

Leucocytozoon caulleryiに対するN4-acetyl-Sulfamonomethoxineの予防効果ならびに鶏の体内における動態について

誌名	動物の原虫病
ISSN	09157506
著者名	中村,好一 桑野,昭 板鼻,秀信 加藤,正博 坂下,昭夫
発行元	動物の原虫病研究会
巻/号	21巻1号
掲載ページ	p. 10-17
発行年月	2006年12月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



Leucocytozoon caulleryi に対する N⁴-acetyl-sulfamonomethoxine の予防効果ならびに鶏の体内における動態について

中村好一^{1),2)}・桑野 昭²⁾・板鼻秀信²⁾・加藤正博²⁾・坂下昭夫²⁾

¹⁾ (財)畜産生物科学安全研究所

²⁾ 前, 第一製薬(株), 特薬研究センター

(2006. 10. 3 受付)

要 約 Sulfamonomethoxine-Free (SMMX-F) には *Leucocytozoon caulleryi* (*L.c.*) に対して予防効果のある事が多くの研究者によって報告されている。一方, SMMX-F と分子式および分子量が全く同じで, 化学名と構造式の異なる位置異性体の Sulfamethoxydiazine (SMD) は *L.c.* に対する予防効果が全く見られない。さらに, 一般的にサルファ剤は血液中に吸収されたフリー体が効果を示し, 代謝され N⁴ の位置でアセチル化されて抗菌力が消失すると言われている。しかしながらアセチル体の抗原虫作用については報告されていない。今回, *L.c.* 感染ヒナに acetyl-sulfamonomethoxine (Ac-SMMX) を飼料添加により投与し, その予防効果について parasitemia, 寒天ゲル内沈降反応による抗原と抗体の有無によって検討した。

結果:

L.c. 静岡-76 株と *L.c.* 台湾-78 株に対し Ac-SMMX は SMMX-F よりやや効果が劣るが 100 ppm 以上を投与することにより予防効果が見られた。この予防効果機序を確認するために Ac-SMMX の薬物動態を検討した。Ac-SMMX 10 mg/kg ならびに 50 mg/kg をゾンデにより食用鶏に投与し, 経時的に採血し, 得られた血漿を用いて液体クロマトグラフィー法で血中薬剤濃度を定量した。両群ともアセチル体よりフリー体の方が血中濃度が高く推移した。両群の血中濃度値から算出した血中濃度曲線下面積 (AUC) は 10 mg/Kg 群では Ac-SMMX が 7.7 ng/ml/min, SMMX-F が 72.2 ng/ml/min であった。また, 50 mg/kg 群では, Ac-SMMX が 8.1 ng/ml/min, SMMX-F が 243.2 ng/ml/min であった。この血中濃度の成績は, 鶏体内でアセチル体がフリー体へ可逆的に変換され, フリー体が *L.c.* に対して予防効果を発揮していた事を示唆していた。

動物の原虫病 Vol. 21, No. 1 : 10-17, 2006

序 文

Sulfamonomethoxine-Free (以下 SMMX-F) ならびに Sulfamonomethoxine monosodium salt (SMMX-S) は鶏, 豚, 牛, 犬, 猫などの各種疾患に, SMMX-F は一水和物として散剤, 錠剤としてまた, SMMX-S は SMMX-F に monosodium salt を組み入れたものを飲水投与剤ならびに飼料添加剤として使用されてきた^{12,13,25)}。

Leucocytozoon caulleryi (以下 *L.c.*) に対する SMMX-F ならびに SMMX-S の予防効果は多くの研究者により報告されている^{1,4,11-13,17,18,20,25)}。使用されている薬剤もフ

リー体の一水和物と SMMX-F に monosodium salt を組み入れた SMMX-S の飲水投与剤である。一般にサルファ剤はフリー体や monosodium salt で投与され, 血液中に吸収されたフリー体が効果を示し, 構造式の N⁴ の位置でアセチル化されたものは抗菌力や抗原虫力が認められないといわれている⁷⁾。アセチル体の効果について文献調査をしてみると, アセチル化率やアセチル体の薬物動態に関するものは多く見られるが, アセチル体の抗菌作用や抗原虫作用についてのものは見られなかった。今回, アセチル体の一つである N⁴-Acetylsulfamonomethoxine (Ac-SMMX) の *L.c.* に対する予防効果および経口投与鶏の血中動態について検討した。

