

# 鶏に強制経口投与したピリメタミン, スルファジメトキシシン及びジフラゾンの鶏卵への移行実験

永田 知子<sup>1)</sup> 佐伯 政信<sup>1)</sup> 鳥海 一茂<sup>2)</sup>

Transfer of Pyrimethamine, Sulfadimethoxine and Difurazone into the Eggs by oral Administrations

Tomoko NAGATA, Masanbu SAEKI and Kazushige TORIUMI

## はじめに

畜産の多頭羽飼育に伴ない、薬剤の使用頻度及び量が加した結果、畜産物中の薬剤の残留が問題になっている。<sup>1)</sup>

合成抗菌剤の鶏卵への移行実験としては、とくに飼料添加物について、能勢ら、<sup>2),3)</sup>吉田ら<sup>4)</sup>の報告がある。しかしながら、飼料添加剤や、動物用医薬品として使用が許可されている薬剤についての移行実験の報告は、数少ない。また、スルファジメトキシシン (SDM) についての小野寺らの報告<sup>5)</sup>は、定量にBraton Marshall法を採用しているため、検出感度が悪く、また共存物質の妨害の影響等が考えられ、正確な移行実験とは言い難い。

そこで今回、鶏卵への移行実験の行われていないピリメタミン、ジフラゾン及びSDMについて、高感度かつ妨害物質の影響を受けない高速液体クロマトグラフ (HPLC)<sup>6)</sup>を用い、鶏卵への移行実験を行った。

## 実験方法

### 1) 使用薬剤の種類

ピリメタミン：福寿製薬株、スルファジメトキシシン：第一製薬株製、ジフラゾン：台糖ファイザー株製

### 2) 供試鶏

体重約1.4～2kgの白色レグホーン種 (WL) を2羽ずつ4群に分け、3群に、3種の薬剤をそれぞれ強制経口投与し、残り1群は、薬剤非投与の対照群とした。

### 3) 薬剤の投与量及び投与方法

投与量：ピリメタミンは、1羽1mg/日、スルファジメトキシシンは、1羽100mg/日、ジフラゾンは、1羽20

mg/日とした。

投与方法：合成抗菌剤を含有しないプロイラー用飼料ネオピュアBを、0.5mmの篩にかけ、篩を通過したものを4gに、各薬剤をそれぞれ一定量添加し、よく混和した。そこに水4mlを加え、混和後、10等分し、錠剤型に固め、これを1日1回1錠ずつ、10日間、鶏に強制経口投与した。また、対照群、薬剤投与群とも、飼料 (ロイヤルマッシュ) 及び水は、自由に摂取させた。

### 4) 供試卵の採取

各群とも、投与開始から、投与中止約14日後までの卵を毎日採取した。

### 5) 定量法

定量は、原則的には、各群2羽の卵を、卵黄、卵白別にそれぞれ混和して行った。ピリメタミン、SDM、及びジフラゾンの定量については、筆者らの検討した分析法<sup>6)</sup>に従って行った。本実験のHPLC条件は、移動相、アセトニトリル：酢酸：水 (30+0.7+70) とし、ピリメタミン、スルファジメトキシシンは、波長270nm、ジフラゾンは、350nmで測定した。定量限界値は、卵黄、卵白ともに、ピリメタミン0.03ppm、SDM0.01ppm、及びジフラゾン0.02ppmであった。

## 結果

### 1. 飼料摂取量及び産卵状態について

薬剤投与群と対照群の一日平均採餌量は、約100gであった。薬剤投与期間中と投与中止後の摂取量に有意差は、認められなかった。8羽の平均体重は、1.74kgであり、8羽のうち2羽の体重が、実験中約100～200g減少した。Table. 1に産卵状態を示した。各群における1日1羽当たりの平均産卵数は、対照群0.77、ピリメタミン投与群0.7、SDM投与群0.7、及びジフラゾン投与群で0.72であった。

1) 千葉県衛生研究所

2) 千葉県立農業大学校

(1988年9月30日受理)

Table 1. The Number of Eggs Laid on Each Group.

