

養殖ブリ病魚に投薬したときの組織内薬剤濃度

安元 進・安永統男

Tissue Levels of Drugs in Cultured Yellowtail Infected with
Nocardia kampachi and *Streptococcus* s p.

Susumu YASUMOTO and Norio YASUNAGA

著者らはこれまでブリ幼魚における最も有効な投薬方法を明らかにするために、餌料形状、給餌率などの違いによって、薬剤の吸収量がどのように変化するかを種々の薬剤について調べてきた^{1~4)}。その結果、最も効果的な投薬方法は実験に使用したいずれの薬剤についてもオレゴンペレットに混入して到薬する方法であることが判明した。

今回、これまでの実験結果と実際の野外治療試験における薬剤の吸収量とを比較するために、ノカルジア症と連鎖球菌症の野外治療試験を実施した際に魚体内薬剤濃度を測定したので、その概要を報告する。

本報を発表するにあたり、エリスロマイシンを定量していただいた大日本製薬中央研究所の河野薫氏、スピラマイシンを定量していただいた協和発酵水産開発室の安倍敏男氏、また終始実験に協力していただいた田平水産業改良普及所の所員一同に深謝します。

材料および方法

ノカルジア症病魚群に投薬したときの組織内薬剤濃度 試験は1984年10月1日から11月6日までの間、県内のA養殖場において自然発生したブリ1歳魚(平均体重:2500g)のノカルジア病魚群を用いて実施した。試験期間中の水温は20~22°Cであった。試験開始時に病魚を検査し、病魚がノカルジア症であることを確かめた。病魚はエラ、腎臓、脾臓に結節が認められ、また個体によっては体表がデコボコになるなど典型的なノカルジア症を示し、これらの患部からは0.5%NaCl加BHI寒天培地および小川培地によりノカルジア菌が分離された。

試験は海面に設置した生簀(10×10×8m)3面を用い、表1に示すように、試験-1はエリスロマイシン(以下EMと略称)を、試験-2はスピラマイシン(以下SPと略称)を投薬し、また試験-3は無投薬とした。いずれの生簀にも収容尾数は2000尾とした。投薬量はEMが50mg/kgBW、SPが40mg/kgBWとし、各薬剤は展着剤とハマチ用マッシュによく混ぜあわせた後に、切り身にしたサバまたはマイワシにふりかけながらかくはんし、これらをミンチにした。投薬はこれらのミン

表1 ノカルジア症の野外治療試験の投薬内容

試験NO.	供試薬剤	投薬量(mg/kgBW)	供試尾数(尾)	平均体重(g)
1	エリスロマイシン	0	2000	2500
2	スピラマイシン	40	2000	2500
3	無投薬	50	2000	2500

餌料(給餌率) ; サバまたはマイワシミンチ(3.6%)
展着剤(添加率) ; スタッシュ(餌料の1%)
マッシュ ; ハマチ用(5kg)
投薬間隔 ; 餌止め(3日間)→投薬(5日間)
→餌止め(5日間)→投薬(5日間)
→餌止め(6日間)通常の投餌

チを1日1回投餌して、畑井ら⁵⁾がノカルジア感染魚に対し実験的に治療効果を明らかにした方法に準じて、まず5日間投薬し、次に5日間餌止めた後、さらに5日間投薬した。最後に再度6日間の餌止めをした。投薬時の給餌率は飽食量の約

半分に当る3.6%とした。また切り身に添加した展着剤は餌料の1%にした。なお、EMには大日本製薬のピマリン（1g中に100mgのEMを含有）を、SPには協和発酵工業の水産用スピラマイシン（1g中に50mgのSPを含有）を、展着剤には大日本製薬のスタッシュをそれぞれ使用した。

検体の採取は最終投薬終了後6、24および120時間後に釣りにより各生簀より3尾ずつ取り上げ、個体別に血液（全血）、筋内、エラ、肝臓、腎臓、脾臓を採取した。これらの検体は定量に供するまで-20°Cで凍結保存した。

連鎖球菌症病魚群に投薬したときの組織内薬剤濃度 試験は1984年10月26日から11月14日にわたり、県内のB養殖場に自然発生したブリ当歳魚（平均体重；700g）の連鎖球菌症病魚群を用いて実施した。試験期間中の水温は21~22°Cであった。

試験開始にまず、常法により検査を行い、病魚が連鎖球菌症であることを確かめた。試験は海面に設置した網生簀（8×8×6m）2面に1400尾ずつ収容し、表2に示す内容で投薬した。すなわち、試験-4はオレゴンペレットに50mg/kg BW、また試験-5は展着剤添加ミンチに100mg/kg BWになるようにEMを混入して投薬した。投薬は1日1回連続5日間行った。投薬時の給餌量はそれぞれ体重の7%（ただし、オレゴンは生餌換算*した）とし、展着剤はエサコートPを餌料の1%になるように添加した。

