

スピラマイシンに対する魚病療法的研究—II
ブリの連鎖球菌症に対する野外治療効果

窪田三朗・宮崎照雄

Studies on Therapy of Fish Diseases with Spiramycin— II
Its Clinical Studies against *Streptococcus* sp. Infection
in Cultured Yellowtail (*Seriola quinqueradiata*)

Saburoh S. KUBOTA and Teruo MIYAZAKI

Reprinted from
Bulletin of the Faculty of Fisheries, Mie University
No. 7, October 1, 1980

スピラマイシンに対する魚病療法的研究—II ブリの連鎖球菌症に対する野外治療効果

窪田三朗・宮崎照雄

Studies on Therapy of Fish Diseases with Spiramycin—II Its Clinical Studies against *Streptococcus* sp. Infection in Cultured Yellowtail (*Seriola quinqueradiata*)

Saburoh S. KUBOTA and Teruo MIYAZAKI

Therapeutic effect of spiramycin embonate (SpE) was examined against *Streptococcus* sp. infection in yellowtail cultured in the coast. SpE was mixed in fish mince and consecutively administered with free feeding for 10 days at the rate of 25, 30, 35 and 40 mg/kg/day. The fish responded to SpE with reduction in mortality and were found to be remarkably cured of the disease during medication.

Based on the therapeutic results it was determined that SpE was remarkably effective on the treatment of *Streptococcus* sp. infection in cultured yellowtail.

スピラマイシンのブリ体内における吸収、分布、残留性および安全性については第I報で示したように、本剤は吸収が良く、組織移行性に優れ、体内に比較的長期間残留し、その安全性も高いことが特徴である。ブリの連鎖球菌症は化膿性炎に始まり、慢性化して肉芽腫を形成するという特徴があり(宮崎1980)、現在水産用医薬品による治療は極めて難しい。筆者らはスピラマイシン・エンボネート塩を用いて、ブリの連鎖球菌症の野外治療実験を行った結果、極めて優れた効果が認められた。以下その治療成績について報告する。

材料および方法

供試薬剤はスピラマイシン・エンボネート塩(以下SpE)の原末(798g力価/kg含有)と5%製剤(50mg力価/g含有)およびフリーベース(SpF)の原末(798g力価/kg含有)である。

投薬は所定濃度の薬剤を投餌量の1%量の総合ビタミン剤で希釈し、マイワシまたはマサバにミソチ混合し、1日1回自由摂餌により行なった。実験に先立って疾病発生小割から病魚を採取し、外見的・解剖的観察と細菌の分離結果から連鎖球菌症の発生を確認した。病死魚の観察と計数は治

療開始の8～9日前から行ない、投薬期間中および投薬終了後9～17日目まで続けた。斃死魚の算定には死んで浮いた個体のほか、瀕死状態で容易に採捕できた個体も含めた。実験期間中、適時病死魚をとりあげ、外見的・解剖学的に連鎖球菌症罹病魚であることも確認した。必要に応じて病魚から細菌を分離するとともに、病魚を10%ホルマリン水で固定し、常法に従って組織学的検討も加えた。また分離菌株についてSpEに対する感受性も検討した。

実験1： SpEとSpFの原末を用い、それぞれ体重1kg当り25mg力価（以下mg/kg BW）の投薬量で6日間連続投与することにより、両者の比較治療実験を行った。投薬魚群は当才魚で、各薬剤につき1投薬区と1対照区を設定した。場所は三重県のSG浦で、1977年10～11月（水温19～24°C）にかけて行った（Table 1）。

実験2： 1978年9～10月（水温23～27°C）にかけて、三重県OG浦で産業規模的な治療実験を行った。供試薬はSpEの5%製剤で、投薬魚群は当才魚であった。治療には 1) SpE40mg/kgBWの10日間連続投与を10小割、2) 40mg/kg BWの2日間および30mg/kg BWの11日間連続投与を11小割で行い、3) 無投薬の対照区を5小割設定した（Table 2）。