Section\Days	Medicated										Withdrawal												
	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12
Control	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	1	1	2	1	1	2	2	0	2	2	1	
Pyrimethamine	2	2	1	2	2	1	1	1	2	2	1	0	2	2	1	1	2	1	1	2	2	1	
SDM	2	1	2	1	2	1	2	1	1	1	2	1	2	0	2	2	0	2	2	1	2	1	
Difurazone	2	2	1	2	1	1	2	2	2	2	0	1	2	2	1	0	1	2	2	1	2	1	

2. 各薬剤の投与中、投与中止後の卵黄、卵白中の濃度について

1) ピリメタミン

ピリメタミンは、常用量の10倍濃度にあたる量、1日1mg量を10日間投与した。ピリメタミンの鶏卵への移行及び消失については、Figure. 1に示した。

卵黄中の薬剤濃度は、投与後9日目から平衡値0.8ppmに達し、投与中止後、10日目に完全に消失した。

卵白中の薬剤濃度については、投与後、4~6日目に減少し、7日目に最高値0.17ppmを記録した。9日目から、0.12ppmの平衡値に達し、完全に消失したのは、投与中止後5日目であった。

卵黄、卵白の薬剤濃度比は、7.2:1であった。また、経口投与量の1.9%の薬剤が、鶏卵に移行した。

生物学的半減期は、卵黄4.5日、卵白3.8日であった。

(Table. 3)

Table 2. Concentration of Drug in Albumen and Yolk on Medicated and Withdrawal

drug	Pyrimethamine		SDM		Difurazone	
	albumen	yolk	albumen	yolk	albumen	yolk
days medicated						
1	nd	0.02	6.0	0.46	nd	nd
2	0.10	0.06	13.0	1.75	nd	nd
3	0.14	0.31	15.9	2.03	nd	nd
4	0.09	0.39	31.4	6.62	nd	nd
5	0.13	0.51	7.4	4.75	nd	nd
6	0.10	0.61	5.5	2.36	nd	nd
7	0.17	0.88	14.0	4.99	nd	nd
8	0.15	0.90	12.4	6.21	nd	nd
9	0.12	0.79	10.7	*	nd	nd
10	0.12	0.84	9.6	4.87	nd	nd
days withdrawal						
1	0.10	0.77	4.6	3.72	—	—
2	—	—	1.0	1.93	nd	nd
3	0.06	0.75	0.1	2.06	nd	nd
4	0.06	0.77	—	—	nd	nd
5	nd	0.21	0.03	0.08	*	*
6	nd	0.09	0.01	0.04	—	—
7	nd	0.09	nd	—	*	*
8	nd	0.07	nd	0.03	*	*
9	nd	0.03	nd	nd	*	*
10	nd	nd	nd	nd	*	*
11	nd	nd	nd	nd	*	*
12	nd	nd	nd	nd	*	*

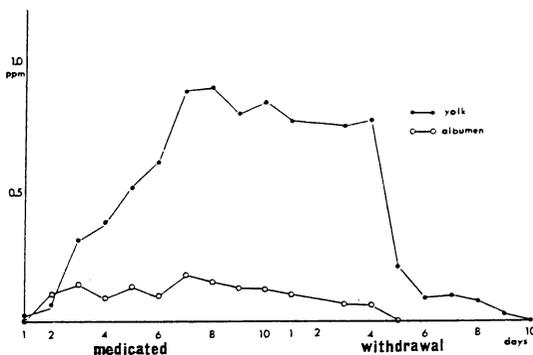


Fig. 1 Time course of pyrimethamine concentration in eggs.

