

漫談 Quinolone 類抗菌劑在點帶石斑體內 之藥物動力學研究

郭錦朱·許月娥

東港分所

編者註：本篇綜論，係依據 J.J. Guo and I.C. Liao (1994) J. Fish. Soc. Taiwan 21(3): 263-272; 郭錦朱與廖一久 (1996) 水產研究 4(2): 117-126; 郭錦朱與廖一久 (1996) 魚病研究專集 (十七): 39-47, 以及郭錦朱、許月娥與廖一久 (1997) 魚病研究專集 (十八): 71-78 等四篇論文內容撰寫而成，可提供相關研究者與養殖業者參考，因此，特請郭、許二位撥冗撰寫，謹此誌之。

一、前言

魚類不論在陸上魚塢或是海上箱網養殖中，一直是相當重要的養殖種類。為提高單位面積的生產量，增加產業的經營效益，集約式的養殖型態在臺灣已行之多年，現今的養殖產業是朝量產的企業化型態經營。然而，高密度的養殖，在池塘管理不善或水質不良的情況下，易對魚體造成緊迫，使魚體的防疫能力降低，間接地病原體有侵襲的機會，因此，做好魚病防治工作是攸關養殖成敗的關鍵之一。魚病之病原體以細菌、原蟲、病毒等為主，而且細菌的二度感染，常會造成病魚的大量死亡。淡水魚類之病原菌以 *Aeromonas*、*Pseudomonas* 和 *Vibrio* 等為主，海水魚類則以 *Vibrio* 最具致病力。所以，如何適時、適地、適量、適法的使用抗菌劑，在養殖工作上是非常重要的一環。另外，隨著民衆生活水準的提升，消費大眾對水產品品質的要求漸高，除了肉質要鮮美以外，藥物的殘留問題更深受重視，因此，制定適合本土養殖環境與適養種類之用藥與停藥期資訊，對於消費大眾健康的維護以及產業行銷的國際化是非常重要之課題。

Quinolone 類抗菌劑是水產養殖界最常使用的抗菌劑之一。其殺菌效果強，可迅速被魚體吸收，排除期短，生物可用率高，是相當優

良的抗菌劑。其抗菌機制在抑制細菌的 DNA-gyrase 之作用，使複製後之 DNA 雙股無法盤旋纏繞，而達殺菌之效果。為中廣效性之殺菌劑，尤其對格蘭氏陰性菌如 *Vibrio*、*Aeromonas* 等引起之細菌性疾病深具療效。而這類抗菌劑中，則以 Oxolinic acid 和 Flumequine 的應用最為頻繁。若從出廠年代與結構上來分類，Oxolinic acid 為第一代的 Quinolone 類衍生物；Flumequine 則屬第二代產物，即為 Fluoroquinolone 類衍生物。這二種藥物在鮫魚、虹鱔、鮭魚、吳郭魚、鰻魚、鯉魚、嘉鱾、鯽魚、比目魚等魚體內的吸收、分佈、排除期、生物可用率等研究，其報告已陸續被發表了 (Hustvedt & Salte, 1991; Hustvedt et al., 1991; Bjorklund et al., 1991, 1992; Ishida, 1992a, b)。然而，由於藥物動力學的研究是建立抗菌劑正確使用方法與劑量非常重要之工具，而這些參數深受藥物的攝取量、胃排空時間、腸道的蠕動、藥物的吸收、生物轉化及排除速度等因素的影響，因此，在不同水溫或養殖環境生活的魚類，其藥物動力學參數有顯著的差異性。有鑒於石斑魚類是臺灣最重要的高經濟養殖魚種之一，產量約佔海水養殖魚類總產量的5%，因此，為瞭解 Quinolone 類抗菌劑在石斑魚類各組織器官中的吸收、分佈與排除之變化情形，吾等 (Guo & Liao, 1994; 郭與廖，

1996a; 1996b; 郭等, 1997) 曾以點帶石斑 (*Epinephelus coioides*) 為投藥對象, 將 Oxolinic acid 和 Flumequine 以不同方式投藥, 進行一系列的藥物動力學研究, 已建立這二種藥物之藥物動力學參數、生物可用率、停藥期等資料, 對於抗菌劑之正確投藥方法以及適當管理辦法的即早制定可提供豐碩的資訊。今將這些報告綜述如下, 期能提供相關研究者以及養殖業者參考應用。

二、結果

(一) Oxolinic acid 之藥物動力學研究

旨在探討靜脈注射、連續口投與藥浴等不同給藥方式下, 點帶石斑對 Oxolinic acid 的吸收、分佈與排除之狀況, 目的在建立藥物動力學參數、生物可用率與其停藥期資料。結果顯示, 以 20 mg/kg 魚體重劑量之藥物對點帶石斑靜脈注射投藥, 藥物在魚體的吸收與分佈迅速, 血中最高藥物濃度可達 25.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 血液曲線下面積 (AUC) 為 174.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (表 1)。另以 40 mg/kg 魚體重之劑量對點帶石斑單次口投給藥, 藥物在血液中達最高峰的時間 (T_{\max}) 為 5.8 h, 血中最高藥物濃度 (C_{\max}) 為 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$,

