

## Sodium Sulfamonomethoxine 藥浴之鰻體內吸收情形

李明仁\* · 郭光雄\*\*

Absorption of Sulfamonomethoxine by Eels in Medicated Bath

Min-Jin Lee\* and Guang-Hsiung Kou\*\*

### Abstract

Absorption and distribution of Sulfamonomethoxine were determined in eels bathed in Sodium Sulfamonomethoxine solutions. Factors affecting the absorption were examined.

The concentration of Sulfamonomethoxine was higher in the visceral organs than in blood, and the lowest in the muscles. The amount of Sulfamonomethoxine absorbed was increased 35%—51% when the temperature of the bath was elevated from 10°C to 35°C. There was a 11%—44% increase in absorption with the supplement of 1% NaCl to the medicated bath. Therapeutic concentrations of Sulfamonomethoxine in blood and tissues were maintained for more than four days after the fish were bathed in the concentration of 600 ppm at 25°C for three hours. Acetylation ratio of Sulfamonomethoxine in eels did not increase in proportion to the concentration of the drugs absorbed.

### 緒 言

本省水產養殖事業，特別是鰻魚，由於發展迅速，單位蓄養量年年增加，疾病的為害也日趨嚴重，損失頗鉅。為了控制及預防魚病，各種化學藥劑均被廣泛使用。而養殖業者使用藥物時，多半只依據藥商提供之資料或經驗，因此常常誤用藥物，甚至濫用藥物，造成抗藥性<sup>(1, 2)</sup>及藥物副作用之發生。水產藥品中，磺胺劑佔了很重要的地位，除了細菌性的感染症外，對於多種原蟲病也有治療的效果。本省養殖鰻界所使用的磺胺劑中又以 Sodium Sulfamonomethoxine 最常被養殖者採用，因而這種藥劑的正確使用也就成了吾人所關切的課題。

磺胺劑用於魚病的防治，但是到目前為止，有關之研究多限於經口投藥之實驗<sup>(7-20)</sup>，即磺胺劑混合於餌料中投給飼養之魚，探討魚之體內組織吸收濃度而已，對於魚體藥浴之研究資料則相當缺乏<sup>(20, 21)</sup>。可是每當魚罹病時，不管是寄生蟲、細菌或其他原因所引起的，病魚的食慾便大為減低，甚至不攝餌，此時以磺胺劑治療，除藥浴方法外，就是利用注射方法，但注射方法在操作上有種種困難，不切實際，藥浴方法在此種情況下便成為唯一切合實驗的方法。因此，藥浴時需採的藥劑濃度，藥浴時間，水溫及其他可以促進藥物吸收的因子，即成為實際工作時不可或缺的資料。另一方面，藥浴時，藥劑有效治療濃度之持久性，亦是吾人判斷該方法可行性之重要依據。本文即針對這二點，以鰻魚為材料，進行磺胺劑 Sodium Sulfamonomethoxine 藥浴，藥劑吸收及殘留情況之探討，俾使業者在用藥時，能有可靠而經濟的方法可循。

\* 東京大學農學部水產學科

(Department of Fishery, University of Tokyo, Tokyo, Japan.)

\*\* 國立臺灣大學動物系

(Department of Zoology, National Taiwan University, Taipei, Taiwan.)

## 材料與方法

### 一、鰻之藥浴

外觀健康的鰻魚購自養殖場，體重平均約為 100g。每 6 尾鰻為一組，以不同濃度之 Sodium Sulfamonomethoxine (SMM-Na) 之水溶液藥浴，其濃度分別為 100, 200, 300, 600 ppm。又、分添加 1% NaCl 及不添加兩種方式進行實驗。除 600 ppm 藥浴組進行 10°C 與 25°C 實驗外，各組均在 25°C 下進行。藥浴後，每隔 1, 3, 6, 12, 24, 48 小時分別取出 1 尾，測定組織中 SMM 之濃度，以決定鰻對 SMM-Na 吸收之情形。另取鰻 10 尾於 25°C 及 SMM-Na 600 ppm 下藥浴 48 小時後，取出置於流水式清水槽中，每隔 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 小時各取 1 尾，測定體內 SMM 之含量，以觀察藥物殘留之情形（每組實驗進行 10 次）。

