

アモキシシリンのブリに対する安全性

著者	中内 良介, 宮崎 照雄
雑誌名	魚病研究
巻	23
号	4
ページ	251-255
発行年	1988-12-01
その他のタイトル	Toxicity of Amoxicillin to Yellowtail
URL	http://hdl.handle.net/10076/2450

アモキシシリンのブリに対する安全性*¹

中内良介*²・宮崎照雄*³

(1988年6月1日受付)

Toxicity of Amoxicillin to Yellowtail

Ryosuke NAKAUCHI*² and Teruo MIYAZAKI*³

* Animal Health Products Division, Eisai Co., Ltd.

Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

*³ Faculty of Bioresources, Mie University

Edobashi, Tsu, Mie, Japan

(Received June 1, 1988)

Amoxicillin (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-(-)-2-Amino-2-(*p*-hydroxyphenyl) acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo 3.2.0 heptane-2-carboxylic acid trihydrate) is a penicillin class antibiotic and efficacious against *Pasteurella piscicida* infection of cultured yellowtail (*Seriola quinqueradiata*). This study was carried out to investigate toxicity of amoxicillin at doses of 80 mg/kg B.W. and 400 mg/kg B.W. for 10 days administration in young yellowtail (about 100 g body weight). The toxicity was evaluated by appetite, abnormal movement, growth, external and internal views, hematology and histopathology. The fish administered at a dose of 400 mg/kg B.W. showed no abnormality of appetite, movement, external and internal views and hematology excepting increased erythrophagocytosis of splenic macrophages. Results obtained in this study indicated that doses under 400 mg/kg B.W. of amoxicillin was safe for young yellowtail.

アモキシシリンはペニシリン誘導体の1薬剤であり、広範囲な抗菌活性を示す。その化学構造はアンピシリンに類似するが、哺乳動物ではアンピシリンよりも腸管からの吸収が良好である(中沢ら, 1973; 佐藤ら, 1973; 村上ら, 1973)。また、アモキシシリンは養殖ブリ稚魚においても吸収が良好であり*⁴、ブリ稚魚の間に流行する細菌性類結節症の治療にも有効である*⁵。本研究では、ブリ稚魚に対する本剤の安全性を調査する目的で、自由摂餌による投薬実験を行い、摂餌、行動異常、外見、血液性状および病理組織像について検討した。

材料および方法

供試魚: 1986年6月に熊野灘沖で採捕されたブリ稚魚 (*Seriola quinqueradiata*) を三重県尾鷲市内の養殖場

に設置した一辺5mの立方網生簀に収容し、8月の実験開始時まで半凍結マイワシミンチ肉を与えて馴致飼育した。実験開始時点での供試魚の平均体重は106gであり、実験に際して1区あたり200尾を一辺3mの立方網生簀に収容した。

投薬: 供試薬剤はアモキシシリンの10%製剤を用い、投薬量は体重kgあたり80mgおよび400mg力価の10日間投薬とした。投薬に際し、供試魚の総体重の10%量の半凍結マイワシミンチ肉に所定量の薬剤、飼料の0.5%量の総合ビタミン剤(エーザイ)および0.3%量の展着剤(明治製菓)を均一に混合し、1日1回自由摂餌で10日間連続投薬した。無投薬対照区には、半凍結マイワシミンチ肉に対して飼料の0.5%量の総合ビタミン剤(エーザイ)および0.3%量の展着剤(明治製菓)を均一に混合して投与した。また、10日間の投薬終了の翌日のサンプリング日以後5日間は薬剤を含まない飼料を投与して回復実験を行った。実験期間は1986年8月1日から8月16日で、その間の水温は29~30°Cであった。

採材: 投薬前対照区は供試魚を選別した魚群から10尾を採取した。無投薬対照区では10日間の飼料投与終

*¹ 本研究の一部は1987年4月の日本魚病学会春期大会において発表した。

*² エーザイ株式会社動薬事業部

*³ 三重大学生物資源学部

*⁴ 塚原ら(未発表)

*⁵ 中内ら(未発表)

