

せつそう病に関する研究—VI

薬剤に関する試験(1)

森川進・田代文男・谷口朝臣

Studies on the Furunculosis in Salmonoid Fishes.—VI

On the Chemotherapy, Toxicity, Absorption and Taste of Drugs. (1)

SUSUMU MORIKAWA, FUMIO TASHIRO, TOMOOMI TANIGUGHI.

せつそう病の治療対策として、従来から各種抗菌剤による化学療法が広く行われ、一応の効果を上げている。しかし病原菌である *Aeromonas salmonicida* の各種薬剤に対する耐性株が出現し、従来有効であった薬剤の効果が低下しつつあること、*in vitro* での薬剤感受性試験と *in vivo* での治療効果が一致しないこと、フィールドにおいて薬剤の毒性による事故例が見られること、薬剤の吸収・残留についてのデータが不足していることなど、問題点は数多く残されている。

そこで下記の5項目の試験を、既販薬剤4種

開発中の薬剤5種^{*}について行った。

なお本研究は昭和47、48年度水産庁指定調査研究総合助成事業「病害研究」として実施した。

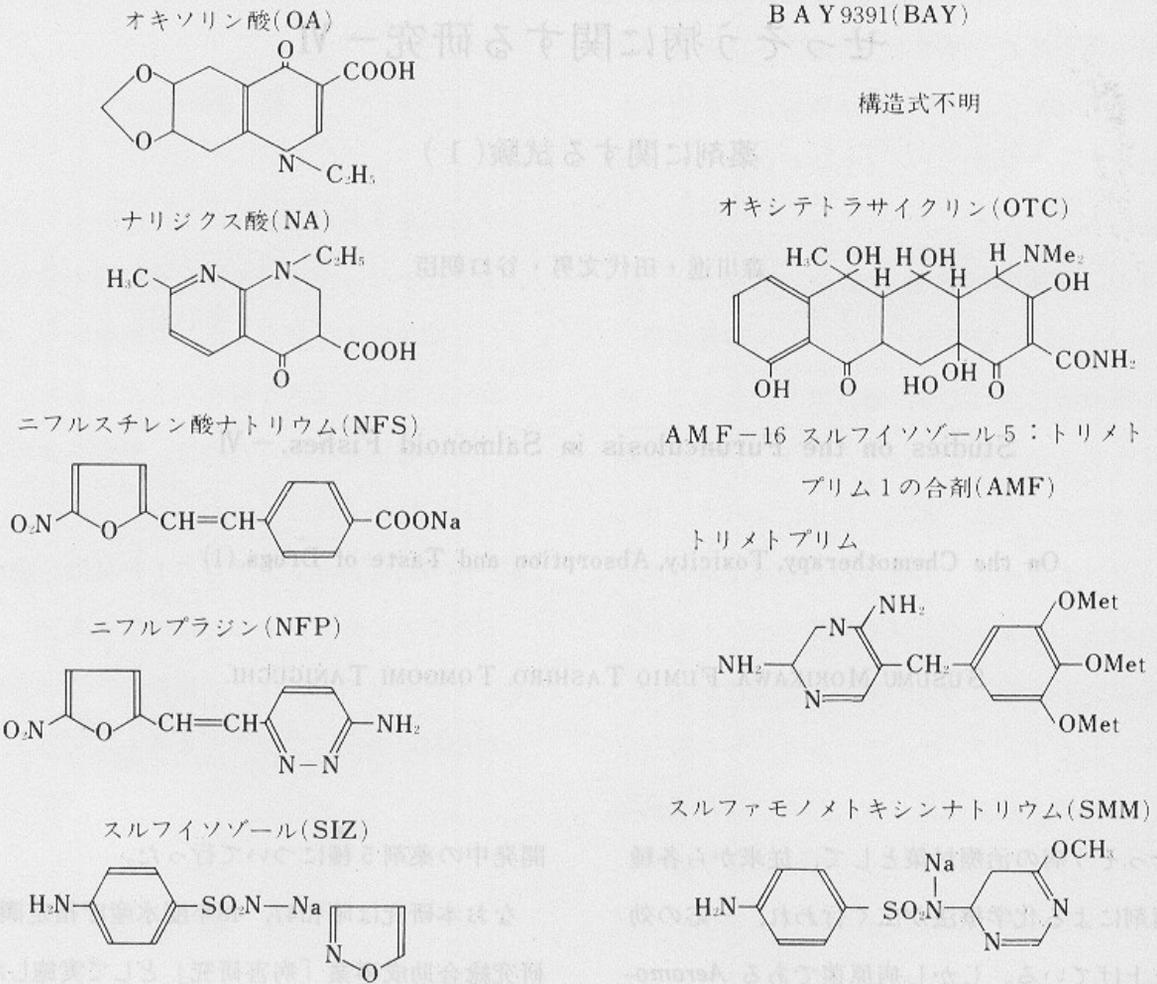
試験項目と供試薬剤

第1表に供試薬剤の構造式を、第2表に試験項目と供試薬剤を示した。

I 治療試験

*現在では水産用として1種、日本薬局方として1種が市販されている。

第1表 供試薬剤



第2表 試験項目と供試薬剤

試験項目	供試薬剤
I 治療試験	
{ 人工感染治療試験	OA NA NFS NFP SIZ BAY OTC
{ フィールド治療試験	OA AMF NA
II 毒性試験	OA NA NFS SIZ BAY AMF
III 吸収試験	OA NA
IV 嗜好性試験	SMM SIZ

1. 人工感染治療試験

魚類の細菌性疾病の治療薬として、各種の抗菌剤が新しく開発され、あるいは他の分野より転用されようとしている。これらの開発中の薬剤の治療効果を検討するため、また既販薬剤の治療効果を確認するために、*A. salmonicida* に人工感染させたアマゴを用いて本試験を行った。

試験の方法

試験は1972年7月より、1973年9月まで5回

行った。

供試魚はアマゴ(*Oncorhynchus rhodurus*) 0年魚で、魚体重あたりの投薬量を正確にするために体重を一定にすることに留意し、平均体重25g(体重の範囲23~28g), 30g(28~33g), 35g(33~38g)のものを各区20尾ずつ用いた。

試験池はコンクリート水槽(長さ85×巾46×深さ46cm)で、流水飼育とした。飼育水温は第5表~第9表の試験結果の表中にそれぞれ示した。

人工感染に使用した菌株は、1972年6月に岐阜水試で飼育中のアマゴより分離した*A. salmonicida*(G7202株)で、ディスク法(昭和)による

第3表 *A. salmonicida*(G7202)の薬剤感受性(ディスク法)

薬 剤 名	判 定 M I C(近似値)
スルファモノメトキシシ	卍 0.29 $\mu\text{g}/\text{ml}$
スルファイソメゾール	卍 0.7
クロラムフェニコール	卍 <0.086
オキシテトラサイクリン	卍 <0.35
ナリジクス酸	卍 <0.051
フラゾリドン	卍 1.2

第4表 供試薬剤と投与量, 日数

薬 剤 名	投与量*(mg / kg · BW)				投与日数	剤 型
オキシリン酸	2.5	5	10	20	5	純 末
ナリジクス酸	5	10	20	40	5	純 末
ニフルプラジン	1	2	4	8	3	15 倍 散
ニフルスチレン酸ナトリウム	12.5	25	50	100	3	純 末
スルフィソゾールナトリウム	25	50	100	200	5	純 末
BAY-9391	6.25	12.5	25	50	5	純 末
オキシテトラサイクリン	5	10	50	100	5	905mg(カ価)/g

※純未換算

薬剤感受性は、第3表の通りである。接種菌液は、普通寒天培地（ニッスイ）で、20°C、48時間培養した菌体を滅菌生理食塩水に浮遊させたものを用いた。接種菌量は、第5表～第9表の試験結果の表中にそれぞれ示した。菌液接種量は0.1ml/尾で、接種部位は背鰭下筋肉とした。

供試薬剤と投薬量を第4表に示した。投薬はウレタン等で供試魚を麻酔し、ピンセットを用いて強制経口投薬を行った。初回投薬は菌接種24時間後に行った。

調薬は、マス用マッシュ89%、 α -デンプン10%、ビタミン混合1%、水60%（外割）に所定量の薬剤を加えてペレット状に成型し乾燥させた。給餌率は、0.5%とした。

毎日の斃死魚数を記録し、それらの斃死魚と試験終了時の生残魚について菌分離を行って死因判定の一助とし、治療効果を判定した。

結果及び考案

結果を第5表～第9表に示した。

試験中に1972年夏から流行病的に発生している水生菌症が供試魚にも発生し、試験の障害となった。そこで斃死魚より菌分離を行い、水生菌の着生が見られた斃死魚より、*A. salmonicida*が再分離された場合は、その死因をせつそう病（人工感染）、*A. salmonicida*が再分離されない場合は水生菌症と推定した。なお水生菌の着生が見られない斃死魚からは、すべて*A. salmonicida*が再分離された。

<オキシリン酸> オキシリン酸については2回試験を行った。第1回（第5表）の試験では、各投薬区とも対照区に比して生残時間が長くなる傾向が見られたが、2.5・5mg/kg・BW区では、接種10日後に全数が斃死し、10・20mg/kg・BW区では、接種15日後（試験終了）に、それぞれ5尾、7尾の生残が見られたのみであった。接種5日後以降のすべての斃死魚に水生菌の着生が見られたことと、20mg/kg・BW区の接種6・7日後の斃死魚から*A. salmonicida*が再分離されなかった点から、水生菌の着生が供試魚の生残率の低下の原因であると思われる。また試験終了時の生残魚からも、*A. salmonicida*は再分離されなかった。第2回（第6表）の試験では、5mg/kg・BW区で接種10日後に1尾（水生菌着生）、20mg/kg・BW区で接種3日後に1尾（*A. salmonicida*再分離）斃死したのみで、試験終了（接種15日後）の生残率は、2.5・10mg/kg・BW区100%、5・20mg/kg・BW区95%であり、接種菌量が投薬区の半分であった対照区が接種5日後に全数斃死したとと比較すると、治療効果は著明であった。第1回の試験結果について、水生菌の着生が見られた接種5日後以降の斃死魚は、水生菌症による疑いがあるので、各区の4日後までの生残率を比較すると2.5mg/kg・BW区45%、5・10mg/kg・BW区85%、20mg/kg・BW区95%となるが、なお第2回の試験の生残率よりも低い。これは接種菌量が、第1回の試験では第2回の試験の16倍であったことと関連していると思われる。