2) スルファジメトキシシン

SDMは、疾病治療量に相当する1日100mgを、10日間投与した。SDMの鶏卵への移行及び消失については、Figure. 2に示した。

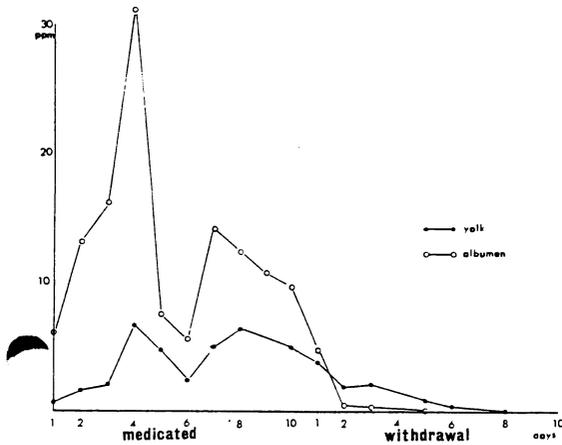


Fig. 2 Time course of SDM concentration in eggs.

卵黄中の薬剤濃度は、4日目に6.6ppmに達した後、5、6日目に減少し、次いで10日目に、4.9ppmになり、投与中止後、9日目に消失した。

卵白中の薬剤濃度は、4日目に、31.4ppmの最高値に達した後、5、6日目に減少し、次いで、10日目に平衡値9.6ppmになり、投与中止後、7日目に消失した。

卵黄、卵白の薬剤濃度比は、1:2であった。また経口投与量の0.43%の薬剤が、鶏卵に移行した。

生物学的半減期は、卵黄2.4日、卵白0.9日であった。(Table. 3)

Table 3. Biological Half Lives of Drugs in Eggs.

Drug	Sample	Co	Ke	Tr/2
Pyrimethamine	Albumen	1.20	-0.179	386
	Yolk	8.46	-0.154	450
SDM	Albumen	9.66	-0.735	0.94
	Yolk	4.87	-0.286	2.42

Co: drug concentration (ppm) of egg when the supply of drug is stopped.

Ke: constant indicating the speed of disappearance

Tr: biological half life (day)

3) ジフラゾン

ジフラゾンは、常用量にあたる1日20mgを10日間投与した。

卵黄、卵白ともに投与期間中及び中止後もジフラゾンは、検出されなかった。

考 察

今回、薬剤の卵への移行、及び残留傾向を明確に把握するため、ピリメタミンについては、常用量の10倍、SDMは、疾病治療用量に相当する多量投与実験を行った。本実験の投与量でピリメタミンは、鶏卵へ高濃度で移行した。現在のところ、本薬剤についての投与実験の報告がないことから、常用量を含めた実験を今後行う必要があると考えられる。一方、SDMは、100mg/日/羽投与で、投薬中止後9日間卵黄に残留した。この残留日数は、小野寺ら<sup>3)</sup>の200~300mg/日/羽投与の実験結果と一致した。このように、高濃度の場合、鶏卵、特に卵黄に残留する可能性が考えられる。しかしながら、鶏卵への移行率は、経口投与量の0.43%であり、ピリメタミンの1.9%に比べると、低値であった。小野寺ら<sup>3)</sup>によると疾病予防量の5mg/日/羽では、卵白、卵黄に移行が認められないという結果が得られており、また、スルファキノキサリン<sup>2)</sup>、スルファメラジン<sup>5)</sup>、及びSDM<sup>9)</sup>等サルファ剤の各臓器中の濃度は、血液、腎臓に高く、卵巣で低い値が得られている。今回は、高濃度実験であるため、卵黄に、かなり残留したが、低濃度のSDM投与では、鶏卵に移行する量は、少ないものと考えられる。本実験において、生物学的半減期が、卵黄2.4日、卵白0.9日とピリメタミンの卵黄4.5日、卵白3.8日に比べ、短いことも、低濃度のSDMが、鶏卵に残留する可能性は、少ないことを示唆している。ジフラゾンについては、薬剤供給量の都合上、常用量についてのみ検討したが、鶏卵への移行は、全く認められなかった。同じニトロフラン誘導体であるフラゾリドンについて、豚<sup>8)</sup>及び鶏<sup>9)</sup>に投与実験した報告がある。豚に常用量及びその10倍濃度のフラゾリドンを投与した結果、肝臓に移行が認められなかった<sup>9)</sup>。また、田中ら<sup>9)</sup>の実験では、常用量の1000倍近い800mg/日/羽のフラゾリドンを鶏に投与しても、投与中止直後の臓器から、薬剤が、検出されていない。このことから同じニトロフラン誘導体であるジフラゾンも臓器に蓄積し難いものと推測される。