了後第1日目に、投薬区では10日間の投薬終了後第1日目にそれぞれ10尾ずつ採取した。また、その後5日間の回復実験終了後の翌日に各区からそれぞれ10尾を採取した。供試魚は、外見所見および剖検所見観察後、心臓の動脈球よりヘパリン処理した真空採血管にて採血し、体重と体長の測定後、心臓、鰓、肝臓、腎臓、脾臓、胃、腸、幽門垂、体側筋を10%ホルマリン水にて固定した。採取した血液については、総赤血球数(血球算定器:クレイ・アダムス社)、ヘモグロビン量(アキュスタットシステム:クレイ・アダムス社)およびヘマトクリット値(毛細管法:3000回転30分)を測定した。また、血液性状の値から平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度および平均赤血球容積を求めた。固定組織標本は、常法に従って4~5 μ のパラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色(H-E染色)、PAS反応およびベルリン青染色を施して検鏡した。

結 果

外見・剖検所見

無投薬対照区(以下、無投薬区と略す)では投薬期間中に摂餌活動や体色などの外見所見に異常はなかった。2回のサンプリング時点で、剖検所見にも異常はなく成長

状況は良好であった。

アモキシシリンを体重 kg あたり 80 mg 力価投薬区(以下、80 mg 区と略す)では、10日間の投薬期間中および回復実験中ともに摂餌は良好で、規定量の飼料を短時間で摂食し、摂餌後も活発に回遊していた。体色などの外見所見にも異常は認められなかった。投薬終了後および回復実験終了後のサンプリング時点で、剖検所見に異常はなく成長状況も良好で特に問題はなかった。

アモキシシリンを体重 kg あたり 400 mg 力価投薬区(以下、400 mg 区と略す)では、10日間の投薬5~6日目にやや食欲が低下して規定量の摂食に時間を要するようになり、行動も緩慢化した。しかし、体色などに異常は認められなかった。食欲の低下および緩慢な行動は無投薬飼料を投与した回復実験の第3日目まで続いたが、その後良好な状態に戻った。投薬終了後および回復実験後の魚の剖検所見には異常はなかった。供試魚の成長状況は Table 1 に示した。

血液性状

各区の採血時点において、採血した血液に溶血は認められなかった。無投薬区では、血液性状に投薬前対照区の値と比較して変化は認められなかった。

80 mg 区では、投薬終了後の時点で投薬前の対照区お

Table 1. Hematological findings in yellowtail orally administered amoxicillin for 10 days

Item	Group							
	Initial Cont.	1 day after dosing			6 days after dosing			
		Cont.	80 mg	400 mg	Cont.	80 mg	400 mg	
Number of fish	10	9	9	9	9	10	10	
Body weight (g)	106 ±5	127 ±13	126 ±12	130 ±14	138 ±24	137 ±15	143 ±14	
Body length (mm)	182 ±6	199 ±9	199 ±11	199 ±9	196 ±11	196 ±7	200 ±6	
R.B.C. (10 ⁴ cell/ μ l)	323 ±20	356 ±24	350 ±28	345 ±24	348 ±22	362 ±17	339 ±17	
Hemoglobin (g/dl)	9.8 ±1.0	9.7 ±0.8	10.6* ±0.9	9.4 ±1.0	10.5 ±1.3	10.9 ±0.7	11.2 ±0.7	
Hematocrit (%)	53.4 ±4.1	55.8 ±3.2	53.9 ±4.6	51.5* ±4.0	52.6 ±3.8	49.2* ±2.0	49.8 ±2.1	
M.C.H. (10 ⁻⁹ mg)	30.2 ±1.8	27.3 ±1.9	30.3* ±2.0	27.5 ±3.2	30.3 ±2.5	30.1 ±2.8	33.0* ±2.3	
M.C.V. (μ ³)	166 ±14	157 ±12	154 ±10	150 ±11	151 ±7	136* ±7	147 ±6	
M.C.H.C. (%)	18.3 ±1.6	17.4 ±0.9	19.7* ±0.8	18.4 ±1.5	20.0 ±1.6	22.1* ±1.8	22.4* ±1.4	

Mean±S.D. * Significantly different from control ($p \leq 0.05$).