<ナリジクス酸> ナリジクス酸については

第5表 人工感染魚に対するOA・NAの治療効果(生残尾数)

1972年7月11日～7月26日

接種後 日数	対 照		O A				N A			
	A	B	mg/kg·BW 2.5	5	10	20	5	10	20	40
1日	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
2	19	19	20	20	20	20	19	20	20	20
3	0	1	15	20	19	19	18	20	20	20
4		0	9	17	17	19	11	20	20	20
5			6	13	14	18	○5	○19	20	20
6			○5	○9	○13	⊖16	○0	○18	○19	○19
7			○4	○4	○10	⊖13		○11	○12	⊖11
8			○3	4	10	13		○4	○11	○5
9			○1	○1	○7	○12		○1	○6	○1
10			○0	○0	○6	○9		1	○2	1
11					6	○7		○0	○0	○0
12					○5	7				
13					5	7				
14					5	7				
15					⊖5	⊖7				

接種菌量0.25mg/kg·BW

(対照Bのみ0.5mg/kg·BW)

W.T. 16.3～15.2°C

○：水生菌着生

⊖：A.salmonicida不検出

第6表 人工感染魚に対するOA・NAの治療効果(生残尾数)

1972年9月28日～10月8日

接種後 日数	対 照		O A				N A			
			mg/kg·BW 2.5	5	10	20	5	10	20	40
1日	20		20	20	20	20	20	20	20	19*
2	20		20	20	20	20	20	20	20	19
3	⊕19		20	20	20	⊕19	20	20	20	19
4	⊕2		20	20	20	19	20	20	20	19
5	⊕0		20	20	20	19	20	20	20	19
6			20	20	20	19	20	20	⊖19	19
7			20	20	20	19	20	20	⊖18	⊖17

8日	20	20	20	19	20	20	18	14
9	20	20	20	19	⊖ ○ 17	20	⊖ ○ 17	⊖ ○ 10
10	20	⊖ ○ 19	20	19	⊖ ○ 16	⊖ ○ 18	17	⊖ ○ 7
11	20	19	20	19	16	○ 16	○ 16	○ 6
12	20	19	20	19	16	○ 14	○ 15	6
13	20	19	20	19	16	14	15	6
14	20	19	20	19	16	14	15	6
15	20	19	20	19	16	14	15	6

接種菌量 $0.015625 \text{ mg} / \text{kg} \cdot \text{BW}$
 (対照のみ $0.0078125 \text{ mg} / \text{kg} \cdot \text{BW}$)
 W.T. $17.6 \sim 17.2^\circ\text{C}$

※開始時19尾

- ⊕: *A. salmonicida* 検出
 ⊖: " 不検出
 ○: 水生菌着生

2回試験を行った。第1回(第5表)の試験では、各投薬区とも対照区より生残時間が長くなる傾向が見られたが全数斃死した。接種5日後以降の斃死魚には、すべて水生菌の着生が認められ、また $40 \text{ mg} / \text{kg} \cdot \text{BW}$ 区の接種7日後の斃死魚から *A. salmonicida* が再分離されなかった点から、水生菌の着生が斃死の原因であると思われる。第2回(第6表)の試験では、対照区が接種5日後に全数斃死したのに対し、各投薬区の試験終了時(接種15日後)における生残率は $5 \text{ mg} / \text{kg} \cdot \text{BW}$ 区 80%、 $10 \text{ mg} / \text{kg} \cdot \text{BW}$ 区 70%、 $20 \text{ mg} / \text{kg} \cdot \text{BW}$ 区 75%、 $40 \text{ mg} / \text{kg} \cdot \text{BW}$ 区 30%であった。第1回の試験と同様、接種6日後以降の斃死魚にはすべて水生菌の着生が認められまた *A. salmonicida* も再分離されなかった点から生残率低下の原因は、水生菌症であると思われる。第1回、第2回の両試験で、水生菌病による斃死魚を除いた各区の生残率は、第1回の $5 \text{ mg} / \text{kg} \cdot \text{BW}$ 区の55%を除いて、すべて100%

となり、本剤による治療効果が認められた。また本剤は毒性試験の項でも後述するように、オキシリン酸に比して水生菌の着生が多く見られた。

<ニフルブラジン> ニフルブラジン(第7表)については、各投薬区とも接種3~4日後に全数が斃死し、対照区との差異はなく、治療効果は認められなかった。

<ニフルスチレン酸ナトリウム> ニフルスチレン酸ナトリウムについては、2回試験を行った(第7表・第8表)。第1回試験(第7表)の $100 \text{ mg} / \text{kg} \cdot \text{BW}$ 区で試験終了時(接種10日後)に生残魚が1尾見られたのみで、他の各投薬区は接種3~4日後に全数が斃死し、対照区との差異はなく、治療効果は認められなかった。

<スルフィソゾールナトリウム> スルフィソゾールナトリウム(第8表)については、各投薬区とも対照区と比較して生残が長くなる傾向は見られたが、 $25 \text{ mg} / \text{kg} \cdot \text{BW}$ 区は接種7日

第7表 人工感染魚に対するNFP・NFSの治療効果(生残尾数)

1972年8月19日～8月22日

接種後 日数	対 照		N F P				N F S			
	A	B	mg/kg·BW 1	2	4	8	12.5	25	50	100
1	20	25	20	20	20	20	20	20	19*	20
2	19	15	18	18	13	12	15	16	15	17
3	0	1	0	1	0	1	0	0	2	0
4		0		0					0	

接種菌量0.125mg/kg·BW

※開始時19尾

(対照Bのみ0.0625mg/kg·BW)

W.T. 19.1～18.9°C

第8表 人工感染魚に対するNFS・SIZの治療効果(生残尾数)

1972年9月4日～9月14日

接種後 日数	対 照		N F S			S I Z				
	A	B	mg/kg·BW 12.5	25	50	100	25	50	100	200
1日	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
2	⊕19	20	20	20	20	20	20	20	20	20
3	⊕2	⊕4	⊕0	2	1	⊕1	⊕10	19	⊕17	20
4	⊕0	⊕0		⊕0	⊕0	1	⊕3	⊕2	⊕11	⊖15
5						1	⊕2	⊕0	⊕6	⊕11
6						1	⊕1		⊕4	⊕7
7						1	⊕0		⊕1	⊕5
8						1			⊕0	⊖3
9						1				⊖3
10						1				⊕0

接種菌量0.03125mg/kg·BW

(対照Bのみ0.015625mg/kg·BW)

W.T. 19.3～18.0°C

⊕: *A. salmonicida*検出

⊖: " 不検出

○: 水生菌着生

後、50mg/kg·BW区は同5日後、100mg/kg·BW区は同8日後、200mg/kg·BW区は同10日後に全数が斃死した。接種3日後以降の斃死魚には、すべて水生菌の着生が見られたが、接種

部筋肉の潰瘍も回復せず、ほとんどの場合 *A. salmonicida*が再分離されたので、本剤の治療効果は無かったと思われた。

<BAY-9391>BAY-9391 (第9表)に

ついでに試験終了（接種12日後）の生残率は、
 6.25mg/kg・BW区65%、12.5mg/kg・BW区
 90%、25mg/kg・BW区20%、50mg/kg・BW
 区0%であった。25・50mg/kg・BW区の斃死
 魚にはすべて水生菌の着生が見られ、*A. salmo-*
*nica*が再分離されなかったので死因を水生菌
 によるものと判定して、これを除外すれば、生
 残率は両区とも100%となる。しかし毒性試験
 の項で後述するように本剤は毒性が強い。すな
 わち25・50mg/kg・BW区では、供試魚の背部
 皮ふが灰白色となり粘膜が剥離する症状が現わ
 れ、そこに水生菌が着生して斃死したものと思

われた。このことから本剤はせつそう病に対し
 て、治療効果の得られる投薬量と毒性の発現す
 るそれとが極めて近いので、治療薬剤としては
 不適格であると思われた。

<オキシテトラサイクリン> オキシテトラ
 サイクリン（第9表）については、5mg/kg・
 BW区では接種3日後、10mg/kg・BW区では
 同4日後に全数が斃死し、50・100mg/kg・BW
 区の試験終了時（接種12日後）の生残率は、そ
 れぞれ5%、40%であった。50・100mg/kg・BW
 区の斃死魚には、すべて水生菌の着生が見ら
 れたが、多くの場合*A. salmonica*が再分離され

第9表 人工感染魚に対するBAY・OTCの治療効果(生残尾数) 1973年9月10日～9月22日

接種後 日数	対 照		B A Y				O T C			
	A	B	mg/kg・BW 6.25	12.5	25	50	5	10	50	100
1日	20	18*1	20	20	20	20	10*2	20	20	20
2	20	⊕17	20	20	20	20	10	20	20	20
3	⊕5	15	20	20	20	20	⊕0	⊕7	20	20
4	0	2	20	20	20	20		⊕0	20	20
5		⊕0	20	20	20	20			20	⊕17
6			20	20	⊖15	⊖18			⊖16	17
7			⊕18	20	⊖12	⊖13			⊕13	⊖16
8			⊕15	⊕18	⊖5	⊖2			⊖12	⊖14
9			⊖14	18	⊖4	⊖1			⊕7	⊖13
10			14	18	4	⊖0			⊕5	⊕11
11			⊕13	18	4				⊕1	⊕8
12			⊖13	⊖18	⊖4				⊖1	⊖8

接種菌量0.02mg/kg・BW
 (対照Bのみ0.01mg/kg・BW)
 W.T. 18.0～19.0°C

*1 開始時18尾
 *2 開始時10尾
 ⊕: *A. salmonica*検出
 ⊖: " 不検出
 ○: 水生菌着生

たので、本剤は $100\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ 以下の投薬量では、治療効果は得られないと思われた。

以上の結果が得られたが、人工感染治療試験の方法論について、今後の検討課題が残されたそれは、①人工感染の方法——菌の経皮接種以外の自然感染に近い方法の検討、菌の経皮接種の場合は接種菌量、接種部位、②人工感染より初回投薬までの時間、③強制経口投薬——反復麻酔の影響、取扱いによる水生菌の着生、④試験水温——低水温での検討、⑤使用菌株——薬剤耐性株の使用、などである。