検体採取は投薬終了後24時間後に1回だけ行い、連鎖球菌の症状をしている病状を呈している病魚と外観上正常な魚をそれぞれ3~5尾ずつ各生簀

よりとりあげ、個体別に肝臓を採取した。なお、病魚はタモ網で、また正常魚は釣りで取り上げた。これらの検体は定量に供するまで-20°Cで凍結保存した。

定量 EMについては大日本製薬中央研究所に、SPについては協和発酵水産開発室にそれぞれ依頼した。また、いずれの薬剤も定量はすべて個体別に *Micrococcus luteus* ATCC 9341株を用いた薄層カップ法により実施された。

結果および考察

ノカルジア症に対する治療効果 試験期間中の累積へい死数を図1に示した。へい死は第1回目に行った5日間の投薬期間中にはいずれの試験区においても減少がみられなかったが、第2回目の投薬を始める直前からまず、EM区のへい死が、やや遅れてSP区と無投薬区のへい死が減少した。投薬開始後の累積へい死数はEM区が43尾、SP区が57尾、無投薬区が59尾であり、EMおよびSP区が無投薬区よりもわずかであるが、累積へい死数が少なかった。ただし、無投薬区のへい死が次第に減少し、ノカルジア症が終息してきたことを考慮すると、へい死の減少は自然治癒によるものも多いと判断され、また累積へい死の差が少なかったことから、今回の試験でEMやSPがノカルジア症に有効と判定するにはやや無理があると思われる。今回の試験はノカルジア症が発生して1~2月経過しており、また水温下降期にはいり、ノカルジア菌の病勢が次第におとろえる時期にあったことなど治療試験の効果を判定するには不適であっ

表2 連鎖球菌症の野外治療試験の投薬内容

試験NO.	餌料	供試薬剤	投薬量(mg/kgBW)	供試尾数(尾)	平均体重(g)
4	モイストペレット	エリスロマイシン	50	1400	700
5	展着剤加ミンチ	エリスロマイシン	100	1400	700

展着剤（添加率）；エサコートP（餌料の1%）

投薬間隔；餌止め（4日間）→投薬（5日間）→餌止め（8日間）

*オレゴンペレットはマイワシミンチとハマチ用マッシュを重量比で1：1で混合したが、マッシュ1kgを生餌3.6kgとして計算した。

たと判断される。今後、治療効果を明確にするにはノカルジアの感染初期に行う必要があると考えられる。

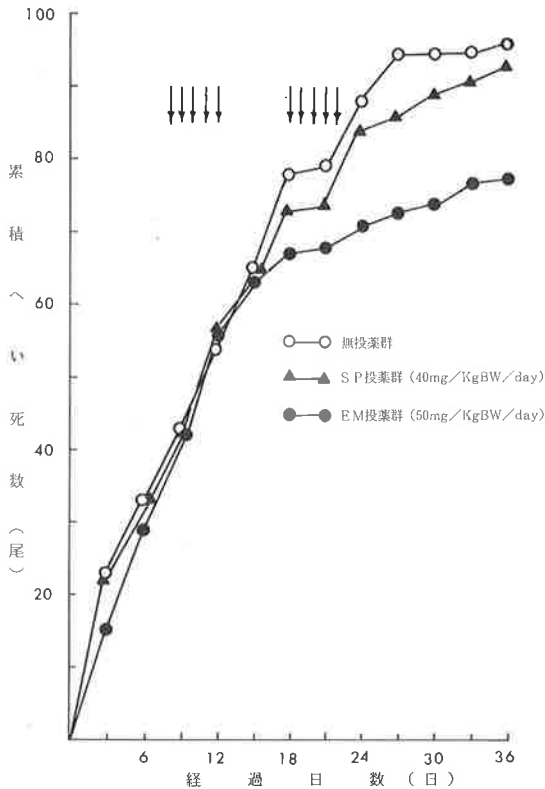


図1 ノカルジア症の野外治療試験

ノカルジア症病魚群に投薬したときの組織濃度
 エリスロマイシンの組織内濃度 各臓器の薬剤濃度は表一3に示したように、腎臓、肝臓および脾臓の3臓器は高い濃度を示し、ついでエラや筋肉が高い濃度を示した。血液は測定した臓器の中でもっとも低い濃度を示した。