表 1 以 20 mg/kg 魚體重劑量的 Oxolinic acid 對點帶石斑單次靜脈注射投藥之藥物動力學參數

藥物達最高濃度的時間, T_{\max} (h)	0.0
最高血中藥物濃度, C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	25.6
血液曲線下面積, AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	174.6
停藥期, T_{pre} (h)	162.0

表 2 以 40 mg/kg 魚體重劑量的 Oxolinic acid 對點帶石斑單次口投給藥之藥物動力學參數

藥物達最高濃度的時間, T_{\max} (h)	5.8
最高血中藥物濃度, C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1.5
排除常數, K_e (h^{-1})	0.046
排除半生期, $t_{1/2e}$ (h)	15.1
血液曲線下面積, AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	37.1
生物可用率, $F \times 100$ (%)	18.1

血液之曲線下面積為 37.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 生物可用率 (F) 為 18.1% (表 2); 藥物在各組織器官的吸收於投藥後 12 h 內達吸收高峰, 其中, 以腎臟的吸收量最高, 肝臟次之, 再者為血液, 最低者為肌肉。若以相同劑量連續口投 3 天, 則會發現藥物在魚體內會蓄積, 投藥初期其分佈情形與單次口投者相同, 且在第 3 天達穩定狀態, 藥物在血液、肌肉、肝臟與腎臟的上、下限間濃度依序各為 2.3~0.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2.3~1.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、2.3~1.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 及 4.0~2.1 $\mu\text{g}/\text{g}$, 藥物在各組織器官的蓄積量, 以腎臟最多, 肝臟、肌肉與血液間的含量則幾近相同, 其停藥期為 14 天 (表 3)。若以 10 ppm 之劑量藥浴投藥 1 天, 則藥物在魚體內的含量以藥浴 24 h 時最高, 為 0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 其生物可用率很低, 僅為 5.4% (表 4)。

(二) Flumequine 之藥物動力學研究

旨在探討靜脈注射、連續口投與藥浴等不同給藥方式下, 點帶石斑對 Flumequine 的吸收、分佈與排除之狀況, 目的在建立藥物動力學參數、生物可用率與其停藥期資料。實驗結果顯示, 以 20 mg/kg 魚體重劑量之藥物對點帶石斑靜脈注射投藥, 其血液之曲線下面積為 249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 血中最高藥物濃度達 42.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 分佈半生期 ($t_{1/2\alpha}$) 為 0.3 h, 排除半生期 ($t_{1/2\beta}$)

表 3 以 40 mg/kg 魚體重劑量的 Oxolinic acid 對點帶石斑連續口投給藥之藥物動力學參數

參數	血液	肌肉	肝臟	腎臟
藥物達穩定狀態之時間, $T_{\text{steady-state}}$ (day)	2.9	3.3	3.0	3.1
達穩定狀態之最低藥物濃度, $C_{\text{ss min}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	0.9	1.0	1.0	2.1
達穩定狀態之最高藥物濃度, $C_{\text{ss max}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	2.3	2.3	2.3	4.0
排除半生期, $t_{1/2e}$ (h)	17.4	19.5	18.3	18.4
停藥期, T_{pre} (day)	11.7	12.8	12.2	13.5

表 4 以 10 ppm 劑量的 Oxolinic acid 對點帶石斑進行 24 h 藥浴投藥之藥物動力學參數

藥物達最高濃度的時間, T_{\max} (h)	24
最高血中藥物濃度, C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0.3
排除常數, K_e (h^{-1})	0.2
排除半生期, $t_{1/2e}$ (h)	3.2
血液曲線下面積, AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	4.8
生物可用率, $F \times 100$ (%)	5.4

為 10.5 h (表 5)。另以 20 mg/kg 魚體重之劑量對點帶石斑單次口投給藥，魚體對藥物的吸收十分迅速，其在血液、肌肉、肝臟及腎臟達最高峰的時間依序各為 7.4、7.9、6.2 及 7.6 h，其最高峰濃度分別為 3.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、4.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ 及 5.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，投藥後的 6~9 h 為藥物吸收的高峰期，其中，以腎臟的吸收量最高，肝臟次之，再者為血液，最低者為肌肉 (表 6)。

若以相同劑量對點帶石斑連續口投給藥 4 天，則魚體對藥物的吸收，在第 2 天達穩定狀態，其平均血中藥物濃度 ($C_{ss\text{ ave}}$) 為 4.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，停藥期為 15 天 (表 7)。以劑量 20 ppm 對點帶石斑連續藥浴 3 天，結果魚體內藥物濃度，在連續藥浴 3 天後達最高，其最高峰濃度為 1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，停藥期為 6 天 (表 8)。至於，藥物經單次口投與藥浴方式投藥之血液曲線下面積各為 110 和 23 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ，其生物可用率分別為 44 和 9% (表 9)。

