黄および血漿中濃度を測定し、給与期間終了後には各種組織中の各 Sulfonamide の濃度とそのアセチル化率を測定した。

はじめの給与では、3 薬物群ともに、血漿、卵白、卵黄の順で濃度が上昇し、血漿で 2~4 日、卵白で 6~8 日、卵黄で 8~10 日にそれぞれ最高に達した。3 薬物の最高値およびその後維持される濃度は、血漿、卵白、卵黄中ともに SDM > SMM > SMR の順であった。

つぎに給与休止後においては、SDM および SMM 給与の鶏では薬物の濃度が、血漿、卵白、卵黄の順に低下したが、SMR ではいずれの組織においても、同時にしかも急速に低下した。さらに再給与の場合、いずれの薬物においても初回給与時と類似した上昇経過が再現された。

さて、これらの血漿、卵白および卵黄中濃度の経過についてとくに注目されたのは、血漿中濃度の消長および卵白—血漿中濃度比における 3 薬間の差である。

まず血漿中濃度に関しては、SDM、SMM および SMR の給与期間中における平均濃度はそれぞれ 7.4、3.8 および 2.0mg/dl であって、しかもその間のほとんどの測定時点において SDM > SMM > SMR の順であった。しかし薬物添加飼料を長期間自然摂取させるという条件下では、鶏の飼料摂取状態従って薬物の摂取状態が不安定であり、しかも喙のうの存在を無視できないので、上述の差異をただちに薬物による吸収の差異として説明し得ない。そこでこの点をさらに明確にするために、一定量一回の喙のう下投与という一定条件下で、各薬物の血漿中濃度を経時的に測定したところ、Sulfonamide 濃度の上昇経過および持続性に薬物間の顕著な差を見出すことができた。すなわち、高濃度状態の持続性は SDM が最大で、次が SMM であり、SMR では血漿中濃度の上昇は速やかであったが消失も速やかであった。従って自然給与の実験でみられた薬物間における血漿

中濃度の差異を生ずる要因として、各 Sulfonamide の持続性が重視されるべきであることがわかった。また給与休止後の血漿中濃度の低下が SDM では遅延し、SMR では速やかであったのも、これら持続性の差異が反映されたものとみなされた。

つぎに卵白—血漿中濃度比については、初回給与期間中の平均値が、SDM の 0.47 に対し、SMM および SMR ではそれぞれ 0.94 および 1.09 であって、血漿から卵白へ移行する割合が薬物によって異なることが知られた。また血漿—セロファン膜—卵白というモデルの透過実験においても、Sulfonamide の血漿から卵白への移行速度は SMR > SMM > SDM の順であった。ついでわれわれは、これらの現象が Sulfonamide の血漿タンパクとの結合率の差異に起因するとの想定のもとに、各薬物の血漿タンパク結合率を測定した結果、SDM 72.7%、SMM 65.1%、SMR 59.4% という値が得られた。以上の成績からつぎのことが考えられる。すなわち SDM はタンパク結合率が大きいために、血漿中濃度が高い割合に卵白への移行率が小さく、SMR は血漿タンパク結合率が小さいために血漿中濃度が低い割合に卵白への移行率が大きい。このように血漿から卵白への Sulfonamide の移行には、Sulfonamide の血漿タンパク結合率がかなり影響を与えるということである。

つぎに Sulfonamide の各組織への分布状態は、薬物間に若干の差がみられたが、ほとんどの組織において、濃度は SDM > SMM > SMR の順であり、またいずれの薬物でも、胆のう、血漿、腎等で高く、筋肉や卵巣で低かった。SDM はウサギ¹⁰⁾ やマウス⁷⁾ に投与された場合にも、血漿や腎で濃度が高く、筋肉で低いことが知られている。ただし Sulfisomezole に関しては、中谷ら⁶⁾ は鶏で血漿、腎に多く分布し、筋肉や盲腸に少なかったと述べている。われわれが測定した組織の中では、卵白中の Sulfonamide 濃度は比較的高い位置にあり、とくに SMM や SMR 群では腎中濃度に匹敵していた。一方卵黄においては、いずれの薬物でも測定した全組織中最低位にあり、卵巣よりもやや低かった。Sulfonamide は一般にアルカリ性で著しく溶解度を増すから、卵白と卵黄との差は、それらの産生過程が全く異なるとし