¹⁾ 〒229-1132 神奈川県相模原市橋本台3丁目7番11号

²⁾ 〒134-0081 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号

材料と方法

I. 予防効果

1. 供試 *L.c.* : 継代されている 1976 年に森井らが静岡県で分離した静岡-76 株と 1978 年に台湾で分離された台湾-78 株を用いた.
2. 供試鶏 : 白色レグホン系の雄雛を使用し, 14 日齢のものには *L.c.* 静岡-76 株および 29 日齢のものには *L.c.* 台湾-78 株を接種した.
3. 原虫の接種方法 : 1 羽あたり, *L.c.* 静岡-76 株では 1×10^2 個, 台湾-78 株では 2×10^2 個のスポロゾイト (以下 SP) を翼下静脈内に接種した.
4. 供試薬剤 : Ac-SMMX と SMMX-F の一和水物の化学的特徴を Table 1 に示した.
5. 薬剤の投与方法 : Ac-SMMX が 12.5, 25, 50, ならびに 100 ppm になるように薬剤無添加飼料に添加し, これらを SP 接種と同時に自由採食させることによって投薬した. なお, 対照群とした感染鶏には薬剤無添加飼料を給与した.
6. 効果の判定法 : SP 接種後 15-18 日と 19-21 日に採血, 塗抹したものをギムザ染色してメロゾイトとガメトサイトの有無を確認した. さらに SP 接種 13 日, 14 日と 21 日, 23 日の血液から分離した血清を用いて寒天ゲル内沈降反応によって 13 日, 14 日のものでは可溶性抗原 (以下血清抗原), 21 日, 23 日のものでは抗体の有無を確認した. これらの成績を総合して効果を判定した^{16,19}.

II. 薬物動態

1. Ac-SMMX を経口投与した鶏の血中 SMMX-F と Ac-SMMX 濃度を測定した.
2. 試験鶏 : 1.1 kg 前後の 110 日齢の銘柄ライン-S

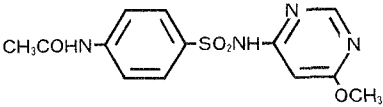
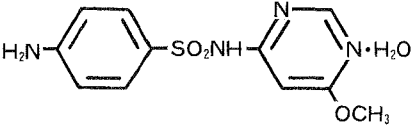
雌を用いた.

3. 薬剤の投与方法 : 0.5% の carboxymethylcellulose (CMC) 液を溶媒とする懸濁液とし, Ac-SMMX が 10 mg/kg および 50 mg/kg なるようにそれぞれ 3 羽の鶏にゾンデを用いて経口投与した.
4. 採血 : 投薬後 1, 3, 5, 8, 24 時間後に ヘパリン処理した注射筒を用いて翼下静脈より採血し, 直ちに遠心分離して血漿を採取した.
5. 定量方法 : UV 吸収検出器による高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により血漿中の Ac-SMMX と SMMX-F を定量した. なお, 定量は坂野ら²⁰, 中村ら²⁰の Fluorescamine を用いる蛍光定量法に従った.
6. 各パラメータの算出 : 両投薬群の血中濃度の推移値からその曲線下面積 [area under the curve, AUC (T) ng/ml/min], 最高血中濃度値 (C-max), 最高血中濃度到達時間 (T-max) を第一製薬 (株), 製剤研究センターが作成した解析法に基づいた薬物解析プログラムを用いて算出した.