### 二、血液及組織抽出液：

藥浴後之鰻魚於適當時間取出，以 2.5% Urethane 麻醉 10 分鐘，解剖後，從動脈球抽取全血 1 ml，以蒸餾水 7 ml 稀釋後，加入 15% Trichloroacetic acid (TCA) 2 ml，振盪混勻，離心 (10,000 rpm, 0°C) 30 分鐘，取其上清液測 SMM 之濃度。同時取出肝、脾、腎及背鳍基部肌肉，分別稱重並加水 5 至 20 倍，以均質機打碎，取打碎液 1 ml，以蒸餾水 7 ml 稀釋，再加入 2 ml 之 15% TCA，離心後，並以東洋 No. 2 試紙過濾上清抽出液，測 SMM 之濃度。

### 三、SMM 之定量分析：

SMM 之測定方法為 Modified Bratton & Marshall method<sup>22, 23)</sup> 的改良法。

1) SMM 總量之測定：取血液或組織抽出液 3 ml，先加入 0.35 ml 之 4N HCl，於 92°C-95°C 中水浴 30 分鐘，冷卻後加 4N HCl 0.35 ml 混勻，再加入 0.3 ml 之 0.1% Sodium Nitrite，放置 3 分鐘，加 0.5% Ammonium Sulfamate 0.3 ml，經 2 分鐘後，加入 0.1% 津田試驗液 0.3 ml，均勻混合後，在 5 至 30 分鐘內，測其在波長 550m $\mu$  之吸光度，並換算為磺胺劑之濃度（單位為 mg/dl）。

2) 游離型 SMM 之測定：除最初二個步驟 (0.35 ml 之 4N HCl 和 92°C-95°C 之熱水浴) 省略外，其餘步驟與上述測總量時相同。

3) 乙酰化比 (Acetylation ratio) 之計算：

$$\text{Acetylation ratio} = \frac{\text{組織中磺胺劑總量} - \text{組織中游離型濃度}}{\text{組織中磺胺劑總量}} \times 100\%$$

## 結 果

### 一、藥物之吸收：

由 Table 1 可以明顯看出各組織對各濃度藥浴之吸收，脾臟最高，肌肉最低，內臟高於血液，

Table 1. Concentrations of free type Sulfamonomethoxine (SMM) in eels at 25°C after 12 hrs bath.

| Conc. of SMM-Na (ppm) | Concentration of free type SMM, mg/dl |       |        |        |        |
|-----------------------|---------------------------------------|-------|--------|--------|--------|
|                       | Blood                                 | Liver | Spleen | Kidney | Muscle |
| 100                   | 3.66                                  | 4.56  | 6.59   | 6.18   | 2.05   |
| 200                   | 4.02                                  | 6.77  | 13.10  | 8.15   | 2.13   |
| 300                   | 4.79                                  | 13.03 | 20.76  | 12.32  | 2.79   |
| 600                   | 19.56                                 | 32.33 | 41.06  | 16.12  | 11.71  |

血液高於肌肉。內臟方面除脾臟外，在 100 及 200 ppm 下，腎臟高於肝臟，但在 300 及 600 ppm 下，則相反。各組織的吸收變化為一曲線，隨著時間的增長，進入魚體的藥量隨著增加 (Fig. 1)，但血液及組織中藥量達一濃度時，吸收即趨於緩和。若以藥浴時間相同，藥浴濃度不同看來，100, 200 和 300 ppm 藥浴，血液及組織之吸收量呈線性增加的趨勢，即血中及組織中藥劑濃度幾乎依一定的比例，隨著藥浴濃度增加而增大，600 ppm 下，其吸收量增加的幅度更加明顯 (Fig. 1)。