他の報告によるとサルファ剤の卵白/卵黄濃度比について、SDMで2.8<sup>3)</sup>、スルファモノメトキシシン4.26<sup>3)</sup>、スルファメラジン3.97<sup>5)</sup>、スルファキノキサリン1.65<sup>2)</sup>の値

が得られている。本実験のSDMの濃度比2.0は、サルファ剤が、卵白に多く移行するというこれまでの事実を裏付けるものであった。卵白と卵黄のサルファ剤の濃度差の原因の一つとして、卵白と卵黄の生成過程の相違が考えられる。すなわち、卵白がほぼ一日という短期間で、血漿成分を主体にして形成されるのになら、肝臓由来の成分を主体とする卵黄の形成は、卵巣で行われ、約9日という長期間を要するためと考えられる。<sup>10),11)</sup>サルファ剤は、臓器中、特に、肝臓、卵巣に蓄積し難い薬剤であることが、知られており<sup>2),5)</sup>、これらの事実が、卵黄中の残留量を、低くしている理由の一つと考えられよう。また、サルファ剤は、一般に、アルカリ性で溶解性を増すことから、卵白(pH約8.0)、卵黄(pH約6.0)のpHの差<sup>10)</sup>による薬剤の溶解度の相違も一因をなしているとも考えられる。一方、ピリメタミンは、卵白/卵黄0.14の比率であった。先述したように、卵黄成分が、肝臓で作られ、血流を介して、卵に運ばれるのであれば<sup>10)</sup>、卵黄中の薬剤濃度は、その薬剤の肝臓における濃度、及び排泄の速さなどによって左右されると考えられる。山岡ら<sup>12)</sup>の豚にピリメタミンを経口投与した実験においても、臓器濃度分布は、肺に次いで、肝臓に多い結果が得られており、SDMに比べると、ピリメタミンは、肝臓由来の薬剤が、卵黄に残留する可能性が、大きいものと考えられる。ピリメタミンの卵黄における消失所要日数が、卵白のそれに比べ、長い現象もピリメタミンの卵黄の生物学的半減期が、4・5日と比較的長いことも、この薬剤が、肝臓に蓄積する傾向が、強いことを示唆しているものと考えられる。

ところで、今回のSDMの薬剤消失所要日数は、卵黄10日、卵白5日であった。これらの値は、著者らの約2倍量を投与した小野寺らの報告<sup>9)</sup>と、近似した値となった。この様に投与量と残留日数に、相関がみられなかった理由として、SDMの定量限界値の違いがあげられる。小野寺らの定量限界値は、1ppmであるが、著者らの方法による定量限界値は、0.01ppmであり、仮に定量限界値を1ppmに下げた場合、本実験の薬剤消失所要日数は、卵黄5日、卵白2日で、薬剤が消失することになり、納得できる。

ピリメタミン、及びSDM投与後、卵白において4～6日目に薬剤濃度の減少が見られた。しかし、この現象は、能勢ら<sup>2)</sup>小野寺ら<sup>9)</sup>の実験で、認められていない。特に小野寺の実験では、0.2%SDM濃度で飼料添加物として与えており、一日食餌量を110～150gと仮定すると、約220～230mg/日/羽のSDM投与量となり、本実験の1.1～1.5倍の多量のSDMを投与していたにもかかわらず、