2. フィールド治療試験

人工感染治療試験において治療効果の認められた3剤を、フィールドの自然発病魚群に投薬し、人工感染魚に対して治療効果を示した薬剤が自然発病魚群に対しても治療効果を示すか否かを検討した。またフィールドにおいては、薬剤を配合飼料に添加して投薬するので、飼料への添加に剤型が適しているか否か、摂餌状況の変化があるか否か等も併わせて検討した。

a, オキシリン酸について

試験の方法

岐阜県魚苗生産調査事業郡上試験地（郡上郡大和村）において、アマゴの自然発病魚群にオキシリン酸(20倍散)を、純末換算 $10\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$

になるように投薬し治療効果を検討した(第10表)。薬剤の飼料への添加方法は、まず本剤と固型配合飼料をよく混ぜ合わせ、次に飼料重量の10%の水をふりかけて再びよく混ぜ合わせ、1時間表面を乾燥させた。投薬方法は、上記の薬剤添加飼料を5～6日間、手まき給餌した。

実施期間は、1972年6月中旬～8月上旬で、飼育水温（地下水）の旬平均は、6月中旬 14.8°C 、下旬 15.8°C 、7月上旬 16.8°C 、中旬 16.6°C 、下旬 17.4°C 、8月上旬 18.9°C であった。飼育池は、長さ $25\text{m}\times$ 巾 $2\text{m}\times$ 水深 1m の長方形コンクリート池で、流水飼育とした。

結果および考察

投薬期間、毎日の斃死魚数を第1区～第6区に示した。

薬剤の飼料への添加、摂餌状況とも問題点は認められなかった。

図から明らかなように、1, 3, 4, 5, 6区の場合は、著明な治療効果が見られたが、2

第10表 フィールド治療試験(オキシリン酸)試験区

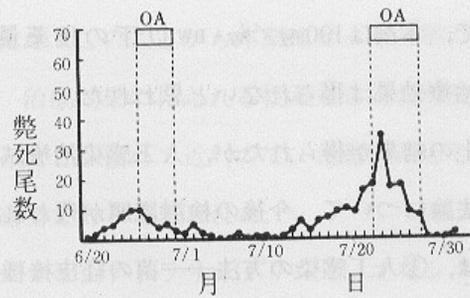
試験区	年 令	尾 数	平均体重
1	0年	6,700尾	18.9g
2	0	13,500	11.3
3	1	780	272
4	1	494	296
5	1	530	260
6	1	965	34

区の場合には治療効果が認められなかった。そこで第11表に示した4株の*A. salmonicida*の薬剤感受性試験を行った(測定は田辺製薬KK)が、いずれの菌株もオキシリン酸に対し高い感受性を示した。吸収試験の項で後述するように、2区の場合の第2回投薬(7月12日~16日)における、オキシリン酸の魚体内濃度を測定したが、吸収にかなりのばらつきが見られ、全般的に魚体内濃度が低かった(第20表)、これらの点が治療効果の認められなかったことと関連していると思われた。

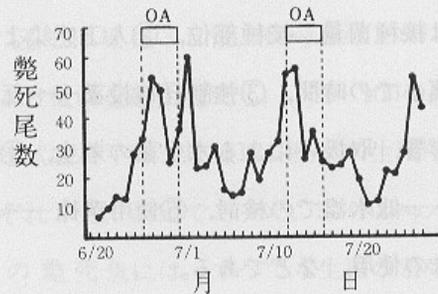
b, AMF-16について

試験の方法

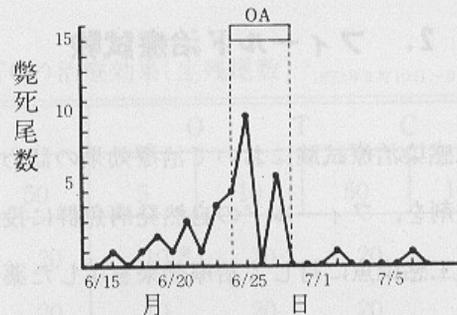
岐阜県魚苗生産調査事業郡上試験地に於いてアマゴの自然発病魚群(0年魚, 15,325尾, 平均体重9.8g)に, AMF-16(純末)を, 30mg/kg・BW, になるように投薬し治療効果を検討した。薬剤の飼料への添加方法は, 本剤を飼料重量の5%の養魚用オイルによく懸濁させ, それを飼料に吸着させた。投薬方法は上記の薬



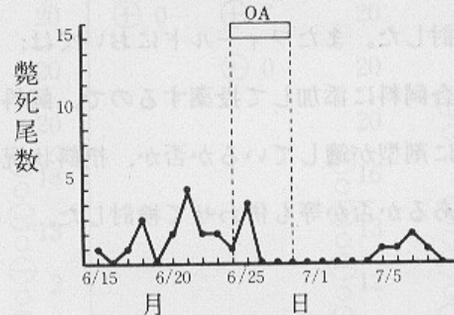
第1図 フィールド治療試験(オキシリン酸)1区



第2図 フィールド治療試験(オキシリン酸)2区



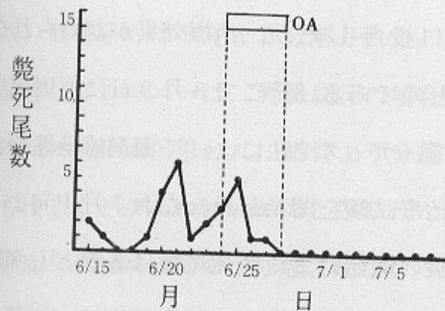
第3図 フィールド治療試験(オキシリン酸)3区



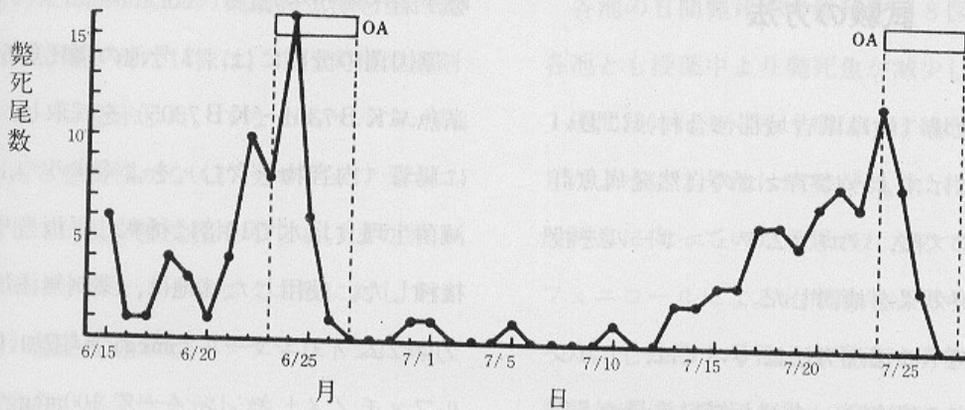
第4図 フィールド治療試験(オキシリン酸)4区

第11表 *A. salmonicida*のオキシリン酸に対する感受性

菌株	MIC (mg/ml)	菌株の由来
Y7101	0.02	1971年, 郡上試験地で分離, オキシリン酸は未使用。
Y7201	0.04	(2)の魚群より, 1972年7月4日に分離。
Y7202	0.02	1972年, 郡上試験地でオキシリン酸を投与していない魚群より7月4日に分離
Y7203	0.02	(1)の魚群より, 1972年8月9日に分離。



第5図 フィールド治療試験(オキシリン酸)5区



第6図 フィールド治療試験(オキシリン酸)6区

剤添加飼料を、5～7日間手まき給餌した。

実施期間は1973年7月上旬～8月下旬で、飼育水温の旬平均は、7月上旬16.7℃、中旬18.0℃、下旬19.2℃、8月上旬19.6℃、中旬20.2℃、下旬20.1℃であった。飼育池は、長さ25m×巾2m×水深1mの長方形コンクリート池で、流水飼育とした。

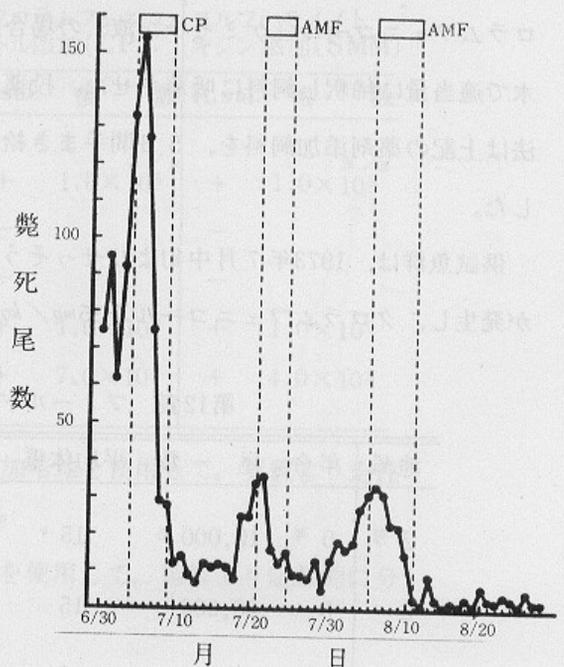
結果および考察

投薬期間と毎日の斃死魚数を第7図に示した。薬剤の飼料への添加、摂餌状況とも問題点は認められなかった。

6月下旬より、せつそう病による斃死魚が増

加し、7月4日より6日間、クロラムフェニコールを75mg/kg・BW投薬し、一応の効果が見られたが、投薬終了約1週間後に再びせつそう病による斃死魚の増加傾向が見られたので、7月21日より本剤を投薬した。投薬3日目より斃死尾数が減少し、一応の効果が認められたが、クロラムフェニコールの場合と同様、投薬終了

約1週間後に再びせつそう病による斃死魚の増加傾向が見られたので、再度8月5日より7日



第7図 フィールド治療試験(AMF-16)

間本剤を投薬した。前回の投薬時と同様、投薬3日目より斃死魚の減少が見られ、以後せっそう病の再発は認められなかった。

c, ナリジクス酸について

試験の方法

袖の谷養魚場（岐阜県吉城郡河合村）において、第12表に示すようにアマゴの自然発病魚群に、ナリジクス酸、クロラムフェニコールを投薬して、治療効果を検討した。

薬剤の飼料への添加方法については、ナリジクス酸・純末の場合は、本剤を飼料重量の5%の養魚用オイルによく懸濁させ、それを飼料に吸着させた。ナリジクス酸・10倍散の場合は、本剤をぬるま湯で溶解し飼料に吸着させた。クロラムフェニコール（ケミセチン液）の場合は水で適当量に稀釈し飼料に吸着させた。投薬方法は上記の薬剤添加飼料を、5日間手まき給餌した。