R.B.C.: Red blood cell count. M.C.H.: Mean corpuscular hemoglobin. M.C.V.: Mean corpuscular volume. M.C.H.C.: Mean corpuscular hemoglobin concentration.

よび無投薬区と比較して異常値は認められなかった。回復実験終了後では赤血球が有意に小球化していたが、貧血は認められなかった。

400 mg 投薬区では、投薬終了後および、回復実験終了後のサンプリング時点で、無投薬区と比較して赤血球がわずかに小球化していたが有為差は認められなかった。供試魚の血液性状は Table 1 にまとめた。

病理組織学的所見

投薬前対照区、投薬終了後の無投薬区および回復実験終了後の無投薬区ともに肝実質細胞の貯蔵脂肪は一部の個体でやや顕著であったが総じて少量であり、いずれの症例でも肝細胞の退行性病変は認められなかった。脾髄ではマクロファージセンターの小塊が散見され、そこにはメラニンを主体にごく微量のセロイドが沈着していた。一部の症例で脾髄のマクロファージに軽微な血鉄素の沈着が見られた。腎臓の糸球体および尿管には特に異常は認められなかったが、造血組織にはメラニンが沈着したマクロファージセンターの小塊が散見された。胃、腸、幽門垂、心臓、鰓および体側筋組織には異常像は認められなかった。

80 mg 投薬区では、投薬終了後肝実質細胞の貯蔵脂肪は軽微から少量であったが、退行性病変は認められなかった。腎臓の実質、造血組織および脾髄のマクロファージセンターには無投薬区と比べて特に異常像は観察されなかった。胃、腸、幽門垂、心臓、鰓および体側筋組織にも異常像は認められなかった。回復実験終了後では、肝実質細胞の貯蔵脂肪は少量である例が多いが、一部の個体でやや顕著になっていた。一部の症例の脾臓では、無投薬区の症例と比較して脾臓マクロファージの軽微な増生が起り、それらの多くは赤血球貪食像と血鉄素沈着を示していた。腎臓の実質および造血組織、胃、腸、幽門垂、心臓、鰓および体側筋組織には、無投薬区と比較して特に異常像は観察されなかった。

400 mg 投薬区では、投薬終了後の症例では、肝実質細胞の貯蔵脂肪は少量であり、脾髄に赤血球貪食像と血鉄素の沈着を示すマクロファージの増生が見られた。一部の症例の腎臓には尿管上皮の硝子滴変性が見られたが、その他には特に病変は観察されなかった。胃、腸、幽門垂、心臓、鰓および体側筋組織には、特に異常は認められなかった。回復実験後では、無投薬区と比較して肝実質細胞の脂肪量が多い傾向が認められた。また、脾臓の脾髄に赤血球貪食像と血鉄素沈着を示すマクロファージの増生が見られ、マクロファージセンターにも血鉄素沈着が認められたが、実質細胞に異常は認められな

かった。腎臓の実質および造血組織、胃、腸、幽門垂、心臓、鰓および体側筋組織には特に異常は観察されなかった。

考 察

本実験では、供試魚を稚魚期より小型網生簀で飼育し、小型網生簀での飼育に順応した魚を用いたため、一辺 3 m の網生簀に 200 尾の供試魚を収容した時点から摂餌は良好で活発な回遊行動を示した。投薬実験の結果、400 mg 区で摂餌低下が起こったが、この変化はアモキシシリンの飼料中濃度の上昇が飼料に対する嗜好性を低下させたものと考えられた。しかし、400 mg 区の供試魚は規定量の薬剤混合飼料を摂取しており、成長に影響はなかった。血液性状では、80 mg および 400 mg 投薬区ともに 10 日間の投薬終了後、無投薬区に比べてごく小さな変動は認められたものの顕著な変化はなく、この結果から、アモキシシリンは体重 kg あたり 80 mg または 400 mg 力価を 10 日間投与してもブリ稚魚の成長や血液性状に異常を起すことはないと考えられた。