結 果

L.c. 静岡-76 株 : Ac-SMMX の 12.5 ppm 投薬のパラシテミアの検査では, merozoite および gamete がそれぞれ 60% および 80% に見られた. また, 抗原と抗体の検査では, それぞれ 80% および 100% が陽性であった. 25 ppm の投薬では, パラシテミアは見られなかった. しかしながら, 抗原と抗体の検査では, それぞれ 40% および 80% が陽性であった. また, 50 ppm の投薬では, パラシテミアは見られなかったが, 抗体は, 60% が陽性であった. さらに 100 ppm の投薬では, 全ての検査項目が陰性であった. 感染対照は全ての検査項目が陽性で,

Table 1. Chemical character of trial drugs

Generic name	Acetyl-Sulfamonomethoxine	Sulfamonomethoxine-Free
Chemical name	N ⁴ -Acetyl-N ¹ -(6-Methoxy-4-pyrimidinyl)-sulfanylamide	N ¹ -(6-Methoxy-4-pyrimidinyl)-sulfanylamid-monohydrate
Structural formula		
Molecular formula	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S · H ₂ O
Molecular weight	322.34	298.32

SMMX-F は amino benzen sulfonamide 基 (abs 基) が pyrimidine 環の 4 位に, methoxy 基 (—OCH₃) が pyrimidine 環の 6 位に位置している. 本剤は動物体内で代謝されると abs 基に見られる benzen 環の 4 位に位置する amino 基に acetyl 基 (CH₃CO—) が転移して N⁴-Ac-SMMX となる

死亡鶏も見られた (Table 3).

L.c. 台湾-78 株: Ac-SMMX の 12.5 ppm 投薬では, 全ての検査項目が陽性であった. 25 ppm および 50 ppm 投薬ではパランテミアは見られなかったが, 抗原および抗体はそれぞれ 40% および 80% が陽性であった. さらに 100 ppm の投薬では, 全ての検査項目が陰性であった. 一方, 感染対照は全ての検査項目が陽性で, 死亡鶏

も見られた (Table 2).

鶏に Ac-SMMX 経口投与した場合, 血中から SMMX-F と Ac-SMMX が検出され, これらの血中濃度は, SMMX-F が高く, Ac-SMMX が低く推移した. SMMX-F が高く, Ac-SMMX が低く推移する現象は, Ac-SMMX の投薬量に関係なく見られた (Fig. 1).

Ac-SMMX を 10 mg/kg 経口投与した場合の Ac-

Table 2. Prophylactic effects of acetyl-sulfamonomethoxine against Taiwanese-78 strain of *Leucocytozoon caulleryi*

Item of test/ Additive rate	Antigen (14 days)	Antibody (21 days)	Merozoite (15~18 days)	Gametocyte (19~21 days)
12.5 ppm	5/5 (100)	5/5 (100)	4/5 (80)	5/5 (100)
25.0 ppm	2/5 (40)	4/5 (80)	0/5 (100)	0/5 (0)
50.0 ppm	2/5 (40)	4/5 (80)	0/5 (100)	0/5 (0)
100.0 ppm	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (100)	0/5 (0)
Infected control	5/5 (100)	3/5 (60) ②	5/5 (100)	3/5 (60) ②

The effects are denoted by the rate of chickens positive for each item to those tested, including positive rates in parenthesis.

Circled numbers denote the number of dead chickens

Table 3. Prophylactic effects of acetyl-sulfamonomethoxine against Shizuoka-76 strain of *Leucocytozoon caulleryi*

Item of test/ Additive rate	Antigen (13 days)	Antibody (23 days)	Merozoite (15~18 days)	Gametocyte (19~21 days)
12.5 ppm	3/5 (60)	5/5 (100)	3/5 (60)	4/5 (80)
25.0 ppm	2/5 (40)	4/5 (80)	0/5 (100)	0/5 (0)
50.0 ppm	0/5 (0)	3/5 (60)	0/5 (100)	0/5 (0)
100.0 ppm	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (100)	0/5 (0)
Infected control	5/5 (100)	4/5 (80) ①	4/5 (80) ①	4/5 (80) ①

The effects are denoted by the rate of chickens positive for each item to those tested, including positive rates in parenthesis.