供試魚群は、1973年7月中旬よりせっそう病が発生し、クロラムフェニコールを 35mg/kg ・

BW経口投与したが、治療効果が認められなかったものである。そこで8月9日に原因菌を分離して、ディスク法によって薬剤感受性を測定し、治療試験を開始した。なお7月中旬より治療試験の開始時まで斃死尾数は各池とも漸増傾向を示し、投薬直前の日間斃死率は、2号池1.2%、3号池4.1%、4号池4.8%で2号池の病勢が若干弱かった。

原因菌の分離には、3号池の斃死魚5尾（供試魚No. K B 7301～K B 7305）を採取し、無菌的に腸管（内容物を含む）をよくすりつぶして、滅菌生理食塩水で10倍に稀釈し平板当り 0.1ml 接種した。使用した培地は、薬剤無添加（F）、クロラムフェニコール 25mcg/ml 添加（CP）、スルファモノメトキシソダ 100mcg/mg 添加（SMM）の普通寒天培地（ニッスイ）である。同時に腎臓より白金耳を用いて薬剤無添加の培地に塗沫を行った。

結果および考察

原因菌の分離結果を第13表に示した。腎臓からは供試した5尾すべてから*A. salmonicida*が分

第12表 フィールド治療試験(ナリジクス酸)試験区

池No.	年令	尾数	平均体重	使用薬剤	投薬量	日数
2号	0年	10,000尾	15g	クロラムフェニコール 〔 50mg (力価)/ ml 〕	$50\text{mg/kg}\cdot\text{BW}$	5日
3	0	26,000	15	ナリジクス酸 〔10倍散〕	25	5
4	0	12,000	15	ナリジクス酸 〔純末〕	25	5

離され、腸管からは3尾より分離された。培地上に発育したコロニーは、腎臓塗沫の場合はいずれも*A. salmonicida*と思われ、腸管より分離した場合もほとんどが*A. salmonicida*と思われた。なお腸管より*A. salmonicida*が分離されなかった2個体のうち、1尾よりは*A. salmonicida*以外の細菌(未同定)が多数分離された。

これらの*A. salmonicida*の薬剤感受性を第14表に示した。分離された14株は、ほぼ同様の薬剤感受性パターンを示した。すなわちサルファ剤にはほとんど感受性がなく、クロラムフェニコールに対しては低い感受性を示した。またオキシテトラサイクリン、ナリジクス酸に対しては極めて高い感受性を示し、フラゾリドンに対しては比較的高い感受性を示した。

著者の一人はせっそう病発病池における同一

魚群より分離した*A. salmonicida*の薬剤感受性が個体によって異なることを見出した(未発表)³⁾がこれら14株がほぼ同じ薬剤感受性パターンを示した事は興味深い。またクロラムフェニコールに対する感受性が低いことは、7月中旬以降の発病に対し、本剤が無効であった原因であると思われた。

各池の日間斃死率の推移を第8図に示した。各池とも投薬中より斃死魚が減少し、投薬終了1週間後にはせっそう病はほぼ終息した。前述したように2号池は病勢が弱く、投薬前より自然終息に向っていたと思われたので、クロラムフェニコールによる治療効果は明らかではなかった。しかし3号池、4号池は病勢も強く、投薬開始時にも斃死魚数が漸増傾向を示していたことを考慮すると、ナリジクス酸による治療効

第13表 菌分離結果

供試魚No.	腎塗沫 (F-1)	無添加 (F-2)		クロラムフェニコール添加 (CP)		スルファモノメトキシシン添加 (SMM)	
	A. sal.	A. sal.	菌数	A. sal.	菌数	A. sal.	菌数
K B 7301	+	+	1.0×10^5 ^{N/g}	+	1.0×10^5 ^{N/g}	+	1.0×10^5 ^{N/g}
K B 7302	+	-		-		-	
K B 7303	+	-		-		-	
K B 7304	+	+	1.0×10^5	+	1.0×10^5	+	1.0×10^5
K B 7305	+	+	1.3×10^4	+	7.0×10^3	+	4.0×10^3

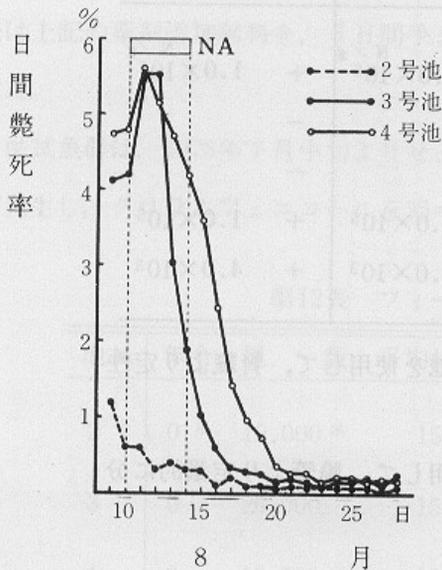
注：腎塗沫-----薬剤無添加培地を使用して、腎臓より定性的に分離。

無添加
クロラムフェニコール添加
スルファモノメトキシシン添加 } 各培地を使用して、腸管より定量的に分離。

第14表 分離された*A.salmonicida*の薬剤感受性(ディスク法)

菌株 No.	スルファモノ メトキシシ	スルフィソメ ゾール	クロラムフェ ニコール	オキシテトラ サイクリン	ナリジクス酸	フラゾリドン
	判定 MIC*	判定 MIC	判定 MIC	判定 MIC	判定 MIC	判定 MIC
KB 7301F-1	+ 160	+ 260	+ 30	≡ <0.051	≡ <0.35	+ 2.9
" F-2	+ 160	-	+ 36	≡ "	≡ "	+ 1.9
" CP	-	-	+ 30	≡ "	≡ "	+ 2.3
" SMM	-	-	+ 25	≡ "	≡ "	≡ 0.93
KB 7302F-1	-	+ 300	+ 17	≡ "	≡ "	≡ 0.93
KB 7303F-1	+ 260	+ 160	+ 25	≡ "	≡ "	+ 1.9
KB 7304F-1	+ 190	-	+ 25	≡ "	≡ "	+ 1.2
" F-2	-	+ 220	+ 36	≡ "	≡ "	+ 1.2
" CP	-	-	+ 36	≡ "	≡ "	+ 2.3
" SMM	-	-	+ 25	≡ "	≡ "	≡ 0.74
KB 7305F-1	-	-	+ 30	≡ "	≡ "	+ 2.3
" F-2	-	-	+ 36	≡ "	≡ "	+ 1.5
" CP	-	-	+ 17	≡ "	≡ "	+ 1.2
" SMM	-	-	+ 14	≡ "	≡ "	+ 2.3

*MIC.....近似値をmcg/mlで示した。



第8図 フィールド治療試験(ナリジクス酸)

果があったと思われた。

両剤とも飼料への添加、摂餌状況について問

題点は認められなかった。

II 毒性試験

フィールドにおいて、各種抗菌剤を経口投薬する場合、対象魚群の体重推定を誤ったり、薬剤の有効成分の把握や認識が不足であったり、また単なる計算の誤りなどから、過剰量の薬剤が投与され薬害による事故を起すことが多い。

そこで本試験では、各種抗菌剤について、通常投薬量の5、10、20倍量を通常の投薬期間与え

魚体への影響を観察した。

試験の方法

供試薬剤・投薬量・投薬期間を第15表に示した。

供試魚はアマゴ0年魚で、平均体重30g（体重の範囲28~33g）、35g（33~38g）のものを各区20尾ずつ用いた。

試験池はコンクリート水槽（長さ85×巾46×水深46cm）で、流水飼育とした。飼育水温は、第16表~第19表の試験結果の表中にそれぞれ示した。

投薬はウレタン等で供試魚を麻酔し、ピンセットを用いて強制経口投薬を行った。

調薬方法は、マス用マッシュ89%、 α -デンプン10%、ビタミンミックス1%、水60%（外割）に所定量の薬剤を加えてペレット状に成型し乾燥させた。

毎日の供試魚の状態を観察し、投薬終了後に

各区より3尾ずつ取上げて、内臓・筋肉をプラン固定して組織学的検査に供した。

結果および考察

結果を第16表~第19表に示した。

<オキシリン酸> オキシリン酸（第16表）については、投薬中・投薬終了後7日間では、斃死魚・異常魚はまったく見られなかった。病理組織学的検査を東京水産大学・隆島史夫氏に依頼したが、その結果の要約は、下記の通りであった。²⁾

1. 肝臓・腎臓・脾臓・膵臓・胃・幽門垂・筋肉・皮ふ・脳を検査したが、肝臓を除き投薬魚と対照魚との間に顕著な差異は認められなかった。
2. 200mg/kg・BW区の供試魚の肝臓には、胞体・核ともに萎縮傾向を示す肝細胞が頻繁に認められ、同様な細胞は100mg/kg・BW区においても若干見られたが、50mg/kg

第15表 供試薬剤と投与量、日数

薬 剤 名	投与量(mg/kg・BW)			投薬日数	剤型
オキシリン酸	50	100	200	5	純末
ナリジクス酸	100	200	400	5	純末
ニフルスチレン酸ナトリウム	250	500	1,000	3	純末
スルフィソゾールナトリウム	500	1,000	2,000	5	純末
BAY-9391	125	250	500	5	純末
AMF-16	300	600	1,200	5	純末

BW区では認められなかった。

3. 切片作成上の不備にもとずくと思われる人為像が著しく、細部にわたっての検討は行ない得なかった。

以上の結果から、本剤の100mg/kg・BW以上の投薬は危険であると思われた。同時に供試した同系の薬剤であるナリジクス酸に比較すると毒性は低いと思われた。

<ナリジクス酸> ナリジクス酸(第16表)については、100mg/kg・BW区では試験期間中に12尾が斃死したが、すべての斃死魚には水生

菌の着生が見られた。そのうち6日目に斃死したのものには、胸鰭・腹鰭基部に充血が見られた。200mg/kg・BW区では、2日目に横転する個体が1尾見られ、4日目に浮腫の状態を示して斃死した。また6日目にも、2個体が横転し7日目に斃死した。試験期間中の総斃死尾数は16尾で、そのうち11尾に水生菌の着生が見られ、6日目に斃死した2個体には、胸鰭・腹鰭基部の充血が見られた。400mg/kg・BW区では、200mg/kg・BW区同様横転する個体が3尾見られ試験期間中には、14尾が斃死したが、100・200