投薬終了後の組織内濃度は図1に示すように24時間後にピークがあり、その値は肝臓では19.4 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉では4.44 $\mu\text{g/g}$ 、血液では1.54 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、120時間後でもかなりの残留が認められ、最も低い組織内濃度であった血液でさえ、0.44 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。この濃度はノカルジア菌に対するMIC値 (0.1 $\mu\text{g/ml}$)⁶⁾よりも4倍高い値である。従って、餌止めしていた休業期間中も有効濃度が維持されたことになる。以上のようにノカルジア症病魚群に投薬した場合

には魚体内に十分な薬剤が吸収され、かつ維持されることが判明した。さらに、個体別に病魚の組織内薬剤濃度を見ると、表3で明らかなように、同じ生簀の正常魚の組織内濃度と差は見られなかった。つまり、ノカルジア症では病魚は正常魚と同様に摂餌し、かつ薬剤が魚体内に吸収されるものと推定された。

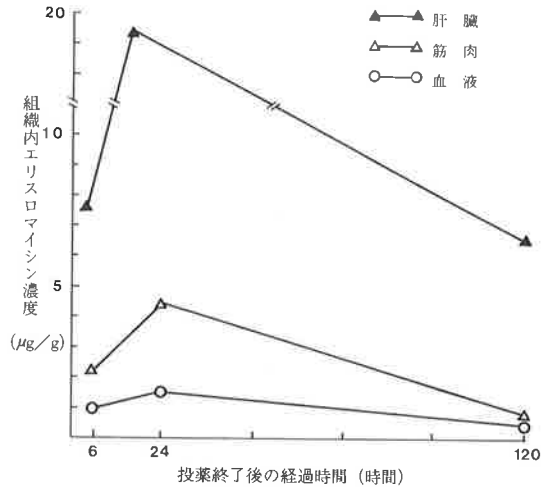


図2 ノカルジア症のハマチにおけるエリスロマイシンの組織内濃度

今回の野外治療試験における組織内薬剤濃度は片江ら⁷⁾の残留試験の結果よりも、ピークになるまでの時間が長く、またその後、高い濃度が維持された。このことは後述するSPについても同じ傾向が認められたが、原因として今回の試験がより低水温で実施され、大きい魚体で使用されたため、薬剤の代謝がおそくなり、結果的に残留時間が長くなったこと、そのうえ、給餌率を下げたことにより、吸収量が増大し、さらに畑井⁸⁾が指摘している餌止めの効果により、高い組織内濃度が維持されたものと推察される。

スピラマイシンの組織内濃度 図3に示すように肝臓およびエラの組織内薬剤濃度はいずれも24時間後にピークがみられ、その値は肝臓が28.1 $\mu\text{g/g}$ 、エラが23.1 $\mu\text{g/g}$ であった。一方、血液は投薬終了6時間後に最高値の26.6 $\mu\text{g/ml}$ を示した。これらの3臓器は120時間後も高い組織内濃度が維持され、肝臓では19.7 $\mu\text{g/g}$ 、エラでは

表3 自然発生ノカルジア感染症のハマチにおけるエリスロマイシンの血中および組織内濃度

投与終了後の採材時間 (採材年月日)	検体番号	エリスロマイシン濃度 ($\mu\text{g/g}$)					
		血液	鰓	肝臓	腎臓	脾臓	筋肉
6時間 (1984/10/22)	EM-1	0.91	3.56	7.83	11.1	7.83	2.10
	EM-2	1.14	3.41	9.75	10.6	19.2	2.86
	EM-3	0.72	2.01	5.39	6.43	4.53	1.72
	平均	0.92	2.99	7.66	9.38	10.5	2.23
	SD	0.21	0.85	2.19	2.56	7.70	0.58
	SE	0.12	0.49	1.26	1.48	4.44	0.34
24時間 (1984/10/23)	EM-4	0.66	4.15	11.2	14.2	11.2	1.84
	EM-5	1.11	3.97	10.5	15.5	13.9	2.92
	EM-6	2.85	11.6	36.5	29.3	36.5	8.55
	平均	1.54	6.57	19.4	19.7	20.5	4.44
	SD	1.16	4.35	14.8	8.37	13.9	3.60
	SE	0.67	2.51	8.55	4.83	8.02	2.08
120時間 (1984/10/22)	EM-7	0.46	1.22	3.91	4.08	5.08	0.49
	EM-8 (N)*	0.46	3.26	12.2	9.59	32.7	1.00
	EM-9	0.41	2.24	3.74	9.38	11.2	1.09
	平均	0.44	2.24	6.84	7.68	16.3	0.86
	SD	0.03	1.02	4.84	3.12	14.5	0.32
	SE	0.02	0.59	2.79	1.80	8.38	0.19