この現象は、認められていない。この現象のほか、今回、鶏の食餌量は、実験中、変化がみられないにもかかわらず、8羽中2羽に体重の減少が、わずかながら認められた。これらの原因の一つに、薬剤を強制経口投与したため、鶏にストレスが負荷されたことが、考えられる。今後、薬剤添加飼料の自由摂食による方法により、投与量、鶏の臓器、血液等への移行について、併せて検討する必要があると考えられる。

また、今回、投与実験を行ったピリメタミン、SDMの薬剤については、薬剤の相乗効果を期待し、併用して投与される傾向がある<sup>1)</sup>。今後、その他の薬剤も含め、薬剤併用時における移行、残留傾向の変化についても、鶏の臓器、血液、及び鶏卵を用いて、薬剤単独使用時と比較しながら、検討する考えである。

## まとめ

ピリメタミン、SDM、及びジフラゾンそれぞれ、1mg/日/羽、20mg/日/羽の量で、鶏に10日間連続強制経口投与し、薬剤の鶏卵への移行実験を行った。

ピリメタミンは、投薬翌日から卵に移行し、投薬中止後、卵黄に9日、卵白に4日まで残留した。また顕著に、卵黄に薬剤が移行した。

SDMは、投薬翌日から卵に移行し、投薬中止後、卵黄に8日、卵白に6日まで残留した。また卵白へ薬剤が多く移行した。

ジフラゾンの卵への移行は、認められなかった。

おわりに、本実験を行うにあたって、貴重な御助言を戴いた佐々木順子研究員に、深謝いたします。

## 文献

- 1) 高島英伍(1981): 畜水産用薬物の現況と問題点, 衛生化学, 27, 127-143.
- 2) 能勢憲英, 星野庸二, 菊池好則, 正木宏幸, 堀江正一, 河内佐十(1982): 飼料添加物合成抗菌剤のニワトリ組織及び鶏卵中の残留と消失, 食衛誌, 23, 246-252.
- 3) 能勢憲英, 星野庸二, 菊池好則, 山田文子, 正木宏幸, 渡辺昭宣, 河内佐十(1981): クロピドールのニワトリ組織への残留と鶏卵への移行について, 食衛誌, 22, 22-29.
- 4) 吉田耕一郎, 川畑光政, 宮越伸治, 佐藤吉宏, 多田哲夫(1981): 合成抗菌剤クロピドールの残留に関する研究(第2報) プロイラーにおける体内分布,

- 蓄積および排泄について，衛生化学，27，237－243.
- 5) 小野寺威，井上進一，笠原 明，大島康夫(1970)：鶏におけるスルファジメトキシムの基礎的研究，Ⅲ，鶏卵への移行および生体内分布について，日獣誌，32，275－283.
- 6) 永田知子，佐伯政信(1988)：高速液体クロマトグラフィーによる鶏組織中に残留する17種の合成抗菌剤の同時分析法，食衛誌，29，13－20.
- 7) 日本薬剤師会編：動物用医薬品取扱い管理の手引，薬事日報社(1981)
- 8) 飼料研究報告(1979)：フラゾリドン添加飼料給与豚における筋肉，肝臓中の当該物質の残留調査，5，174－202.
- 9) 田中正志，米井脩治，渡辺和子，大川内真知子，山田由美子，榎原 亘(1975)：豚および鶏組織中フラゾリドンの微量分析法ならびに残留試験，日本畜産学会，
- 10) 田先威和夫，山田行雄，森田琢磨，田中克英：養鶏ハンドブック，養賢堂(1985)
- 11) 畜産大事典：養賢堂(1967)
- 12) 山岡良三，山本富史，小華和忠(1979)：豚に経口投与したピリメタミンの消長，動薬検年報，16，63－64.