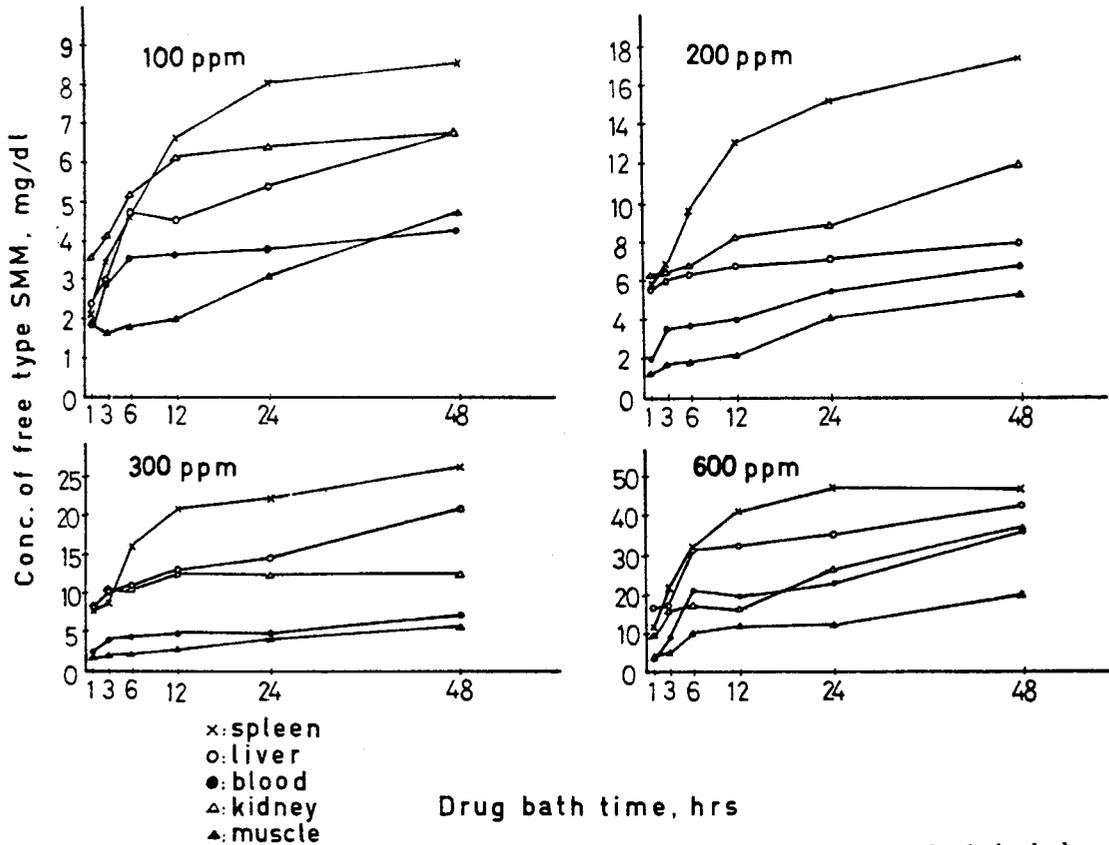


Fig. 1. Absorption of Sulfamonomethoxine (SMM) in blood and organs of eels bathed in different concentrations of Sodium Sulfamonomethoxine solutions at 25°C.

## 二、添加食鹽對藥物吸收的影響：

由 Table 2 可以看出，食鹽對藥物吸收的影響頗大，增加幅度在 10% 至 40% 之間，其中以 200 ppm 及 300 ppm 藥浴組的影響比較明顯。

Table 2. Increment of systemic Sodium Sulfamonomethoxine (SMM-Na) in eels by adding 1% NaCl to drug bath which lasted for 48 hrs at 25°C. These were mean value of 6 trials

| Conc. of SMM-Na in water bath (ppm) | Increment, % |       |        |        |        |
|-------------------------------------|--------------|-------|--------|--------|--------|
|                                     | Blood        | Liver | Spleen | Kidney | Muscle |
| 100                                 | 11.82        | 17.35 | 19.95  | 15.11  | 14.59  |
| 200                                 | 13.68        | 44.19 | 10.97  | 38.19  | 26.22  |
| 300                                 | 25.83        | 10.66 | 24.44  | 31.20  | 25.90  |
| 600                                 | 24.12        | 14.58 | 14.90  | 11.93  | 19.64  |

$$\text{Increment (\%)} = \frac{\text{Conc. of SMM-Na with NaCl} - \text{Conc. of SMM-Na without NaCl}}{\text{Conc. of SMM-Na with NaCl}}$$