* ノカルジアの症状を呈している病魚

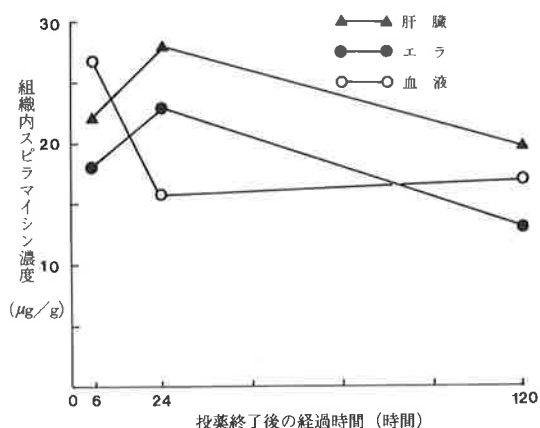


図3 ノカルジア症のハマチにおけるスピラマイシンの組織内濃度

は $13.0 \mu\text{g/g}$ 、血液では $17.2 \mu\text{g/ml}$ の薬剤が検出された。これらの結果は菅ら⁹⁾がブリにSPを 80 mg/kgBW 10日間連続投薬したときのブリの魚体内濃度よりも高い濃度を示し、また残留時間も長かった。

表4に示すように、SPの場合もEMと同様に病魚の組織内濃度は同じ生簀の正常魚と差は見られなかった。

連鎖球菌症に対する治療効果 試験期間中の累積へい死数を図3に示した。投薬開始後3日後から摂餌が落ち、投与した餌の半分しか摂餌しなかったのにも拘わらず、いずれも投薬終了1日後から急速にへい死が減少し、EMの投与効果が明らかに認められた。

連鎖球菌病魚群に投薬したときの組織内薬剤濃

表4 自然発生ノカルジア感染症のハマチにおけるスピラマイシンの組織内濃度

投与終了後 採取時間	検体番号	スピラマイシン濃度(μg/g)		
		血液	エラ	肝臓
6時間	SP-1	*	26.5	17.8
	SP-2	29.2	16.0	11.5
	SP-3	24.4	11.0	38.0
	平均	26.8	17.8	22.4
24時間後	SP-4(N)**	7.4	*	52.0
	SP-5	24.4	37.0	15.8
	SP-6	*	9.0	16.5
	平均	15.8	23.0	28.1
120時間後	SP-7	12.4	2.4	36.4
	SP-8	24.4	10.0	3.0
	SP-9	14.8	26.5	*
	平均	17.2	13.0	19.7

* サンプルの保存状態が不良であったため分析不能
** ノカルジアの症状を呈している病魚

度 投薬終了後24時間後に展着剤添加ミンチ群の正常魚からは17.3 μg/gのEMが、またオレゴンペレット投与群の正常魚からは3.95 μg/gのEMが肝臓中より検出された。また、発症していない保菌魚の肝臓からは正常魚と同様に高い濃度が検出されたが、明らかに連鎖球菌の症状を呈している病魚の肝臓からはいずれの群からもEMは検出されなかった。このことは、感染初期の軽症魚は薬剤を摂取するが、病勢が進行すると薬剤を摂取しないものと推察される。

これまで、薬剤の吸収・排泄や残留試験はほとんどが実験的に正常魚を用いて実施されており、実際に野外で病魚に投薬したときの組織内濃度を調べた例は少ない。今回、野外治療試験を実施した際に組織内濃度を調べた結果、魚病の種類により、薬剤の摂取されかたが異なることが明らかとなった。すなわち、ノカルジア症では薬剤は摂取されるが、連鎖球菌症では摂取されなかった。また、野外では展着剤添加の効果が予想以上によかった。これは実験とは違い生簀が広いため、散逸する餌を捕食する機会が多いことに起因するのでは