病理組織学的観察の結果、無投薬区およびアモキシシリン投薬区ともに肝実質細胞中に貯蔵脂肪が観察されたが、養殖ブリではそこにある程度の脂肪が貯蔵されており(江草ら, 1979; 宮崎, 1980)、本実験の供試魚で観察された脂肪貯蔵量は生理状態であると判断された。400 mg 区の供試魚の脾臓で、増生したマクロファージによる赤血球貪食像と血鉄素沈着が観察された。 β ラクタム系抗生物質は赤血球の細胞膜に吸着し赤血球に障害を与えることが知られており(山口, 1984)、また脾細胞の増生は、アモキシシリンを大量投与したマウスやラットで観察されていることから(宮崎ら, 1973a)、本実験のブリ稚魚で見られた脾臓マクロファージの増生と赤血球の貪食は高濃度に投与されたアモキシシリンの影響であろうと考えられた。さらに、血鉄素の沈着は貪食された赤血球由来と考えられた。しかし、脾臓マクロファージの赤血球貪食像が比較的顕著な個体においても溶血傾向や貧血が観察されなかったことから、赤血球貪食は血液性状に変化を及ぼさない程度の生理的には軽度な影響であると考えられた。

アモキシシリンは、人体用医薬品としての研究段階で哺乳動物に対する安全性が高いと報告されており(宮崎ら, 1973a, 1973b, 1973c)、本実験によって魚類であるブリに対しても安全性の高い薬剤であることが確認された。

文 献

- 江草周三・窪田三朗・宮崎照雄 (1979): 「魚の病理組織学, 江草周三・窪田三朗・宮崎照雄著, 東京大学出版会, 東京」3-24.
- 佐藤 清・福井正憲・荒木義孝・高橋正博・田村繁昭・高平汎志 (1973): Amoxycillin にかんする細菌学的検討および生体内動態について. *Chemotherapy*, **21**, 1383-1390.
- 中沢昭三・北中英良・大槻雅子・福井正憲 (1973): 合成ペニシリン Amoxycillin にかんする細菌学的研究. *Chemotherapy*, **21**, 1375-1382.
- 宮崎英治・小山 薫・原 卓司・白水完治・大黒友路・清水源昭 (1973a): BRL 2333 の安全性に関する研究 (第II報). 亜急性毒性試験. 基礎と臨床, **7**, 70-97.

- 宮崎英治・小山 薫・原 卓司・白水完治・大黒友路・清水源昭 (1973b): BRL 2333 の安全性に関する研究 (第III報). 慢性毒性試験. 基礎と臨床, **7**, 98-136.
- 宮崎英治・今村 敏・大黒友路・清水源昭 (1973c): BRL 2333 の安全性に関する研究 (第IV報). 催奇性試験. 基礎と臨床, **7**, 137-153.
- 宮崎照雄 (1980): 魚類の細菌感染症の病理組織学的研究. 三重大水産研報, **7**, 36-149.
- 村上武雄・横田好子・河野洋子・西田 実・五島瑳智子・桑原章吾 (1973): Amoxycillin の経口投与時における吸収排泄および代謝について. *Chemotherapy*, **21**, 1399-1408.
- 山口英世 (1984): 「今日の抗生物質, 山口英世著, 南山堂, 東京」263-264.

Explanation of Figures

- Fig. 1.** Liver of fish administered amoxicillin 400 mg/kg B.W. for 10 days. Most hepatic cells included a considerable amount of fat and displayed no distinct change. H-E stain, $\times 320$.
- Fig. 2.** Kidney of fish administered amoxicillin 400 mg/kg B.W. for 10 days. Hyaline droplet degeneration slightly occurred in renal tubular epithelia (arrow). H-E stain, $\times 320$.
- Fig. 3.** Spleen of fish administered amoxicillin 400 mg/kg B.W. for 10 days. Many splenic macrophages phagocytosed erythrocytes. Arrow-pointed cells represented erythrocyte-laden macrophages. PAS reaction, $\times 320$.
- Fig. 4.** Stomach of fish administered amoxicillin 400 mg/kg B.W. for 10 days. The mucous epithelium and the underlying gland cells showed no distinct change. PAS reaction, $\times 160$.
- Fig. 5.** Intestine of fish administered amoxicillin 400 mg/kg B.W. for 10 days. There are no obvious changes. H-E stain, $\times 100$.