実験3： 1978年9～10月（水温21～27°C）にかけて、三重県HZ浦で産業規模の治療実験を行った。供試薬はSpEの5%製剤で、投薬魚群は当才魚であった。治療はSpE25, 30, 35, 40mg/kg BWの10日間連続投与とし、それぞれ4, 5, 2, 14小割を設定し、また無投薬の対照区を6小割設定した（Table 2）。投薬区のうち高濃度投薬区には斃死魚数の多い小割をあてた。

実験4： 1978年9～10月（水温23～25°C）にかけて、三重県NK浦において、SpE5%製剤を用い、当才魚の治療実験を行った。治療はSpE40mg/kg BWの10日間連続投与で行ない、12小割をあてた。また無投薬対照区は1小割とした（Table 3）。NK浦および実験5のKN浦では、供試魚は投餌量を抑えて飼育されていた平均体重の小さい小型魚であった。

実験5： 1978年9～10月（水温23～25°C）にかけて、三重県KN浦において、SpE5%製剤を用い、当才魚の治療実験を行った。投薬はSpE40mg/kg BWを13日間で10回となるように休業日を設けて断続的に行った。投薬区に10小割、無投薬対照区に7小割を設定した（Table 3）。

Table 1. Therapeutic effect of Spiramycin embonate (SpE) and free base (SpF) against *Streptococcus* sp. infection in cultured yellowtail.

| Group and doses | Number of fish | Number of cage | Body weight mean (g) | Cumulative number of dead fish/days | | | |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------|
| | | | | Pre-medication period* | During medication period | After medication period | |
| SpE 25mg/kg/day for 6 days | Control | 4000 | 1 | 590 | 46 (115.0**)/4 | 41 (102.5**)/5 | 55(137.5**)/11 |
| | | 5000 | 1 | 600 | 56 (112.0)/4 | 21 (42.0)/5 | 26(52.0)/11 |
| SpF 25mg/kg/day for 6 days | Control | 6000 | 1 | 530 | 56 (93.3)/4 | 74 (123.3)/5 | 114(190.0)/11 |
| | | 9000 | 1 | 440 | 63 (70.0)/4 | 55 (61.1)/5 | 58(64.4)/11 |

SG-ura, October–November 1977, Water temp.: 19–24°C

Administration: once a day with free feeding

*: Because the dead fish did not feed on the drug-containing food on the initial day of dosing, the day is included in the pre-medication period.

** : Number of dead fish/10000

Table 2. Therapeutic effect of Spiramycin embonate against *Streptococcus* sp. infection in cultured yellowtail.

| | Group and doses | Number of fish | Number of cage | Body weight mean (g) | Cumulative number of dead fish/days | | |
|------------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | | | | | Pre-medication period* | During medication period | After medication period |
| OG- ura | Control | 60000 | 5 | 400 | 301(50.2**)/7 | 416(69.3**)/11 | 300(50.0**)/10 |
| | 40mg/kg/day for 10 days | 37700 | 3 | 400 | 218(57.8)/7 | 93(24.7)/9 | 130(34.5)/12 |
| | 40mg/kg/day for 10 days | 91000 | 7 | 400 | 490(53.9)/7 | 515(56.6)/9 | 196(21.5)/12 |
| | 40mg-2 days 30mg-11 days | 140000 | 11 | 400 | 1433(102.4)/7 | 1303(93.1)/12 | 265(18.9)/9 |
| HZ- ura | Control | 44400 | 6 | 560 | 1826(411.3)/10 | 1733(390.3)/9 | 222(50.0)/2 |
| | 25mg/kg/day for 10 days | 28500 | 4 | 580 | 633(222.1)/10 | 194(68.1)/9 | 23(8.2)/17 |
| | 30mg/kg/day for 10 days | 37400 | 5 | 580 | 1683(450.0)/10 | 299(80.0)/9 | 105(28.1)/17 |
| | 35mg/kg/day for 10 days | 14500 | 2 | 620 | 367(253.1)/10 | 152(104.8)/9 | 50(34.5)/17 |
| | 40mg/kg/day for 10 days | 111800 | 14 | 520 | 4834(432.4)/10 | 2931(262.2)/9 | 331(29.6)/17 |

OG-ura, September-October 1978, Water temp. :23-27°C

HZ-ura, September-October 1978, Water temp. :21-27°C

Administration: once a day with free feeding

*: Because the dead fish did not feed on the drug-containing food on the initial day of dosing, the day is included in the pre-medication period.