### 三、水溫對藥物吸收的影響：

藥浴水溫對藥物吸收的影響，如 Fig. 2 所示，25°C 時各組織的吸收量比 10°C 時的吸收量高出許多，增幅平均為 21.83%—48.02%。當藥浴 48 小時後，10°C 下各組織濃度僅為 25°C 下之 34.25%—50.84%。其中肌肉受水溫變化的影響最大，肝臟最小。

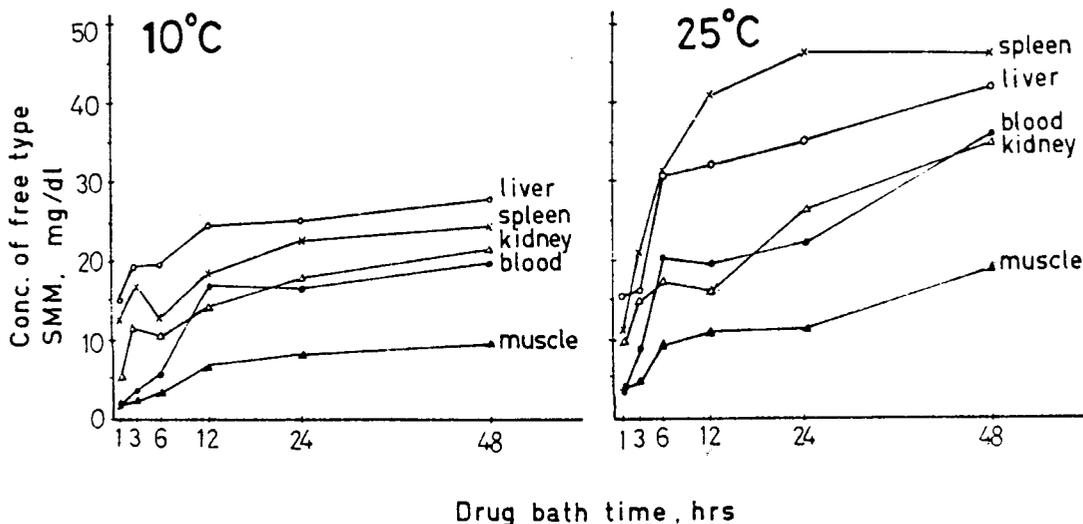


Fig. 2. The effects of temperature on the absorption of Sulfamonomethoxine (SMM) in eels treated with 600 ppm SMM-Na bath

### 四、SMM在各組織中之殘留：

25°C 600 ppm SMM-Na 藥浴 48 小時後，將魚移至清水，隔一段時間，取出鱘魚，測組織及血中之含藥濃度之結果如 Table 3 所示。除血液外，各臟器及肌肉之含藥量，在魚體移入清水後，仍繼續升高。至 6 小時後，才開始下降。至 48 小時時，藥物濃度均已降至 1 小時之 60% 左右。至 144 小時，各組織已將大部分藥物排除，殘存於脾臟與血液中之藥物均已降至 10% 以下。此時，殘存於各臟器之 SMM 之總量(包括游離型與乙醯化型)分別為：血液 3.99 mg/dl，肝臟 13.05 mg/dl、脾臟 6.28 mg/dl、腎臟 10.73 mg/dl 和肌肉 1.84 mg/dl。

Table 3. The depletion of Sulfamonomethoxine (SMM) by eels after 600 ppm drug bath for 48 hrs at 25°C