第16表 O A・N Aのアマゴに対する影響 1972年8月17日～8月28日

mg/kg・BW 経過日数	O A			N A			
	50	100	200	100	200	400	
投薬	1	—	—	—	—	—	
	2	—	—	—	1尾横転	1尾横転	
	3	—	—	—	1尾横転 浮腫	1尾横転	
	4	麻醉事故 9尾死	—	—	1尾死・浮腫 1尾死F	1尾死・外観正常 3尾死・麻醉事故	
	5	—	—	—	—	3尾死・外観正常 3尾死・対鰭基部充血	
	6	—	—	—	1尾死F 対鰭基部充血	2尾横転 2尾死・対鰭基部充血	2尾横転 2尾死・外観正常
	7	—	—	—	—	2尾死・外観正常 2尾死F	1尾死・対鰭基部充血 2尾死F
	8	—	—	—	1尾死F	2尾死F	1尾死F
	9	—	—	—	6尾死F	3尾死F	—
	10	—	—	—	1尾死F	—	—
	11	—	—	—	—	—	—
	12	—	—	—	3尾死F 2尾F	3尾死F	1尾死F

F：水生菌着生 W.T. 18.3～19.0°C ・組織標本は6日目各区3尾（NA200,400区は、横転魚1尾、正常魚2尾）づつ採取。

mg/kg・BW区と異り斃死魚に水生菌の着生したものは、4尾であった。少なくとも水生菌の着生を受けていない斃死魚の死因は、本剤の毒性によると思われるが、その尾数は、100mg/kg・BW区1尾、200mg/kg・BW区5尾、400mg/kg・BW区10尾であった。また同時に供試したオキシリン酸の投与魚には、水生菌の着生がまったく見られなかったため、これらの水生菌着生魚の出現は、ナリジクス酸の影響と考えられた。

以上を総合すると、本剤は100mg/kg・BW以上の投薬は危険であると思われた。なお病理組織学的検討は実施中である。

＜スルフィソゾールナトリウム＞ スルフィソゾールナトリウム（第17表・第18表）については、2回試験を行った。500mg/kg・BW区では、2回の試験とも供試魚にはまったく異常が認められなかった。1,000mg/kg・BW区では、1回目には投薬3日目より2尾の体色黒化魚が見られ、6日目、9日目にそれぞれ1尾ずつ斃死した。2回目の試験では、2日目より体色黒化魚が見られ、4日目には最多の8尾となったが8日目には回復した。その間、15日目に横転魚1尾と斃死魚（水生菌着生）1尾、6日目には斃死魚1尾、7日目には横転魚1尾、8日目には斃死魚が1尾見られ、斃死魚の合計は4尾

第17表 NFS・SIZのアマゴに対する影響 1972年9月6日～9月17日

mg/kg・BW 経過日数	N F S			S I Z			
	250	500	1,000	500	1,000	2,000	
投 薬	1	—	—	—	—	—	
	2	—	—	—	—	—	
	3	—	1尾死・腹部点状 出血・尻鳍スレ(固定)	—	—	2尾体色黒化	1尾死(固定)
	4	—	—	—	—	2尾体色黒化	—
	5	—	—	—	—	2尾体色黒化	2尾死
	6	—	1尾死F	—	—	1尾死 1尾体色黒化	1尾死
	7	—	—	—	—	1尾体色黒化	—
	8	—	—	—	—	1尾体色黒化	—
	9	1尾死F	1尾死F	1尾死F	—	1尾死	—
	10	3尾死F	2尾死F	1尾死F	—	—	—
	11	—	—	—	—	—	—
	12	—	—	—	—	—	—

F：水生菌着生 W. T. 18.6～19.2°C 組織標本はNFSのみ4日目に各区3尾ずつ採取。

であった。2,000mg/kg・BW区では、1回目の試験では3日目に1尾、5日目に2尾、6日目に1尾の斃死魚が見られた。これらの斃死魚はすべて外観症状がなく、水生菌の着生も見られなかった。2回目の試験では、2日目より体色黒化魚が出現し、3日目には最多の8尾となったが、9日目には回復した。また7日目に斃死魚（水生菌着生）が1尾見られた。

以上の結果から、本剤は1,000mg/kg・BW以上の投薬は危険であると思われた。なお病理組織学的検討は実施中である。

<ニフルスチレン酸ナトリウム> ニフルスチレン酸ナトリウム（第17表）については、250mg/kg・BW区では、9日目、10日目にそれぞれ1尾、3尾の斃死魚があり、いずれの斃死魚にも水生菌の着生以外に外観症状は見られなかった。500mg/kg・BW区では、3日目に1尾が斃死し腹部に点状出血、尻鰭にスレが見られた。また6日目、9日目、10日目にそれぞれ1尾、1尾、2尾の斃死魚があり、いずれの斃死魚にも水生菌の着生以外外観症状は認められなかった。以上を総合すると、水生菌の着生の見られ

第18表 S I Zのアマゴに対する影響

1972年10月1日～10月12日

mg/kg・BW 経過日数	S	I	Z
	500	1,000	2,000
投 薬 { 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	—	—	—
	—	1尾体色黒化	3尾体色黒化
	—	4尾体色黒化	8尾体色黒化
	—	8尾体色黒化	6尾体色黒化
	—	1尾体色黒化・1尾横転、1尾死*F	4尾体色黒化
	—	1尾体色黒化 2尾死(固定)	4尾体色黒化
	—	1尾体色黒化 1尾横転	3尾体色黒化 1尾死F
	—	1尾死	2尾体色黒化
	—	—	—
	—	—	—
	—	—	—
	—	—	—

F：水生菌着生 W.T. 16.9～17.4°C
組織標本は6日目、各区3尾ずつ採取
※腹鰭基部発赤

なかった斃死魚は、500/kg・BW区の1尾のみであったが、各区に水生菌の着生した斃死魚が2~4尾見られた事は、同時に試験を行ったスルフィソゾールナトリウム投薬区の斃死魚・生残魚に水生菌の着生がまったく見られなかった点を考慮すると、本剤の影響であると思われる。

<BAY-9391> BAY-9391 (第19表) については、125mg/kg・BW区は4~6日目に、250mg/kg・BW区は3~5日目に、500mg/kg・

BW区は3~4日目に斃死魚が見られ、各区とも全供試魚が斃死した。すべての斃死魚には、背部表皮の灰白色化、粘膜の剝離が認められた人工感染治療試験の項で述べたように、この症状は25・50mg/kg・BW区にも認められたもので、本剤の毒性によるものと思われる。

<AMF-16> AMF-16 (第19表) については、300mg/kg・BW区では供試魚に異常はまったく認められなかった。600mg/kg・BW

第19表 BAY・AMFのアマゴに対する影響

1973年9月6日~17日

mg/kg・BW 経過日数	B A Y			A M F		
	125	250	500	300	600	1,200
投 薬	1	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	—	—
	3	—	7尾死 4尾 } 症状	9尾死 4尾 } 症状	—	—
	4	2尾死 } * 10尾 } 症状	11尾死 } 2尾 } 症状	11尾死・症状	—	—
	5	15尾死 } 2尾 } 症状	2尾死・症状	—	—	—
	6	3尾死・症状	—	—	1尾横転	1尾死
	7	—	—	—	1尾横転	—
	8	—	—	—	1尾死F	—
	9	—	—	—	1尾死F	1尾死 } 2尾 } F
	10	—	—	—	1尾死F	2尾死 } 1尾 } F
	11	—	—	—	—	1尾死F
	12	—	—	—	—	—

F: 水生菌着生 W.T. 18.6~19.4°C 組織標本は6日目 (BAY 125区は斃死魚1尾のみ。TMP 1,200区は斃死魚1尾を含む) 各区3尾ずつ採取。

*症状: 背部皮ふ白色化, 粘膜剝離。

区では、6日目に横転魚が1尾出現し、8日目に斃死した。その後9日目、10日目に各1尾が斃死した。すべての斃死魚には水生菌の着生が見られた。1,200mg/kg・BW区では、6、9、10、11日目にそれぞれ、1,1,2,1尾が斃死した。9日目以降のすべての斃死魚には水生菌の着生が見られた。本剤の600mg/kg・BW区は、スルフィソゾール500mg/kg・BW、トリメトプリム100mg/kg・BWの投薬量になるが、前述したようにスルフィソゾールナトリウム単剤では、500mg/kg・BW区に異常が認められなかった点から、これらの横転魚・斃死魚は、トリメトプリムの影響あるいは、両剤の複合効果であると思われる。また本剤の1,200mg/kg・BW区は、スルフィソゾール1,000mg/kg・BW、トリメトプリム200mg/kg・BWの投薬量になる。この投薬量では、スルフィソゾールナトリウム単剤でかなりの影響が見られたが、トリメトプリムが加わることによって影響が大きくなるという傾向は認められず、今後トリメトプリム単剤の毒性を検討する必要があると考えられた。なお病理組織学的検討は実施中である。

III 吸収試験

細菌性疾病に対して、化学療法剤を使用し治療効果を求めるとき、病原体に関してはその薬剤に対する感受性、すなわち最少阻止濃度が、魚体に関してはその薬剤の吸収、すなわち魚体内濃度が問題になる。また魚体を食品として考

える場合には、その薬剤の魚体内残留が問題になる。そこで、治療試験において効果の認められた2剤について、魚体内への吸収・排泄を見るために、本試験を行った。

1. オキシリン酸について

a, 0年魚での試験

試験の方法

実施期間は、1972年7月12日～16日である。

供試魚は、岐阜県魚苗生産調査事業郡上試験地で飼育中のアマゴ0年魚(13,500尾・平均体重11.3g)で、せつそう病の自然発病魚群であった。飼育池は、長さ25m×巾2m×水深1mの長方形コンクリート池で流水飼育とした。試験期間中の水温は、16.3℃～17.1℃であった。薬剤は20倍散を使用し、投薬量は純末換算で10mg/kg・BWとした。薬剤の飼料への添加方法は、まず本剤と飼料をよく混ぜ合わせ、次に飼料重量の10%の水をふりかけて再びよく混ぜ合わせ、表面を乾燥させた。投薬方法は上記の薬剤添加飼料を5日間手まき給餌した。給餌率は1.1%であった。サンプリングは、初回投薬終了48時間後、同120時間後に行い、10尾をプールして1サンプルとし、10サンプル採取した。これらの魚体の平均体重は、13.0g(範囲3.0～24.6g)であった。魚体内濃度の定量は、田辺製薬KKに依頼した。