Circled numbers denote the number of dead chickens

Table 4. Value of determination obtained from blood concentration of SMMX-F and Ac-SMMX after oral administration of acetyl-sulfamonomethoxine ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Dose	Ac-SMMX 10mg/kg group		Ac-SMMX 50mg/kg group	
	Ac-SMMX	SMMX-F	Ac-SMMX	SMMX-F
1	2.35 \pm 0.45	4.45 \pm 1.69	9.64 \pm 3.87	14.97 \pm 8.42
3	1.58 \pm 0.82	9.55 \pm 4.02	4.91 \pm 0.22	25.7 \pm 11.81
5	<0.5	6.43 \pm 1.22	<0.5~3.28	18.02 \pm 3.83
8	<0.5	4.80 \pm 1.35	<0.5~1.28	13.37 \pm 3.04
24	<0.5	0.93 \pm 0.45	<0.5~0.66	3.85 \pm 2.18

n=5, \pm S.E.

Table 5. Parameter obtained by value from blood concentration of SMMX-F and Ac-SMMX after oral administration of acetyl-sulfamonomethoxine

Dose	Ac-SMMX 10 mg/kg group		Ac-SMMX 50 mg/kg group	
	Ac-SMMX	SMMX-F	Ac-SMMX	SMMX-F
AUC~T (ng/ml · min)	7.7	72.2	8.1	243.2
T-max (Time)	1.2	3.16	1.0*	2.8
C-max (μg/ml)	2.29	8.34	9.5*	22.9

* : Calculated from graph

T-max : time to peak plasma concentration, C-max : maximal plasma concentration

SMMX の T-max は 1.2 時間目に見られ、C-max は 2.29 μg/ml であった。この時の AUC は 7.7 ng/ml/min であった。同時に SMMX-F も検出され、その T-max は 3.16 時間目に見られ、C-max は 8.3 μg/ml であった。このときの AUC は 72.2 ng/ml/min であった。また、Ac-SMMX を 50 mg/kg 経口投与した場合の Ac-SMMX の T-max は 1 時間目に見られ、C-max は 9.5 μg/ml であった。このときの AUC は 8.1 ng/ml/min であった。一方、SMMX-F の T-max は 2.8 時間目に見られ、C-max は 22.9 μg/ml であった。この時の AUC は 243.2 ng/ml/min であった (Table 5)。このように Ac-SMMX の投与量にかかわらず類似した傾向で血中濃度が推移したことは、経口投与された Ac-SMMX が鶏体内で SMMX-F のフリー体へ可逆的に変換されたことを示していた。

考 察

SMMX-F と SMMX-S の鶏のкокシジウム病^{14,30)}、ロイコチゾーン病⁴⁾、マラリア²⁹⁾、伝染性コリーザ^{2,3,8,16)}、豚のトキソプラズマ病^{9,21)}、下痢症⁵⁾、萎縮性鼻炎²⁸⁾ に対する予防や治療効果については多くの研究者のより報告されている。これらの疾病に対しては、SMMX-F の一水和物か SMMX-F に monosodium salt を組み入れたものが使用される。一般にサルファ剤は吸収されたフリー体が効果を示し、このものが動物体内で代謝され N⁴ の位置でアセチル化されたものは抗菌力や抗原虫力が認められないと言われている⁷⁾。Furukawa⁶⁾ は産卵鶏の臓器を用いた in vitro の実験で、SMMX と SDDS に対する deacetylation 活性はともに腎臓が高いことを報告している。Zhong *et al.*³¹⁾ は健康ならびにパスツレラ菌を感染させたウサギに SDD と N⁴-SDD を投与し、これらの血液中の推移や排泄された尿と糞便中のフリー体とアセチル体量を計測し薬物動態学的にパラメーターを

求め、両剤ならびに両群間に差異のないことを報告している。Shimoda *et al.*²⁶⁾ は SMMX, SDD, スルファダイアジン (SDZ) のフリー体ならびにこれらのアセチル体を豚の静脈内に投与した場合の薬物動態を検討し、SMMX-F と SDD では高い acetylation が見られたが SDZ では acetylation が少ないことを報告している。さらに Kuwano *et al.*¹⁰⁾ は未ラベルの SMMX-F とアイトープを用い¹⁴C をラベルした¹⁴C-SMMX-F を SPF 豚に投与し鼻甲介骨中のこれらの薬剤量を高速液体クロマトグラフィー法と液体シンチフォトグラフィーにより測定し、atrophic rhinitis を治療するための充分量の SMMX-F が 4 時間目以降まで分布していることを報告している。Nouws²²⁾ は馬、牛、豚、採卵鶏に SDD, アセチル SDD やその他の代謝物を投与した場合の薬物動態学的検討から、SDD が排泄される速さは代謝の強さや代謝物の腎臓排泄率に起因していると報告している。Shimoda *et al.*²⁷⁾ は SMMX-S を豚に投与した場合、投与量の約 4/5 がアセチル体として排泄されたことを報告している。