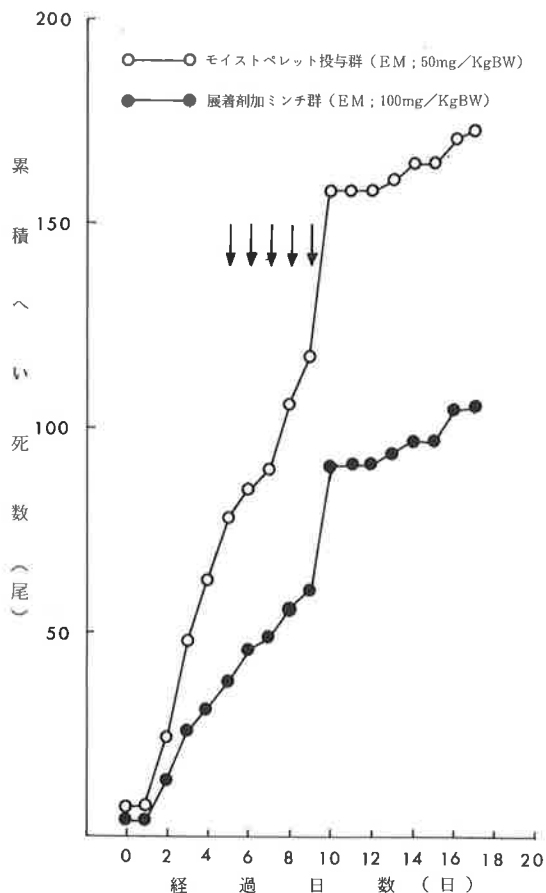


図4 連鎖球菌症の野外治療試験

ないかと想像される。

本実験の結果、野外で養殖ブリ病魚に投薬する場合、給餌率を下げ、投薬中また投薬終了後に餌止めを数日間することが効果的であることが認められた。

要 約

養殖ブリ病魚に投薬したときの組織内薬剤濃度を調べるために、ノカルジア症と連鎖球菌症の野外治療試験において、魚体内薬剤濃度を測定した。その結果以下のことが判明した。ノカルジア症の病魚では正常魚と同様に薬剤が摂取されるが、連鎖球菌症の病魚では薬剤が摂取されなかった。また、給餌率を落として、投薬した結果、各個体に十分な薬剤が摂取され、バラツキも少なかった。投薬終了後の餌止め期間中は薬剤の減少率が少なく、餌止は有効濃度を維持するのに効果的な方法

表5 自然発生連鎖球菌感染症のハマチおよび正常ハマチにおけるエリスロマイシンの肝臓濃度

投与量	投与終了後の採材時間 (採材年月日)	検体番号	肝臓中の エリスロマイシン濃度 (μg/g)		
100mg/kg/日 5日間混餌投与 (生餌)	24時間 (1984/11/6)	生-1	病魚 <0.04		
		生-2	病魚 <0.04		
		生-3	病魚 <0.04		
		生-6	正常魚 11.6		
		生-7	正常魚 39.9		
		生-8	正常魚 4.73		
		生-9	正常魚 13.0		
		50mg/kg/日 5日間混餌投与 (モイストペレット)	24時間 (1984/11/6)	Mo-1	病魚 <0.04
				Mo-2	病魚 <0.04
Mo-3	病魚 <0.04				
Mo-4	病魚 <0.04				
Mo-5	病魚 <0.04				
Mo-6	正常魚 3.64				
Mo-7	病魚 17.7*				
Mo-8	正常魚 7.21				
Mo-9	正常魚 2.80				
Mo-10	正常魚 2.15				

試験魚：ハマチ，約700g

定量：Micrococcus luteus ATCC9341を指示菌とする薄層カップ法

*肉眼的には連鎖球菌の症状なし，細菌検査の結果，陽性

であるといえた。

文 献

- 1) 安元 進・畑井喜司雄・安永統男：ブリ幼魚の組織内クロラムフェニコール濃度に及ぼす投与法の影響，長崎水試研報，9，37—45，(1983)。
- 2) 安元 進・安永統男・畑井喜司雄：ブリ幼魚の組織内オキソリン酸濃度に吸ぼす投与法の影響，長崎水試研報，10，71—78，(1984)。
- 3) 畑井喜司雄・安元 進・安永統男：ブリ幼魚の組織内エリスロマイシン濃度に吸ぼす投与法の影響，長崎水試研報，10，79—83，(1984)。
- 4) 長崎県水産試験場：昭和57年度魚病対策技術開発研究委託事業（医薬品の使用に関する研究）。
- 5) 畑井喜司雄・安元 進・安永統男：養殖ブリのノカルジア症に対するエリスロマイシンノ効果，長崎水試研報，10，85—93，(1984)。
- 6) 畑井喜司雄ら：1982年に長崎県内の養殖魚から分離された各種魚病細菌の薬剤感受性，長崎水試研報，9，43—24，(1983)。
- 7) 片江ら：エリスロマイシンに関する魚病化学療法的研究—1，養殖ハマチにおける吸収，分布，排泄および残留性，魚病研究，15（1）7—16，(1980)。
- 8) 畑井喜司雄：魚類におけるクロラムフェニコールの吸収および排泄—II，養殖ハマチに経口投与した時の組織内濃度に対する給餌および絶食の影響，魚病研究9（2），119—133，(1975)。
- 9) 菅 善人：スピラマイシンのすべて，魚病研究，17（1），89—99，(1982)。