結果および考察

魚体内濃度の定量結果を第20表に示した。前述したように本試験の供試魚は、フィールド治療試験において治療効果の見られなかった魚群である。初回投薬終了48時間後には、肝臓において60%、腎臓において90%、筋肉において100%、同120時間後には、それぞれ30、100、100%のサンプルに本剤の活性が見られなかった。また48時間後の腎臓において1サンプルが2.3 mcg/g、120時間後の肝臓の1サンプルが1.5 mcg/gとかなり高い値を示すものもあった。このことは本試験のアマゴ0年魚の魚体内濃度

が、後述するヤマメ1年魚(第21、22表)の場合と比較して、全般的にかなり低く、またばらつきが非常に大きいと言えよう。治療効果との関連については、原因菌のMICが0.02~0.04 mcg/mlに比較して、定量限界が1.0mcg/gと高いので若干の問題点もあるが、やはり全般的には十分な治療効果の望める魚体内濃度ではないと思われた。1年魚に比して吸収の良くない点については、今後更に検討する必要があると思われた。

b, 1年魚での試験

試験の方法

第20表 アマゴ0年魚におけるオキシリン酸(20倍散)の魚体内濃度
単位: mcg/g

* サンプルNo.	初回投薬終了48時間後			初回投薬終了120時間後		
	肝 臓	腎 臓	筋 肉	肝 臓	腎 臓	筋 肉
1	+	-	-	-	-	-
2	+	-	-	-	-	-
3	-	-	-	+	-	-
4	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	1.5	-	-
6	+	-	-	+	-	-
7	-	-	-	+	-	-
8	-	-	-	+	-	-
9	-	2.3	-	+	-	-
10	+	-	-	+	-	-

* 1サンプルは、10尾プール 定量限界1.0mcg/g +…活性あり -…活性なし

実施期間は、1972年8月1日～10日である。

供試魚は、岐阜水試で飼育中のヤマメ *O. masou* <北海道産> 1年魚（各区172尾、平均体重144.2g）である。飼育池は長さ5.7m×巾2.3m×水深0.6mの長方形コンクリート池で流水飼育とした。試験期間中の水温は、17.0℃～22.7℃であった。薬剤は、純末と20倍散の二種類を使用し、投薬量は10mg/kg・BW（20倍散区は純末換算）とした。薬剤の飼料への添加方法は、純末の場合は本剤を水によく懸濁させて飼料に吸着させた。20倍散の場合は、まず本剤と飼料をよく混ぜ合わせ、次に飼料重量の10%の水をふりかけて再びよく混ぜ合わせ、表面を乾燥させた。投薬方法は、上記の薬剤添加飼料を5日間手まき給餌した。給餌率は1%であった。サンプリングは、初回投薬終了48時間後、同120時間後に各区16尾ずつ、また薬剤の残留性を見るために、最終投薬終了72時間後、同120時間後に各区5尾ずつ、血清・肝臓・腎臓・筋肉を個別に採取した。魚体内濃度の定量は、田辺製薬KKに依頼した。

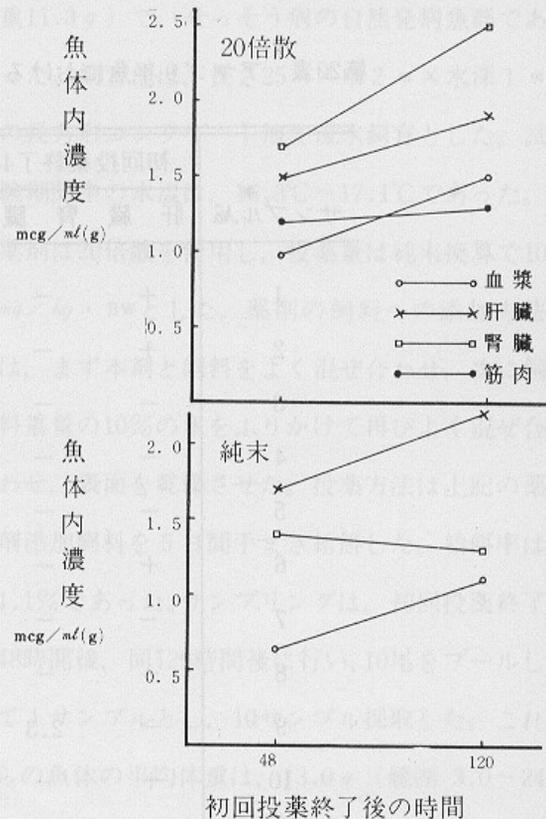
結果および考察

魚体内濃度の定量結果を第21表、第23表に、その経時変化を第9図に示した。吸収についてみると、純末・20倍散区とも全般的によく吸収されており、原因菌のMICが0.02～0.04mcg/mlであることを考えると、治療効果は充分期待できよう。個別別のばらつきは、血清<肝臓

<腎臓<筋肉の順であった。剤型について見ると、純末投与区の方がばらつきが大きく、水に不溶な点から調薬過程にも問題があると思われた。また投薬回数が多くなると、純末・20倍散区ともばらつきが小さくなる傾向が見られた。

吸収の経時変化は、サンプリングの回数が少ないので詳細は明らかではないが、初回投薬終了48時間後には高い体内濃度を示し、同120時間後（最終投薬終了24時間後）には、純末区の腎臓を除いて更に上昇が見られた（第9図）。

残留について見ると、最終投薬終了120時間後ではまったく検出されなかったが、同72時間後の純末区では、5尾中の2尾に残留が見られた。一般に飼育水温が低いと魚体内の代謝機能も低いと考えられ、本試験中の飼育水温はマス



第9図 ヤマメ1年魚におけるオキシリン酸の魚体内濃度。

第21表 ヤマメ1年魚におけるオキシリン酸(純末)の魚体内濃度
単位mcg/ml(g)

サンプルNo.	初回投薬終了48時間後				初回投薬終了120時間後			
	血清	肝臓	腎臓	筋肉	血清	肝臓	腎臓	筋肉
1	—	—	—	—	0.96	1.8	—	—
2	0.66	—	2.4	—	0.98	1.8	2.4	1.9
3	0.24	—	—	—	0.96	2.1	+	1.9
4	0.58	2.8	2.6	+	0.92	2.5	—	—
5	0.44	+	—	—	0.60	+	—	—
6	0.78	2.1	+	—	×	2.8	3.0	2.1
7	0.58	—	—	—	0.63	2.4	3.2	—
8	0.98	2.1	2.6	+	1.20	—	—	—
9	1.05	4.4	4.0	—	1.90	5.8	4.2	2.1
10	1.40	3.8	4.6	3.2	0.87	1.9	—	—
11	0.78	1.9	2.4	—	0.96	2.5	+	—
12	0.85	3.2	3.0	—	1.18	2.8	2.7	—
13	0.72	2.5	+	—	1.18	2.3	+	—
14	0.66	2.2	+	—	0.56	—	—	—
15	—	+	—	—	2.60	4.4	4.5	2.2
16	0.46	×	×	×	×	×	×	×
平均	0.64	1.7	1.4		1.11	2.2	1.3	

サンプル平均体重 155.7g (範囲62.3~311.6g) 定量限界: 血清
0.2mcg/ml その他 1.8mcg/g +…活性あり —…活性なし
×…欠測

類の池中養殖においては、比較的高い水温であった点を考慮すると、投薬終了後の食用魚出荷には充分注意する必要があると思われた。

2. ナリジクス酸について

試験の方法

実施期間は、1972年10月3日~7日である。

供試魚は、岐阜水試で飼育中のアマゴ0年魚(平均体重75.9g)である。飼育池は、長さ85cm×巾46cm×水深46cmの長方形コンクリート池で流水飼育とした。試験期間中の水温は、17.2°C~17.6°Cであった。剤型・投薬量・サンプリングの時間と臓器を第24表に示した。調薬方法はマス用マッシュ89%、 α -デンプン10%、ヒタ

第22表 ヤマメ1年魚におけるオキシリン酸(20倍散)の魚体内濃度
単位: mcg/ml(g)

サンプルNo.	初回投薬終了48時間後				初回投薬終了120時間後			
	血清	肝臓	腎臓	筋肉	血清	肝臓	腎臓	筋肉
1	0.50	-	-	-	1.30	2.1	2.6	-
2	0.74	+	+	+	2.00	+	2.8	1.9
3	1.25	3.7	2.8	2.4	0.92	+	-	-
4	0.98	+	2.6	2.0	1.75	2.7	3.9	3.0
5	1.18	2.0	+	+	1.30	1.8	+	+
6	0.70	+	+	-	1.45	2.5	2.4	2.3
7	0.85	+	2.4	-	2.00	2.1	2.4	2.5
8	1.00	2.7	3.7	2.9	1.80	2.1	2.5	2.4
9	1.20	1.8	2.7	2.5	1.18	2.3	3.2	3.4
10	0.38	-	-	-	0.78	-	6.0	-
11	0.76	3.4	1.8	2.1	1.20	2.4	1.9	+
12	1.30	2.1	3.4	2.2	2.15	2.0	2.4	-
13	1.20	3.6	3.9	3.3	1.10	2.1	2.7	+
14	0.84	1.8	2.8	+	×	2.5	2.7	1.8
15	1.05	2.0	+	+	×	3.2	2.7	2.0
16	1.75	×	×	×	×	×	×	×
平均	0.98	1.5	1.7	1.2	1.50	1.9	2.5	1.3

サンプル平均体重181.6g (範囲68.0~356.6g) 定量限界: 血清
0.2mcg/ml その他 1.8mcg/g +……活性あり -……活性
なし ×……欠測。

ミンミックス1%, 水60% (外割) に所定量の
薬剤を加えてペレット状に成型し乾燥させた。
投薬は供試魚を麻酔してピンセットを用いて強
制経口投与を1回行った。給餌率は0.5%とし
た。魚体内濃度の定量は、第一製薬KKに依頼
した。

結果および考察

魚体内濃度の定量結果を第25表~第27表に、
その経時変化を第10, 11図に示した。

投薬3時間後には、30・100mg/kg・BW区と
もかなりの吸収が認められたが、筋肉の場合30
mg/kg・BW区ではほとんど吸収が見られない
のに、100mg/kg・BW区では6.3mcg/gと高い