| Time after water bath (hrs) | Percentage of drug retention |                  |                  |                  |                  |
|-----------------------------|------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                             | Blood                        | Liver            | Spleen           | Kidney           | Muscle           |
| 1                           | 100.0<br>(33.83)*            | 100.0<br>(35.20) | 100.0<br>(39.72) | 100.0<br>(46.65) | 100.0<br>(18.60) |
| 3                           | 95.7                         | 125.6            | 120.2            | 109.7            | 101.7            |
| 6                           | 95.9                         | 136.4            | 107.3            | 112.2            | 84.8             |
| 12                          | 88.5                         | 69.3             | 96.0             | 113.7            | 78.9             |
| 24                          | 75.8                         | 80.6             | 83.2             | 106.0            | 62.9             |
| 48                          | 65.4                         | 62.2             | 67.0             | 69.4             | 57.1             |
| 72                          | 19.6                         | 56.3             | 55.3             | 40.2             | 49.9             |
| 96                          | 18.5                         | 43.5             | 29.7             | 19.1             | 33.5             |
| 120                         | 11.6                         | 28.1             | 11.3             | 16.6             | 19.2             |
| 144                         | 11.0                         | 26.5             | 8.6              | 10.3             | 18.3             |

\* The concentration of free type SMM. Unit: mg/dl

五、磺胺劑 SMM 之乙酰化：

各組織中 SMM 乙酰化比 (Acetylation ratio) 隨著藥浴濃度之增加而減少 (Table 4)。尤其以 600 ppm 藥浴時，乙酰化比值最低，磺胺劑幾乎均以游離狀態存在。

Table 4. Systemic acetylation ratio of Sulfamonomethoxine(SMM) in eels through drug bath for 12 hrs at 25°C

| Conc. of SMM-Na in water bath (ppm) | Acetylation ratio*, % |       |        |        |        |
|-------------------------------------|-----------------------|-------|--------|--------|--------|
|                                     | Blood                 | Liver | Spleen | Kidney | Muscle |
| 100                                 | 32.12                 | 25.30 | 11.13  | 20.26  | 41.87  |
| 200                                 | 27.21                 | 25.33 | 10.72  | 15.86  | 34.15  |
| 300                                 | 22.33                 | 28.74 | 9.94   | 17.12  | 33.76  |
| 600                                 | 7.65                  | 2.51  | 3.24   | 4.41   | 2.51   |

\* Acetylation ratio =  $\frac{\text{Total conc. of SMM-Na} - \text{Conc. of free type SMM-Na}}{\text{Total conc. of SMM-Na}}$

討 論

藥浴之藥劑濃度為 0-100 ppm 間，各組織之吸收率之增幅較 100-300 ppm 間者較大，而 300-600 ppm 間之吸收率增幅與 0-100 ppm 間者相近，此在血液及肌肉中較為明顯。由此結果可以推測鰻魚在外界 SMM-Na 300 ppm 以內，魚體本身有控制 SMM-Na 進入體內的能力，而外界之 SMM-Na 達 600 ppm 之時，魚體控制不住 SMM-Na 之進入魚體內。由上述的結果，可知 100-300 ppm 間藥劑吸收率幾乎無差異。因此進行鰻魚之 SMM-Na 之藥浴治療時，在效果上而言，100 ppm 與 300 ppm 藥浴是相同的，但在經濟上而言，則 100 ppm 比 300 ppm 藥浴要來得經濟。

水溫對藥劑之影響甚大，因為魚是變溫動物，溫度的升高或降低可直接影響到魚體本身代謝速率之增高或減低，間接地影響到對藥物的吸收，這個問題在經口投藥實驗明顯地被指證出。井上<sup>(20)</sup>以 yellowtail 二年魚，進行 Sulfamonomethoxine 經口投藥實驗時，水溫分為 25°C，20°C，15°C 三組，結果 15°C 組之血中濃度約為 25°C 組之一半。而本研究之藥浴實驗亦有此現象，10°C 組之血液及各組織中含藥的濃度為 25°C 組的 21.38%-48.02%。因此可以推論，不拘藥浴或經口投藥，魚對藥的吸收情況與本身代謝速率有密切的關係。

關於磺胺劑有效之治療濃度，傍士<sup>(5)</sup>指出血中有效濃度為 5 mg/dl，但 Snieszko<sup>(8)</sup>主張為 7 mg/dl，又，井上<sup>(20)</sup>提出組織中有效濃度為血中濃度之二分之一。由本實驗的結果可以看出在 25°C 600 ppm 藥浴，需 3 小時血中濃度才能達到 8.8 mg/dl，25°C 300 ppm 藥浴需 48 小時，才能達到 7.3 mg/dl，在更低的藥浴濃度時，血中濃度即不易達到有效的治療濃度。但若依井上所提出的理論，則藥浴時，各組織在低藥劑濃度下，短時間內即可達到有效治療濃度。此種差異可能因所使用之材料為虹鱖與鰻之不同的關係，有關此問題需進一步的究明。