**: Number of dead fish/10000

Table 3. Therapeutic effect of Spiramycin embonate against *Streptococcus* sp. infection in cultured yellowtail.

| | Group and doses | Number of fish | Number of cage | Body weight mean (g) | Cumulative number of dead fish/days | | |
|------------|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | | | | | Pre-medication period* | During medication period | After medication period |
| NK- ura | Control | 6000 | 1 | 300 | | | 629(377.4**)/17 |
| | 40mg/kg/day for 10 days | 63000 | 7 | 350 | 212(33.7)/1 | 1364(216.5)/9 | 550(87.3)/17 |
| | 40mg/kg/day for 10 days | 59100 | 5 | 370 | 128(31.7)/1 | 484(82.0)/9 | 2514(245.4)/17 |
| KN- ura | Control | 35000 | 7 | 300 | 1512(432.0)/8 | 1593(455.1)/12 | 1070(305.7)/11 |
| | 40mg/kg/day 10 times for 13 days*** | 47000 | 10 | 250 | 2576(548.1)/8 | 1617(344.0)/12 | 479(101.9)/11 |

NK-ura, September-October 1978, Water temp. :23-25°C

KN-ura, September-October 1978, Water temp. :23-25°C

Administration: once a day with free feeding

*: Because the dead fish did not feed on the drug-containing food on the initial day of dosing, the day is included in the pre-medication period.

**: Number of dead fish/10000

***: intermittent administration 10 times for 13 days

結 果

実験1： 実験結果を Table 1 に示した通り、SpE と SpF とも 25mg/kg BW の 6日間連続投与により、連鎖球菌症に対して治療効果が認められた。

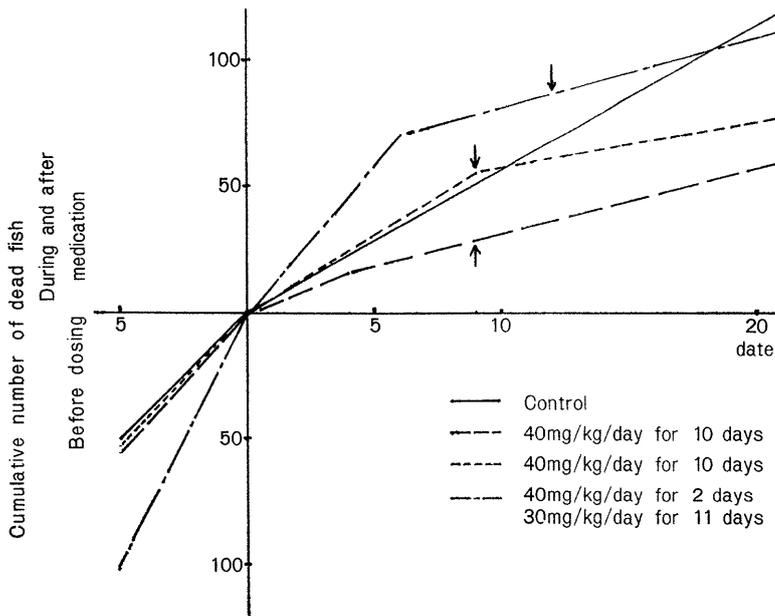
実験2： この実験では SpE 40mg/kg BW を 10日間連続投与するか、最初の 2日を 40mg/kg BW その後、30mg/kg BW の 11日間連続投与した場合ともに、顕著な治療効果が認められた (Table 2, Fig. 1)。