第23表 ヤマメ1年魚におけるオキシリン酸の魚体内残留濃度
単位: mcg/g

サンプルNo. (純末)	投薬終了72時間後				投薬終了120時間後			
	体重	肝臓	腎臓	筋肉	体重	肝臓	腎臓	筋肉
1	168	-	-	-	190	-	-	-
2	208	-	-	-	96	-	-	-
3	66	+	+	+	123	-	-	-
4	78	-	-	-	174	-	-	-
5	80	2.7	+	1.7	98	-	-	-
(20倍散)								
1	183	-	-	-	201	-	-	-
2	170	-	-	-	181	-	-	-
3	127	-	-	-	195	-	-	-
4	239	-	-	-	167	-	-	-
5	68	×	-	-	128	-	-	-

定量限界 1.5mcg/g +……活性あり -……活性なし ×……欠測

第24表 ナリジクス酸吸収試験の剤型、投薬量とサンプリング部位

剤型	経過時間									
	投薬量	3	6	12	24	36	48	72	96	
微粉末	30	P, M, L, K, G	P, M, L, K, G	P, M, L, K, G	P, M					
	100	P, M, L, K, G	P, M, L, K, G	P, M, L, K, G	P, M					
錠用末	100	-	P, M, L, K, G	P, M, L, K, G	-	-	-	-	-	

P: 血漿 M: 筋肉 L: 肝臓 K: 腎臓 G: 鰓

濃度を示した。魚体内濃度のピークは、30mg/kg・BW区の場合6時間後に見られ、血漿8.6mcg/ml、筋肉7.7mcg/g、肝臓13.9mcg/g、腎臓12.2mcg/gの値を示し、100mg/kg・BW区の場合は12時間後に見られ、血漿16.5mcg/ml、筋肉12.5mcg/g、肝臓39.7mcg/g、腎臓22.2mcg/gの値を示した。なお鰓の場合は両区とも6時間後にピークがあり、30mg/kg・BW区

では32.1mcg/g、100mg/kg・BW区では69.0mcg/gを示した。

魚体内濃度の持続、残留について見ると、30mg/kg・BW区の場合血漿では36時間後にも3.2mcg/mlと持続を示し、48時間後まで1.7mcg/mlの残留が認められたが、72時間以後は検出されなかった。筋肉では24時間後にも5.2mcg/gと持続を示し、36時間後まで0.8mcg/gの残

第25表 アマゴ0年魚におけるナリジクス酸(微粉末)
の魚体内濃度<30mg/kg・BW> 単位: mcg/ml(g)

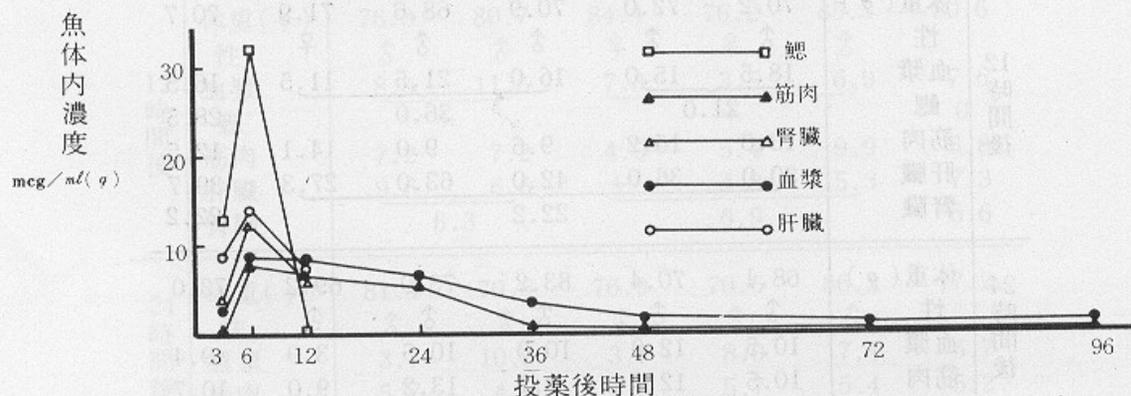
サンプルNo.		1	2	3	4	5	平均
3時間後	体重(g)	86.4	74.2	69.5	89.7	71.3	78.2
	性	♂	♂	♀	♂	♂	
	血漿	3.2	3.3	3.0	2.2	4.8	3.3
	鰓	9.6			16.5		13.0
	筋肉	+	0	+	0	0	0
	肝臓 腎臓	8.4	6.0	8.7	12.6	8.4	8.8
		+		6.9			3.5
6時間後	体重(g)	70.9	74.9	74.6	71.1	75.9	73.5
	性	♂	♂	♂	♂	♂	
	血漿	8.9	6.9	7.2	10.5	9.6	8.6
	鰓	42.0			22.2		32.1
	筋肉	9.3	6.0	7.5	8.1	7.5	7.7
	肝臓 腎臓	15.6	6.9	17.7	15.3	14.7	13.9
	10.2			14.1			12.2
12時間後	体重(g)	76.3	80.7	84.4	76.2	85.3	80.6
	性	♂	♂	♀	♀	♂	
	血漿	8.9	11.5	7.3	3.5	6.9	7.6
	鰓	+			+		0
	筋肉	7.2	7.2	4.5	5.4	9.9	6.8
	肝臓 腎臓	9.6	6.6	+	4.8	15.3	7.3
	6.3			6.9			6.6
24時間後	体重(g)	81.4	70.6	76.9	70.6	86.3	77.2
	性	♂	♂	♂	♂	♂	
	血漿 筋肉	3.7	10.5	3.7	8.0	7.4	6.7
	5.7	4.8	4.5	5.7	5.4	5.2	
36時間後	体重(g)	77.1	80.4	77.9	72.9	80.7	77.7
	性	♂	♂	♂	♂	♂	
	血漿 筋肉	2.5	3.5	2.3	4.3	3.2	3.2
	+	4.0	0	0	+	0.8	
48時間後	体重(g)	68.8	83.7	70.0	71.4	77.2	74.2
	性	♂	♂	♂	♂	♂	
	血漿 筋肉	2.6	1.4	1.4	1.3	1.8	1.7
	0	+	0	0	0	0	
72時間後	体重(g)	73.3	69.3	75.7	70.6	68.3	71.4
	性	♂	♂	♂	♂	♂	
	血漿 筋肉	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	
96時間後	体重(g)	73.9	79.5	66.9	73.9	82.6	75.4
	性	♂	♂	♂	♂	♂	
	血漿 筋肉	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	

第26表 アマゴ0年魚におけるナリジクス酸(微粉末)
の魚体内濃度 $100\text{mg/kg}\cdot\text{BW}$ 単位: $\text{mcg/ml}(g)$

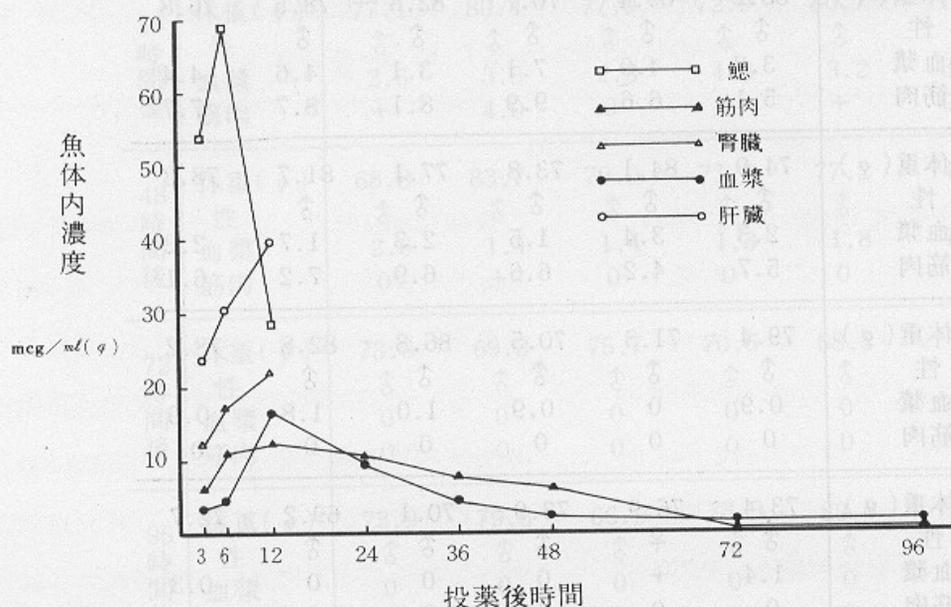
サンプルNo.		1	2	3	4	5	平均
3時間後	体重(g)	81.7	78.7	85.3	79.7	83.6	81.8
	性	♂	♂	♂	♂	♂	
	血漿	2.8	6.1	1.6	4.8	2.2	3.5
	鰓	66.0			42.0		54.0
	筋肉	6.6	8.7	6.0	5.1	5.1	6.3
	肝臓	20.4	24.6	18.9	30.0	25.2	23.8
	腎臓	12.3			12.3		12.3
6時間後	体重(g)	86.0	74.2	73.8	88.1	69.8	78.4
	性	♂	♂	♂	♂	♂	
	血漿	5.1	4.6	4.3	5.5	4.7	4.6
	鰓	90.0			48.0		69.0
	筋肉	5.7	13.2	8.4	12.0	15.9	11.0
	肝臓	37.5	28.8	17.4	34.5	34.5	30.5
	腎臓	16.2			18.5		17.4
12時間後	体重(g)	70.2	72.0	70.9	68.6	71.9	70.7
	性	♂	♂	♂	♂	♀	
	血漿	18.5	15.0	16.0	21.5	11.5	16.5
	鰓	21.0			36.0		28.5
	筋肉	13.8	16.2	9.6	9.0	14.1	12.5
	肝臓	30.0	36.0	42.0	63.0	27.3	39.7
	腎臓			22.2			22.2
24時間後	体重(g)	68.1	70.4	83.2	73.9	69.2	73.0
	性	♂	♂	♂	♂	♂	
	血漿	10.5	12.0	10.0	10.5	3.9	9.4
	筋肉	10.5	12.9	8.1	13.2	9.0	10.7
36時間後	体重(g)	83.2	69.4	70.7	82.3	78.5	76.8
	性	♂	♂	♂	♂	♂	
	血漿	3.2	4.0	7.1	3.1	4.6	4.4
	筋肉	5.1	6.6	9.9	8.1	8.7	7.7
48時間後	体重(g)	74.9	84.1	73.8	77.1	81.7	78.3
	性	♂	♂	♂	♂	♂	
	血漿	2.3	3.4	1.5	2.3	1.7	2.2
	筋肉	5.7	4.2	6.6	6.9	7.2	6.1
72時間後	体重(g)	79.4	71.3	70.5	86.8	82.8	78.2
	性	♂	♂	♂	♂	♂	
	血漿	0.9	0	0.9	1.0	1.8	0.9
	筋肉	0	0	0	0	0	0
96時間後	体重(g)	73.4	76.9	73.9	70.1	69.2	72.7
	性	♂	♀	♂	♂	♂	
	血漿	1.4	+	0	0	0	0.3
	筋肉	0	0	0	0	0	0

第27表 アマゴ0年魚におけるナリジクス酸(錠用末)
の魚体内濃度<100mg/kg・BW> 単位: mcg/ml(g).