SMMX-F や SMMX-S のフリー体は低濃度の投与で *L.c.* に対して予防効果があることが報告されている^{1,4,11-13,17,18,20,25)}。しかし、SMMX の位置異性体であるスルファメトキシダイアジンには *L.c.* を予防する効果がないとされている¹⁸⁾。小野寺ら²³⁾ は鶏に SMMX-F を経口投与した場合の血中濃度を測定し、血中見られるものはフリー体でありアセチル体への代謝は見られなかったとしている。

さらに SMMX のアセチル体の *L.c.* 予防・治療効果を検討した報告は見られず、成書にはサルファ剤のアセチル体には効果が無いと記述されている。今回、Sulfamonomethoxine のアセチル体である Ac-SMMX 投薬試験で *L.c.* 両株に対して Ac-SMMX 50 ppm までの投

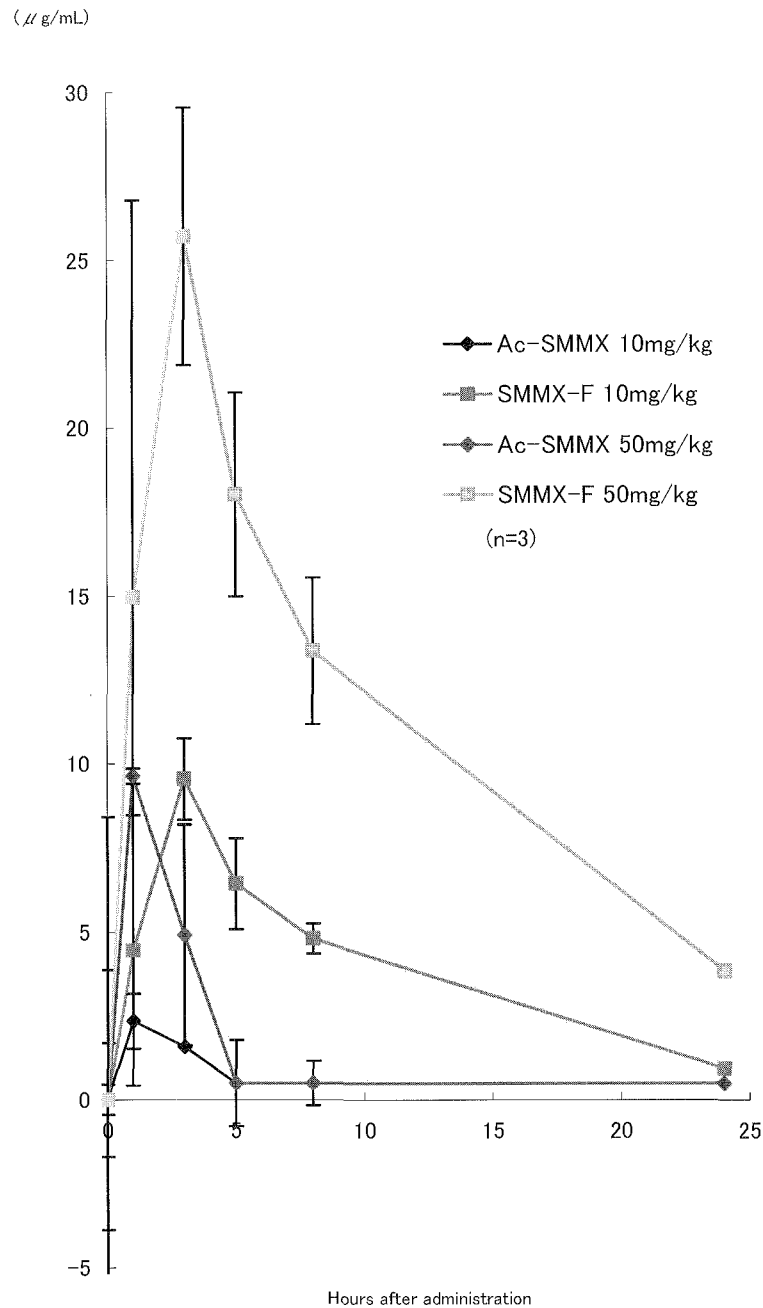


Fig. 1. Progress of blood concentration of acetyl-sulfamonomethoxine (Ac-SMMX) and sulfamonomethoxine (SMMX-F) after oral administration of acetyl-sulfamonomethoxine in chickens

薬では, merozoite, gametocyte, 抗原, 抗体, のいずれかまたは全てが陽性であったことより鶏体内で *L.c.* 原虫の発育が見られたが, 100 ppm の投薬では, 原虫の発育を完全に阻止し, 十分な予防効果が見られた. また, *L.c.* に対する Ac-SMMX の効果は, 台湾と日本で分離された株間では著しい差は見られなかった. このようにアセチル体である Ac-SMMX の投薬で予防効果が見られた原因は, 小野寺ら²³⁾とは異なっているが, 薬物動

態学的検討から, 投与したアセチル体 Ac-SMMX が, 可逆的に速やかにフリー体である SMMX-F に変換され, このものが予防効果をもたらしたものと判断された. なお Ac-SMMX を投与した場合, 血中濃度はフリー体の SMMX-F の方がアセチル体の Ac-SMMX より多く観察された.