実験3： この実験では SpE の投薬量をかえて治療実験を行い、その結果は Table 2 と Fig. 2 に示した通りである。SpE25, 30, 35, 40mg/kg BW のいずれの濃度段階でも著効が認められた。治療の傾向としては、投薬開始 5~7日目から 1日当りの斃死尾数が激減し、その後は僅かの斃死魚が認められるか、斃死魚の全くみられない日もできるようになった。投薬終了後 17日間の観察期間中斃死魚数の増加はほとんど認められず、従って本症の再発はなかった。

実験4： 治療を試みた 12小割のうち 7小割に顕著な治療効果が認められたが、他の 5小割では治療成績が悪かった (Table 3)。成績の悪かった群からとりあげた罹病魚から分離した菌株の SpE に対する感受性を調べた結果では、MICは 1.56~3.12 μ g/ml (第 1報 Table 9, S株) であり、耐性菌の出現はみられなかった。同病魚の組織学的観察の結果、多くの個体で肝臓に顕著なセロイドおよびそれに近い脂蛋白の沈着がみられた。

実験5： SpE の断続投与では、その治療効果は無投薬の対照区に比べて明瞭であるが、同量の

Fig. 1. Therapeutic effect of Spiramycin embonate against *Streptococcus* sp. infection in cultured yellowtail.

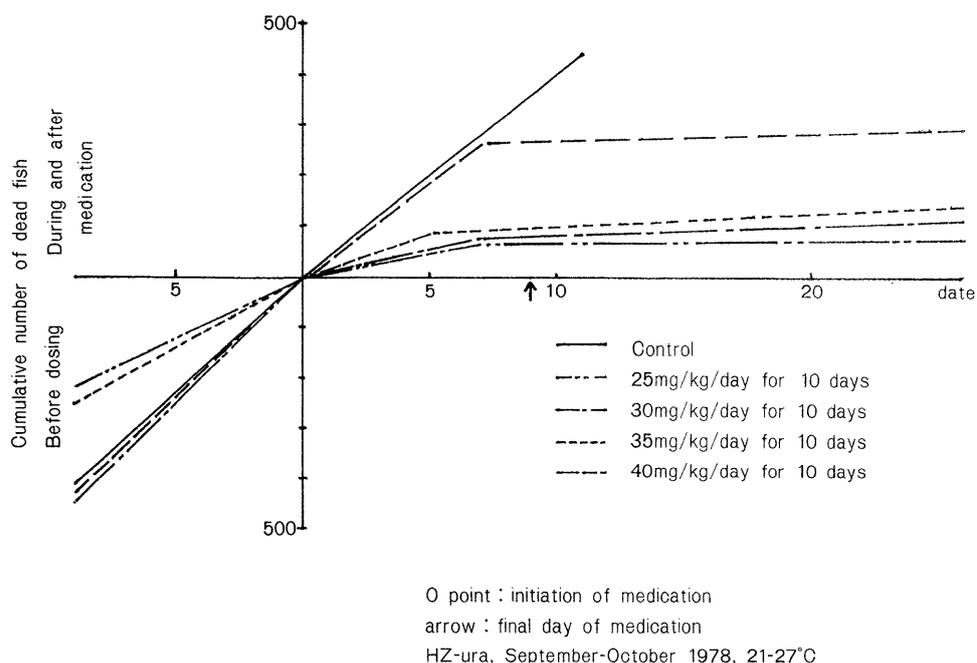


0 point : initiation of medication

Arrows : final days of medication

OG-ura, September-October 1978, 23-27°C

Fig. 2. Therapeutic effect of Spiramycin embonate against *Streptococcus* sp. infection in cultured yellowtail.