ても、その一因として卵白 (pH 9.0)²⁾ および卵黄 (pH 6.5)²⁾ の pH の差が考えられよう。

組織内 Sulfonamide のアセチル化率においても薬物間および組織間の差がみられた。すなわち、全般的には SMM が他の薬物にくらべて高く、組織のうちではいずれの薬物の場合も盲腸、回腸、十二指腸などの腸管で高かった。また肝臓で SDM が、心臓で SMM および SMR がきわめて低いアセチル化率を示した。ウサギでは SDM (75mg/kg) の一回投与の場合に、48時間後まで腸管のアセチル化率がほとんど 0 であり、一方肝臓では 50% 以上の値を示すことをわれわれは経験しているが、本実験の場合と条件が異なるとはいえず、動物の種差が著しいように思われる。ただし本実験で得られた値をそのまま組織でのアセチル化の強弱に結びつけるわけにはいかない。なぜなら組織によってはアセチル化のほか脱アセチル化も行なわれ、またアセチル化体自身の組織間移動も考えられるからである。

最後に畜産物中の残留性という観点から、Sulfonamide の鶏卵および鶏肉中の含量を計算してみると、鶏卵 1 個中の SDM 量は、SDM 0.005% 添加飼料給与時に約 0.1mg、SDM 0.2% 添加飼料給与時には約 3mg となる。また SDM 0.2% 添加飼料を 10 日間続けて与えた場合に鶏肉 100g 中に含まれる SDM は約 2mg である。これらはいずれも人体常用量 (1~2g) の $\frac{1}{300}$ 以下であり、残留性という点では全く無視され得る量と考えられる。

結 論

Sulfadimethoxine (SDM) を鶏に長期自然摂取させたときの卵中への移行と血漿そのほか種々の臓器中濃度との関係をしらべることを目的に実験を行なった。比較のために Sulfamonomethoxine (SMM) および Sulfamerazine (SMR) についても検討した。結果は次のとおり要約される。

1. SDM または SMM の 0.005% 添加飼料給与時には、30 日間にわたり、各 Sulfonamide の卵白および卵黄への移行はほとんど認められなかった。

2. SDM, SMM または SMR 0.2% 添加飼料給与の場合 (以下の項目も同じ)、いずれの Sulfonamide も血漿、卵白、卵黄の順に濃度が上昇

し、それぞれ 2~4 日、6~8 日および 8~10 日に最高に達した。

3. 卵白中に維持される Sulfonamide 濃度は、SDM では血漿中の $\frac{1}{2}$ 程度であったが、SMM および SMR では血漿中とほぼ同等であった。一方卵黄中濃度は、いずれの Sulfonamide でも血漿や卵白にくらべて著しく低かった。

4. 血漿、卵白、卵黄のいずれにおいても濃度は SDM > SMM > SMR の順であった。

5. 30 日間の投薬後一旦給与を中止すると、SDM および SMM は血漿、卵白、卵黄の順でそれぞれ 4 日、6 日および 10 日後に消失し、一方 SMR はいずれからも 4 日後に消失した。

6. 血漿中濃度における薬物間の差は、薬物の持続性によるものとみなされ、また卵白-血漿中濃度比の薬物差については、血漿タンパクとの結合率の差が一因をなしていると考えられた。

7. 各組織への Sulfonamide の分布状態は薬物間で若干異なっていたが、いずれの薬物の濃度も胆のう、血漿、腎等で高く、卵巣、回腸、胸筋等で低かった。卵白中濃度はほぼ腎中濃度に匹敵する高位置を占め、一方卵黄は測定した全組織中最低の濃度を示した。