今後, 他の動物の感染系を用いてサルファ剤のアセチル体を投与した場合の有効性の確認, 体内動態を検討す

る必要が有ると考えている。

謝 辞

化学名、構造式ならびに分子式について指導を頂いた傍士和彦博士、吉岡利幸博士、作図などについて指導頂いた佐藤治美博士に深謝いたします。

文 献

- 1) 秋葉和温 (1968) 最近流行している鶏ロイコチトゾーン病の予防効果について, 鶏病研究会 **4**, 73-76.
- 2) 荒川平治・井上 勇・渡辺文男・野本貞夫 (1970) ニワトリ伝染性コリーザに関する研究, 日獣会誌, **23**, 317-322.
- 3) 井上 勇 (1968) 野外における伝染性コリーザに対するスルファモノメトキシニンによる治療成績, 養鶏の友, 10月号, 2-3.
- 4) 伊藤憲作・奥鉦一郎・原田良昭・飯田辰夫 (1970) 鶏のロイコチトゾーン病に対するスルファモノメトキシニン投与の予防効果, 畜産の研究, **24**, 95-96.
- 5) 福住光由・宮嶋松一 (1964) 豚の下痢症に対するダイメトンの治療結果, 畜産の研究, **18**, 1823-1824.
- 6) FURUKAWA, N. (1997) *In vitro* deacetylation activities of N⁴-acetylsulphamonomethoxine and N⁴-acetylsulphadimethoxine by laying hens, Indian J. Poult. Sci. **32** (3), 282-284.
- 7) 傍士和彦 (1971) 獣医畜産家のためのサルファ剤の基礎知識, (社)日本動物薬事協会.
- 8) 加藤和好 (1968) 鶏の伝染性コリーザ, VII. 実験感染例に対するスルファモノメトキシニンの治療効果, 日獣会誌, **21** (8), 349-352.
- 9) 金谷正志・阿部敬一・佐戸映治 (1996) 豚 Toxoplasma 症の発生状況と, その治療について, 獣医畜産新報, No. 424, 612-615.
- 10) KUWANO, A., SAKASITA, A. and FUJII, Y. (1996) Distribution of sulfamonomethoxine in turbinate bone of pigs, Proc. Int. Pig Vet. Soc. Congress, 14 Meet., 675.
- 11) LEE, Y.C., KUWANO, A., FANG, B.H., WU, H.C. and HUNG, C.M. (1987) Laying Chickens develop to *Leucocytozoon caulleryi* on Daimeton or Ektecin therapy in a natural infection, J. Chinese Soc. Vet. Sci. **13**, 49-56.
- 12) MANUEL, M.F. and MORALES, E.G. (1974) The Prophylactic Effect of Sulfamonomethoxine Against *Leucocytozoonosis* in Chicken under Field Conditions, Philippine Vet. Med. **13**, 147-155.
- 13) MANUEL, M.F. (1977) Studies on the Control of *Leucocytozoonosis* in Chickens in the Philippines, Professional Chair Lectures, Monograph No 45, University of Philippines Press, Quezon city, Philippines.