薬剤の10日間連続投与に比べて若干劣る傾向がみられた (Table 3)。投薬終了後、適時とりあげた瀕死魚の病巣からは原因菌が分離され、それに対する SpE の MIC はいずれも $3.12\mu\text{g/ml}$ であった (第 I 報, Table 9, X 株)。

考 察

ブリの連鎖球菌症に対して SpE と SpF ともに治療効果が認められた。そのうち SpF は強アルカリ性であり用法上に問題があることから本症の治療薬としては SpF を避けるべきと言える。SpE の投薬量について、25, 30, 35, 40mg/kg BW の濃度段階のいずれも治療成果をあげることができた。ただし 40mg/kg BW の投薬量は病勢の強い群に対して用いられたことから、本症の流行が激しい状況でも 40mg/kg BW の10日間連続投与により、十分に治療効果があがると判断された。それに対して病勢が激しくない状況では 40mg/kg BW 以下、最低 25mg/kg BW の10日間連続投薬で治療可能とわかった。また SpE の投薬方法については実験 5 の結果から断続投薬よりも連続投薬のほうがより効果と言える。SpE は吸収と組織移行性が優れ、体内残留も長期的であることは第 I 報に記した。また SpE は病巣のなかでも膿汁内移行性に優れていることが知られている (田中ら, 1962)。ブリの連鎖球菌症が感染病巣に膿瘍を、続いて肉芽腫を形成し、原因菌が肉芽腫内で生存するとともに病状も慢性化することが組織学的観察の結果明らかにされている (宮崎, 1980)。以上の事実を考え合せると SpE は連鎖球菌症の病魚に対して、感染初期から膿瘍形成段階の個体に治療効果を発揮すると考えられる。*in vitro* での原因菌の SpE 感受性はテトラサイクリンやアミノペニシリンに対するものより劣る (第 I 報, Table 9)。しかし、後二者による治療効果はほとんど認

められていないのが実状である。連鎖球菌に対するMICがSpEでは他の薬剤よりも大きいのに、野外治療実験で優れた治療成果があがったのは、SpEが吸収、組織および膿瘍中移行性、体内残存性に優れていることに基づくと判断される。なお、一般に薬剤は肉芽腫中へ浸透しにくいと言われており（川喜田, 1971）、ブリの連鎖球菌症における肉芽腫も例外とは考えられない。肉芽腫形成段階の病魚の治療状況の検討は今後の課題である。

実験4において、SpE40mg/kg BWの10日間連続投与でも治療成績の不良な群があった。その群における罹病魚のなかには肝臓実質に脂性色素の沈着がみられた。この異常はSpEによる中毒でも、連鎖球菌症固有の特徴でもなく（宮崎, 1980）、変質した脂質の中毒症の特性（平井ら, 1973）と言える。Spは体内吸収後、肝臓で代謝されて活性型のネオスピラマイシンにかわり、肝臓に障害がある場合にはそれは阻害される（田中ら, 1962, 高平ら, 1966）。本実験において治療成果があがらなかった原因は肝臓障害に起因すると考えられる。今後、連鎖球菌症の治療に際して、変敗餌料による中毒症例では十分な成果があがらないと考えられ、したがって、変敗餌料の長期投与は前もって防止されねばならない。

要 約

1. SpEを用いて、ブリの連鎖球菌症の野外治療実験を産業規模で行った。
2. その結果、SpE25, 30, 35, 40mg/kg BW 10日間連続投与で優れた治療効果が認められた。
3. SpEはブリ連鎖球菌症の優れた治療薬であると判断された。

本研究をまとめるにあたり、実験に御協力を賜った漁業協同組合ならびに組合員各位に篤く感謝いたします。

文 献

- 平井俊策, 1973. ビタミンE欠乏症, 代謝, 10(7): 933-941.
川喜田愛郎, 1971. 感染論, 岩波書店, 東京, 733pp.
宮崎照雄, 1980. 魚類の細菌感染症の病理組織学的研究, 本誌, 7: 63-149.
高平汎志・加藤博正・羽田友亘, 1966. Acetyl-Spiramycinに関する基礎的研究. *J. Antibio.*, 19(2): 95-97.
田中幸男・今津市郎・吉岡国二・柴田清人, 1962. Spiramycinの臨床使用成績, *Chemotherapy*, 10(4): 286-288.