8. 組織内アセチル化率も薬物間および組織間でかなりの相違がみられた。

最後に、本研究発表の機会を与えられた当社社長石黒武雄博士、御鞭撻いただいた研究開発部長宮武一夫博士および総合研究所長清水正夫博士に感謝いたします。なお実験に協力された笠井義男、河合敬子両氏に感謝いたします。

(本論文の要旨は、1969 年 10 月第 68 回日本獣医学会において発表した。)

文 献

- 1) 秋葉 (1968): 鶏病研究会報, 4, 73~76.
- 2) ALTMAN, P.L. and DITTMER, D.S. (1964): *Biology Data Book*, p. 260, Washington, Federation of American Society of Experimental Biology.
- 3) ANTON, A.H. (1960): *J. Pharmacol. exp. Ther.* **129**, 282~290.
- 4) 笠原, 小野寺, 大島 (1967): 日本獣医学雑誌, **29**, 227~231.
- 5) KIESER, J.S., WATERS, M.K., WIRSHAUP, M.I. and BOTTORFF, C.A. (1948): *Poultry Sci.* **27**, 219~222.

- 6) 中谷, 五島 (1963): 日本獣医師会雑誌, 16, 454~457. 獣医学雑誌, 26, 115~120.
- 7) NEIPP, L., SACKMANN, W. and TRIPOD, J. (1961): *Antibiot. et Chemother., (Basel)*, 9, 19~82. 9) 大島, 笠原, 柴田 (1962): 日本薬理学雑誌, 58, 59~66.
- 8) 大島, 笠原, 小野寺, 舞木 (1964): 日本 10) RIEDER, J. (1963): *Arzneimittel-Forschung* 13, 89~95.

EXPERIMENTAL STUDIES ON SULFADIMETHOXINE IN FOWLS

III. EGG- AND OTHER TISSUE-LEVELS OF SULFONAMIDES

Takeshi ONODERA, Shin-ichi INOUE, Akira KASAHARA and Yasuo ÔSHIMA
Biological Research Laboratory, Research Laboratories, Daiichi Seiyaku Co., Ltd., Tokyo

(Received for Publication February 24, 1970)

The transfer of sulfonamides to eggs and its relationship to sulfonamide levels in the plasma and other tissues were examined in hens fed a diet containing sulfadimethoxine (SDM), sulfamonomethoxine (SMM), or sulfamerazine (SMR).

When hens were fed diets containing 0.005% sulfonamide, it was hardly possible to find both SDM and SMM in both egg-albumen and yolk.

When 0.2% sulfonamide diets were fed, a rise in sulfonamide level was observed in plasma > egg-albumen > egg-yolk, as listed in the decreasing order of rapidity, with a peak level appearing 2 to 4, 6 to 8, and 8 to 10 days, respectively, after the start of the experimental feeding. SDM levels in the egg-albumen were nearly a half of those in the plasma, while SMM levels, as well as SMR levels, were almost the same both in the egg-albumen and in the plasma. In every case of the plasma, egg-albumen and yolk, SDM levels were higher than SMM and SMR levels. The withdrawal of SDM and SMM after a 30-day period of medication accompanied the disappearance of these drugs from the plasma, egg-albumen, and yolk after 4, 6, and 10 days, respectively. On the other hand, SMR could not be detected after 4 days in these tissues. The drug levels were relatively high in the gall-bladder, plasma, and kidney, but were low in the ovary, ileum, and thoracic muscle. The level in the egg-albumen was as high as that in the kidney, while the egg-yolk showed the lowest level of 15 tissues tested. A considerably large difference was found in the proportion of acetylated sulfonamide among the drugs, as well as the tissues tested.

Evidences have been obtained that the differences observed in plasma level and transferability to eggs among the sulfonamides studied depended more on the durability of these drugs and the degree of plasma-protein binding than the rapidity of absorption from the alimentary tract.