- 14) 水谷一之, ・伊藤鉦三 (1962) 最近におけるコキシジウムの各種サルファ剤に対する態度について, 第54回日本獣医学会講演要旨, 29.
- 15) MORII, T. (1972) Presence of antigens and antibodies in the sera of chickens infected with *Akiba caulleryi*. Natl. Inst. Anim. Health Q. **12**, 161-167.
- 16) 中村好一・大原英治・坂下昭夫・加藤正博 (1979) *Haemophilus paragallinarum* に対するスルファモノメトキシニン, 並びにその他各種薬剤の *in vitro*, *in vivo* の効果について, 獣医畜産新報, No 700, 659-662.
- 17) NAKAMURA, K, MORII, T. and IJIMA, T. (1979) Effects of Sulfamonomethoxine on Parasitemia, Serum Antigen and Antibody Production in Chickens Infected with *Leucocytozoon caulleryi*, Jap. J. Parasit. **28**, 377-383.
- 18) 中村好一・桑野 昭・板鼻秀信・加藤正博・森井勤 (1997) *Leucocytozoon caulleryi*, 台湾株に対する sulfamonomethoxine monosodium salt と位置異性体 sulfamethoxydiazine monosodium salt の予防効果, Journal of Animal Protozooses No. 11, 8-12.
- 19) NAKAMURA, K. (1999) Textbook for Study of *Leucocytozoonosis*, Journal of Animal Protozooses No. 14, 21-27.
- 20) 中村好一・稲葉美代志・坂下昭夫・加藤正博 (2005) *Leucocytozoon caulleryi* 感染鶏に対する sulfamonomethoxine-free の予防効果と有効血中濃度の関係について, Journal of Animal Protozooses No. 20, 19-23.
- 21) 中山皖之・安藤 篤・渡邊輝一・栗山茂衛 (1978) ダイメトンS散による豚トキソプラズマ病の予防試験, 獣医畜産新報, No. 680, 165-167.
- 22) Nouws, J.F.M. (1985) Pharmacokinetic and Residue Aspects of Sulfadimidine, its N⁴-Acetyl and Hydroxy metabolites in Food-Producing Animals, Abstr. Pap. Am. Chem. Soc., 190 Meet. 197.
- 23) 小野寺威・井上進一・笠原 明・大島康夫 (1970) 鶏における Sulfadimethoxine の基礎的研究Ⅲ, 鶏卵への移行および組織内分布について, 日獣会誌, **32**, 275-283.
- 24) 坂野俊行・増田佐智子・山地章子・天野為之・及川 弘・中元弘次 (1977) Fluorescamine を用いる動物組織内残留 Sulfisomezole のけい光定量, 薬学雑誌, **97** (5), 464-472.
- 25) SHANTA, C.S., WAN, S.P., HOONG, L.C. and HENG,