井上<sup>(20)</sup>以虹鱖為對象進行 SMM-Na 之藥浴實驗，分海水藥浴及淡水藥浴兩組，結果顯示，海水藥浴時虹鱖各組織對 SMM-Na 之吸收約為淡水藥浴時之二倍，同時以 Sodium Sulfadimethoxine (SDM-Na) 分兩組藥浴亦有同樣明顯的差異。依本研究之結果，可觀察出鰻魚體內各組織的吸收值，在加 1% NaCl 時比不加 NaCl 時增加 10.66%-44.19%，換言之，鹽水藥浴可以促使魚體在較短的時間內即吸收了有效治療濃度的藥劑。因此在進行藥浴治療時，魚若屬於廣鹽性魚類，如鰻魚、鱒魚、香魚或烏魚等之藥浴治療時，應採用海水藥浴，或加食鹽以求魚對藥物吸收率之增加。應用 SMM-Na 藥浴時，可按照情況不同，而採取不同條件之藥浴，例如水溫與鹽度之狀況外，可以

採取低濃度藥劑做較長時間的藥浴或者高濃度藥劑做較短時間之藥浴，如井上<sup>(20)</sup>在進行香魚或虹鱖之幼魚的藥浴治療，即採高濃度，較短時間者（1% SMM-Na 10分鐘或20分鐘），但一般養魚池之用藥，宜採取低濃度較長時間，若是病情較嚴重，爲了爭取時效，則高濃度短時間，比較具有時效性。

藥劑殘留實驗的結果，指出鰻魚在25°C, 600 ppm時藥浴48小時移入清水中，到96小時（4天）還保持治療所需的濃度（血液爲6.28 mg/dl），因此一般魚池在連續使用本劑做防治時，應注意使用的濃度，以及連續使用藥的間隔時間之關係，以免藥劑超量進入體內，造成魚體藥物中毒。雖然本劑之毒性比其他的磺胺劑低<sup>(5)</sup>，但多量進入魚體內仍然會傷害魚體而造成意外的損失。至於藥浴濃度與連續使用之間隔的關係，有待將來做進一步研究的必要。又鰻魚被移入清水後，在6小時內，腎臟、肝臟、脾臟中之SMM量，呈增加的現象，在6小時後才顯出減少，不過血液及肌肉却無此現象，這可能是鰻魚被移入清水後，由於血液無SMM之進入，所以血液中藥的濃度開始下降，但存於血液中之SMM仍被繼續輸送到各組織，而被分離各組織之SMM量比由血液進入者爲低，所以組織中之SMM濃度才繼續增加，但經過6小時後，血液中之SMM濃度已降至某一程度，此時被分離至各組織之SMM量已大於血液進入的藥量，因此各組織之濃度才開始下降，至於肌肉一開始即下降，可能是一部份清水經由體表，進入體內而沖淡了藥量呈下降之趨勢。

磺胺劑之乙醯化（Acetylation）依藥浴濃度之增加而減低的事實，說明了SMM進入魚體內與體內蛋白質結合，發生乙醯化的速率是一定的。當進入魚體之藥劑連續增加時，乙醯化比（Acetylation ratio）即因游離型藥劑增加，乙醯化速率不變而漸漸降低。傍士<sup>(22)</sup>指出乙醯化之磺胺劑不具制菌作用，從實驗結果可以推測高濃度藥浴可在短時間達成有效治療濃度，減少被乙醯化的比率，這點在使用藥浴時亦應詳加考慮。

## 謝 辭

本研究得中國農村復興委員會之支持始得完成，又臺灣大學動物系系主任黃仲嘉教授，獸醫系副教授劉朝鑫先生之繕改，臺北市林大成貿易公司總經理李飛鶴先生之提供藥品及文獻，臺大魚病研究室同仁之鼓勵，得以順利完成，特此深致衷心之謝意。