サンプルNo.	1	2	3	4	5	平均	
6時間後	体重(g)	69.0	69.0	78.4	73.5	81.3	74.2
	性	♂	♂	♂	♂	♂	
	血漿	7.5	10.0	8.6	11.0	7.5	8.9
	鰓	48.0			90.0		69.0
	筋肉	7.2	7.0	9.6	5.2	7.9	7.4
	肝臓	27.6	21.3	28.5	20.7	31.5	26.0
12時間後	体重(g)	73.9	70.8	72.0	85.3	69.7	74.3
	性	♀	♂	♂	♀	♂	
	血漿	5.7	14.5	10.5	10.5	11.5	10.5
	鰓	21.0			24.8		22.9
	筋肉	8.8	7.5	7.3	5.2	8.1	7.4
	腎臓	26.4	30.0	21.9	20.7	24.3	24.7
腎臓			25.8			25.8	



第10図 アマゴ0年魚におけるナリジクス酸(微粉末)の魚体内濃度<30mg/kg・BW投与>



第11図 アマゴ0年魚におけるナリジクス酸(微粉末)の魚体内濃度<100mg/kg・BW投与>

留が見られたが、48時間以後は検出されなかった。鰓の場合は12時間後にほとんど残留が見られなくなり、肝臓・腎臓は12時間後には、それぞれ7.3, 6.6mcg/gと持続を示した。100mg/kg・BWの場合、血漿では48時間後にも2.2mcg/mlと持続を示し、96時間後にも5個体のうち2個体に残留が認められた。筋肉では48時間後まで6.1mcg/gと持続を示したが、72時間以後は残留が認められなかった。鰓の場合は12時間後には28.5mcg/gと持続を示した。

30mg/kg・BW区と100mg/kg・BW区を比較すると、後者は前者よりも吸収が早く、魚体内濃度が、長く持続しほぼ2～3倍の値を示した。

剤型について微粉末と錠剤末における吸収の差を、6, 12時間後に比較したが、有意差は認められなかった。

本剤は鰓へ非常に速やかに吸収され、また極めて高い濃度を示した事は注目された。

IV 嗜好性試験

せっそう病に対する化学療法剤として、従来からサルファ剤が多用されているが、サルファジメトキシシ・スルファモノメトキシシ等を経口投与した場合に、摂餌が悪化し投薬が困難になる例が経験的に知られている。本試験の目的は、スルファモノメトキシシナトリウムとスルファイソゾールナトリウムについて、アマゴの嗜好性を検討することである。

試験の方法

実施期間は、1972年10月2日～20日である。

試験区は、スルファモノメトキシシナトリウム区とスルファイソゾールナトリウム区を設けた。供試魚は、岐阜水試で飼育中のアマゴ0年魚（各区277尾、平均体重53.2g）を用いた。投薬量は各区とも100mg/kg・BWとした。薬剤の飼料への添加方法は、各薬剤を水に溶解させて、その水溶液を配合飼料にふりかけて吸着させた。投薬方法は、上記の薬剤添加飼料を7日間手まき給餌した。投薬期間中の給餌率は1.7%であり、投薬終了後（8日目以降）は摂餌しなくなるまで給餌した。飼育には長さ1.9m×巾1.3m×水深0.4mの長方形コンクリート池を用い、流水飼育とした。試験期間中の水温は、12.9℃～16.9℃であった。

結果および考察

試験結果を第28表に示した。

スルファモノメトキシシナトリウム区（以下SMM区）は、スルファイソゾールナトリウム区（以下SIZ区）に比較して、投薬2日目より給餌時間が長くなるようになり、4日目には、明らかに摂餌状況が悪化した。両区が同じ給餌量であった5日目までに給餌に要した合計時間は、SMM区68分、SIZ区35分であった。更

第28表 SMMとSIZのアマゴに対する嗜好性

経過日数	スルファモノメトキシ区						スルファイソゾール区					
	給餌量	給餌時間	回数	斃尾	死数	摂餌状況	給餌量	給餌時間	回数	斃尾	死数	摂餌状況
投薬	1日	255 g	7分	1回	2 F尾	良好	255 g	7分	1回	1 F尾		良好
	2	255	10	1		"	255	7	1	3 F		"
	3	255	15	1		"	255	7	1			"
	4	255	16	1	2 F	普通	255	7	1	2 F		"
	5	255	20	1	1	"	255	7	1	1 F		"
	6	155	31	2	5 (内1 F)	不良	255	7	1	2 F		"
	7	165	41	2	9 (内2 F)	"	255	7	1	2 F		"
	8	90*		1	6 (内1 F)	"	500		1	3 F		"
	9	140*		1	3 F	"	500		1	1 F		"
	10	休餌	—	—		—	休餌	—	—			—
	11	330*		1	8 F	普通	700		1	3 F		良好
	12	270*		1	2 F	"	400		1			"
	13	330*		1	5 F	良好	500		1			"
	14	310*		1	2 F	"	320		1	1 F		"
	15	330*		1	1 F	"	500		1	1 F		"
	16	440*		1		"	400		1	1 F		"
	17	休餌	—	—		—	休餌	—	—			—
	18	540*		1		"	600		1	2 F		良好
	19	390*		1	1 F	"	410		1	1 F		"

※斃死尾数を考慮した補正值 F:水生菌着生

にSMM区は、6日目、7日目には所定の給餌量（給餌率 1.7%）の給餌が不可能になり、それぞれ39.2%、35.3%の残餌を出し、従って投薬量もそれぞれ60.8mg/kg・BW、64.7mg/kg・BWしか投薬できなかった。

投薬終了後は、1日に1回摂餌しなくなるまで給餌したが、SMM区では投薬終了後2日間は極めて摂餌が悪く、6日目によく良好な摂餌を示すようになった。SIZ区は投薬中・投薬終了後を通じて良好な摂餌を示した。投薬終了後5日間の総給餌量は、SMM区 830 g、

SIZ区 2,100 g で明らかに差が見られた。

試験期間中に、SMM区47尾、SIZ区24尾の斃死魚が見られたが、SMM区の5、6、7、8日目における、1、4、7、5尾以外は、すべて成熟した雄魚で水生菌の着生が見られた。

SMM区のこれらの死亡魚の死因は不明であるが、すべて体色が青緑色に変化しており、同様な個体がSMM区には投薬4日目より多数出現し、投薬終了後に回復した事を考えると、薬剤の毒性との関連があると思われた。しかし本剤は通常100mg/kg・BW、5～7日間の経口投与

がなされているので、毒性については更に詳細な検討が必要であると思われる。S I Z区には供試魚の異常は認められなかった。

要 約

<人工感染治療試験>

1. オキシリン酸、ナリジクス酸、ニフルプラジン、ニフルスチレン酸ナトリウム、スルフィソゾールナトリウム、BAY-9391、オキシテトラサイクリンについて、せっそう病の人工感染治療試験を行った。
2. オキシリン酸は $2.5\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ 以上・5日間投与、ナリジクス酸は $5\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ 以上・5日間投与、BAY-9391は $25\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ 以上・5日間投与で治療効果が認められた。
3. ニフルプラジンは $8\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ 以下・3日間投与、ニフルスチレン酸ナトリウムは、 $100\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ 以下・3日間投与、スルフィソゾールナトリウムは $200\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ 以下・5日間投与、オキシテトラサイクリンは $100\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ 以下・5日間投与では治療効果が認められなかった。

<フィールド治療試験>

1. オキシリン酸、AMF-16、ナリジクス酸について、せっそう病のフィールド治療試験を行った。
2. オキシリン酸は $10\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ ・5～6日間投与、AMF-16は $30\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ ・5～7日間投与、ナリジクス酸は $25\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$

・5日間投与で治療効果が認められた。

<毒性試験>

1. オキシリン酸、ナリジクス酸、ニフルスチレン酸ナトリウム、スルフィソゾールナトリウム、BAY-9391、AMF-16について、毒性試験を行った。
2. オキシリン酸・ナリジクス酸は $100\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ ・5日間投与、スルフィソゾールは $1,000\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ ・2日間投与、ニフルスチレン酸ナトリウムは $250\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ 以上・3日間投与、BAY-9391は $25\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ 以上・5日間投与、AMF-16は $600\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{BW}$ 以上・5日間投与で影響が認められた。

<吸収試験>

1. オキシリン酸、ナリジクス酸について、吸収試験を行った。
2. オキシリン酸はアマゴ0年魚にはあまり吸収されなかったが、ヤマメ1年魚にはよく吸収された。
3. ナリジクス酸はアマゴ0年魚によく吸収された。

<嗜好性試験>

1. スルファモノメトキシナトリウムとスルフィソゾールナトリウムについて、アマゴに対する嗜好性試験を行った。
2. スルファモノメトキシナトリウム投与区は、摂餌の悪化、副作用が見られたが、スルフィソゾールナトリウム投与区は影響が見られなかった。

and Yamame (*Oncorhynchus masou ishikawae*), Japan J. Microbiol., 16(3), pp233~238.

1) AOKI T. etal. 1972; Studies of Drug Resistance and R Factors in Bacteria from Pond-Cultured Salmonids 1. Amago (*Oncorhynchus rhodurus macrostomus*)

2) 降島史夫, 1972; オキシリン酸の毒性に関する病理組織学的検査結果, リコピー。
3) 森川進, 1972; 未発表。