- K.K. (1973) Studies of Leucocytozoonosis, I. Sulfamonomethoxine as a prophylaxis against infections with *Leucocytozoon caulleryi*. *Kajian Veterinaire*, **5**, 11-15.
- 26) SHIMODA, M., SHIMIZU, T., KOKUE, E. and HAYAMA, T. (1984) Possibility of Saturation in Renal Excretion after High Dose of Intravenous Sulfamonomethoxine in Pigs., *Jpn. J. Vet. Sci*, **46**, No. 3, 331-37.
- 27) SHIMODA, M., OKAMOTO, K., SIKAZWE, G., FUJII, C. and SON, D.S. (1997) Deacetylation as a determinant of sulphonamide pharmacokinetics in pigs. *Vet. Q.*, **19**, No. 4, 186-91.
- 28) 高橋幸則・清水 健 (1979) スルファモノメトキシシンによる豚萎縮性鼻炎の野外防除試験, *日獣会誌*, **32**, 566-569.
- 29) 坪倉 操 (1970) 鶏マラリア, *鶏病研究会報*, **6** (4) 175-182.
- 30) 角田 清 (1963) 鶏の内部寄生虫 (原虫) 駆除剤とその利用, *畜産の研究*, **17** (1), 171-177.
- 31) ZHONG, H. and Ki F. (1990) Pharmacokinetics of sulfadimidine and its N⁴-acetyl metabolite in healthy and diseased rabbits infected with *Pasteurella multocida*, *J. vet. Pharmacol. Therap.*, **13**, 192-197.

**Prophylactic effect against *Leucocytozoon caulleryi* and
blood concentration after oral administration
N⁴-acetyl-sulfamonomethoxine against chicken**

Koichi NAKAMURA^{1,2)}, Akira KUWANO²⁾, Hidenobu ITAHANA²⁾,
Akio SAKASHITA²⁾ and Masahiro KATO²⁾

¹⁾ Present address : Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology,
3-7-11 Hashimotodai, Sagami-hara, Kanagawa prefecture, 229-1132, Japan

²⁾ Previous address : Animal Health Products and Chemicals Research Center, Daiichi Pharmaceutical
Co., Ltd., Tokyo R & D Center, 16-13 Kita-Kasai, 1-Chome, Edogawa-ku, Tokyo, 134-0081, Japan

(Received 3 Oct., 2006)

Abstract

We also obtained that positional isomer, sulfamethoxydiazine (SMD) which has same molecular formula and molecular weight with SMMX-F but has different chemical name and structural formula has no prophylactic effect for chicken with *Leucocytozoon caulleryi* (*L.c.*) infection. Generally speaking, it has been said that the freebody of the sulfonamide absorbed into the blood shows effectiveness. However, freebody of the sulfonamide in blood acetylated at the position of N⁴. And acetyled sulfamonomethoxine (Ac-SMMX) has no bactericidal activities.

We have obtained no report on antiprotozoa action of acetylbody of SMMX-F. In this study, we studied prophylactic effect of Ac-SMMX administered as feed additive for chicken infected with *L.c.*, with parameters of parasitemia and existence of the antigen and antibody by agar gel precipitation reaction. As a result, the prophylactic effect of Ac-SMMX against strains of Shizuoka-76 and Taiwanese-78 of *L.c.* is inferior to that of SMMX-F. However, sufficient prophylactic effect of Ac-SMMX against both strains of *L.c.* was gained when given feed containing 100 ppm. To confirm these effects, we have studied the pharmacokinetics of Ac-SMMX. Chicken were given 10 mg/kg and 50 mg/kg by oral gavage, respectively. Sample blood was taken after administration of drug by hours and obtained plasma was tested by the fluorometric determination of SMMX-F with fluorescamine by the method of SAKANO *et al.* and NAKAMURA *et al.* The results were as follows. In both groups given Ac-SMMX, high level succession of SMMX-F in the blood concentration was observed. The area under the curves (AUC) was calculated by the method of pharmacokinetic from values of progress of the blood concentration. The AUC was obtained 7.7 ng/ml/min of Ac-SMMX and 72.2 ng/ml/min of SMMX-F in 10 mg/kg administration groups and 8.1 ng/ml/min of Ac-SMMX and 243.2 ng/ml/min of SMMX-F in 50 mg/kg administration groups respectively. The results of these progress on the blood concentration showed high reversible transfer from Ac-SMMX to SMMX-F in the body of chicken. Therefore, we guessed that transferred SMMX-F from Ac-SMMX has prophylactic effect against chicken infected with *L.c.* when administered Ac-SMMX.

Journal of Animal Protozooses Vol. 21 No. 1 : 10-17, 2006

Key words : *Leucocytozoon caulleryi*, prophylactic effect, acetyl-sulfamonomethoxine, sulfamonomethoxine