表 5 以 20 mg/kg 魚體重劑量的 Flumequine 對點帶石斑單次靜脈注射投藥之藥物動力學參數

藥物達最高濃度的時間, T_{max} (h)	0.0
最高血中藥物濃度, C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	42.3
分佈時期之半生期, $t_{1/2\alpha}$ (h)	0.3
排除時期之半生期, $t_{1/2\beta}$ (h)	10.5
總清除率, Cl_T ($\text{l}/\text{kg}\cdot\text{day}$)	2.01
中央室體積, V_c (l/kg)	0.5
達穩定狀態之分佈體積, V_{ss} (l/kg)	1.2
血液曲線下面積, AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	249.0

表 6 以 20 mg/kg 魚體重劑量的 Flumequine 對點帶石斑單次口投給藥之藥物動力學參數

參數	血液	肌肉	肝臟	腎臟
吸收常數, K_a (h^{-1})	0.25	0.21	0.35	0.22
排除常數, K_e (h^{-1})	0.09	0.10	0.09	0.09
最高藥物濃度, C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	3.70	3.50	4.30	5.90
藥物達最高濃度之時間, T_{max} (h)	7.40	7.90	6.20	7.60
吸收半生期, $t_{1/2a}$ (h)	2.83	3.34	1.96	3.12
排除半生期, $t_{1/2e}$ (h)	7.94	7.32	7.93	7.38
曲線下面積, AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ or g)	110.0	96.0	119.0	193.0

表 7 以 20 mg/kg 魚體重劑量的 Flumequine 對點帶石斑連續口投給藥之藥物動力學參數

參數	血液	肌肉	肝臟	腎臟
曲線下面積, AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ or g)	424.0	413.0	502.0	785.0
藥物濃度達穩定狀態之時間, T_{ss} (day)	2.0	2.0	2.0	2.0
藥物達穩定狀態之最高濃度, $C_{ss\text{ max}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	6.9	7.2	8.4	11.6
藥物達穩定狀態之最低濃度, $C_{ss\text{ min}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	2.0	2.0	2.1	3.1
藥物達穩定狀態之平均濃度, $C_{ss\text{ ave}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	4.6	4.6	5.0	7.3
排除常數, K_e (h^{-1})	0.025	0.027	0.023	0.028
排除半生期, $t_{1/2e}$ (h)	28.0	26.0	30.0	25.0
停藥期, T_{pre} (day)	12.0	13.0	15.0	14.0

表 8 以 20 ppm 劑量的 Flumequine 對點帶石斑進行 3 天的連續藥浴投藥之藥物動力學參數

參數	血液	肌肉	肝臟	腎臟
曲線下面積, AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ or g)	57.0	43.0	63.0	99.0
藥物達最高濃度的時間, T_{max} (h)	72.0	72.0	72.0	72.0
最高藥物濃度, C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	1.2	0.7	1.0	1.9
最低藥物濃度, C_{min} ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	0.4	0.4	0.6	1.0
排除常數, K_e (h^{-1})	0.049	0.061	0.061	0.054
排除半生期, $t_{1/2e}$ (h)	14.0	11.0	11.0	13.0
停藥期 (day)	6.0	5.0	5.0	6.0

表 9 以 20 ppm 劑量的 Flumequine 對點帶石斑進行不同方式投藥之血液曲線下面積與生物可用率

參數	靜脈注射	口投	藥浴
血液曲線下面積, AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	249	110	23
生物可用率, $F \times 100$ (%)	100	44	9

三、結論與建議

從上述的實驗結果可發現，Oxolinic acid 以 40 mg/kg 魚體重之劑量單次口投給藥時，其血液的最高濃度為 1.5 $\mu\text{g/ml}$ ，若以相同劑量連續口投給藥，則達平衡狀態下血液之上、下限間濃度為 2.3~0.9 $\mu\text{g/ml}$ 。這些結果與 Flumequine 以 20 mg/kg 魚體重之劑量單次口投給藥時，其在血液中達最高濃度為 3.7 $\mu\text{g/ml}$ ，以及在相同劑量下連續口投給藥，達平衡狀態下血液之上、下限間濃度為 6.9~2.0 $\mu\text{g/ml}$ ($C_{ss\text{ avg}}$ 為 4.6 $\mu\text{g/ml}$) 比較，Flumequine 在魚類體內的吸收、分佈皆比 Oxolinic acid 迅速且效果好，這從前者之生物可用率為 44% 遠高於後者的 18.1% 亦可得到佐證。另外，若比較投藥方式，則會發現口投給藥者之吸

收效果優於藥浴者，除了二種投藥方式間所能達到之最高血中藥物濃度有 4~5 倍的差異以外，其生物可用率亦相差 3~5 倍之多。因此，Oxolinic acid 與 Flumequine 都是較適合口投方式給藥的藥物。總之，Oxolinic acid 與 Flumequine 最佳的投藥方式是經由口投，而且所得之血中藥物濃度，皆比大多數之病原菌的最小抑制濃度 (MIC) 高 (Banes et al., 1992)，是適合口投給藥的優良抗菌劑。不過，為確保藥物的治療效果，以及避免抗藥菌的產生，抗菌劑在使用前，應該先確認致病菌之 MIC 值。此外，為使水產品的品質符合食品的衛生檢定標準，病魚經藥物治療後，需確實遵守停藥期之規定，以維護消費大眾的健康。