## 參 考 文 獻

- 1) 青木宙、江草周三、渡邊力（1972）。水產養殖における藥劑耐性とR因子，日細誌，27，762—767。
- 2) 青木宙、渡邊力（1973）。ウナギの養殖池水および腸管より分離された藥劑耐性菌の研究，日水誌，39（2），121—130。
- 3) 窪田三朗、田中二良、原武史（1967）。魚類の細菌性疾病，4. 病害除，日水誌，34（3），353—362。
- 4) 窪田三朗、小島清一、石田昭夫（1970）。サルファ劑の副作用，魚病研究，4（2），98—101。
- 5) 傍士和彦（1971）。獸醫畜産家のためのサルファ劑の基礎知識，社團法人日本動物藥事協會シリーズ5。
- 6) 吉田文三、今井重之、井上進一（1966）。サルファ劑魚體內濃度に關する研究—I，サルファ劑水溶液中で金魚體內への吸收およびその毒性について，日水誌，32（7），573—578。
- 7) Gutsell, J. S., and S. F. Snieszko（1949）。Dorsage of Sulfamerazine in the Treatment of Furunculosis in Brook Trout (*Salvelinus fontinalis*). Trans. Am. Fish. Soc., 76, 82-96。

- 8) Snieszko, S. F., and S. B. Friddle (1949). Prophylaxis of Furunculosis in Brook Trout (*Salvelinus fontinalis*) by Oral Immunization and Sulfamerazine. *Prog. Fish-Cult.*, 11(3), 101-168.
- 9) Snieszko, S. F., and S. B. Friddle (1951). Tissue Levels of Various Sulfonamides in Trout. *Trans. Am. Fish. Soc.*, 80, 240-250.
- 10) Snieszko, S. F., and S. B. Friddle (1952). Further Studies on Factor Determining Tissue Levels an Sulfamerazine in Trout. *Trans. Am. Fish. Soc.*, 81, 101-110.
- 11) 保科利一、國峯一弊、高橋猛 (1957). ニジマスのビブリオ菌の被害防除に関する研究予報, 日水誌, 23(5), 241—244。
- 12) 保科利一 (1958). ニジマスにサルアジンを経口投與した時の組織内濃度について, 日水誌, 24(2)。
- 13) 保科利一 (1959). ウナギにサルファ剤を與えた時の組織内濃度について, 日水誌, 24(11), 881—884。
- 14) 保科利一 (1962). ウナギの鰭赤病に関する研究, 東京水産大學特別研究報告, 1—105。
- 15) 原武史、井上進一、今井重之、吉田文三 (1966). サルファ剤を連続投與した時のニジマス組織内濃度について, 魚病研究, 1 (1), 10—14。
- 16) 原武史、井上進一 (1967). スルファモノメトキシンをニジマス経口投與した時の組織内濃度の維持投藥量について, 魚病研究, 1 (2), 35—40。
- 17) 原武史、井上進一 (1967). 各種サルファ剤をニジマスに経口投與した時の組織内濃度について, 日水誌, 33 (7), 618—623。
- 18) 原武史、井上進一、齋藤實 (1967). サルファ剤のナトリウム鹽をニジマスに経口投與した時の組織内濃度について, 日水誌, 33 (7), 624—627。
- 19) 原武史、井上進一 (1969). スルファモノメトキシンをニジマスに経口投與した時の血液中の分布について, 魚病研究, 3 (2), 9—13。
- 20) 井上進一 (1971) (1972). 魚と藥, 養殖8(7)—8(13), 9(2)に連載。
- 21) 大上皓久 (1969). 海産稚アユのビブリオ病に對するスルファモノメトキシソ藥浴の效果。魚病研究, 3 (2), 9—13。
- 22) Bratton, A. C. and E. K. Marshall (1939). A New Coupling Component for Sulfanilamide Determination. *J. Biol. Chem.*, 128, 537-550.
- 23) 津田添介、松永勢實 (1942). I—(B-Diäthylamino-äthylamino)-Naphthalin に由るスルファミン其他芳香族第一級アミノ化合物の定量 (有機微量分析に関する知見, 第十一報), 藥學雜誌, 62, 362—364。