

家畜抗菌剤研究会報

PROCEEDINGS OF THE JAPANESE
SOCIETY OF ANTIMICROBIALS
FOR ANIMALS

No. 7

March, 1986

家畜抗菌剤研究会

Japanese Society of Antimicrobials
for Animals

目 次

特集：最近開発された家畜の細菌性呼吸器病 および消化器用抗菌性物質の基礎面と応用面

はじめに	高橋 勇	1
1. フマル酸チアムリンについて	近藤房生	3
2. スペクチノマイシンについて	片江宏己	15
3. ドキシサイクリンについて	平井輝生	31
4. スルファモメトキシシンとオルメトプリムの合剤について	高島俊弘	45
5. スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	中元弘次	56
6. ビコザマイシンについて	岡野圭介	72
抗菌性物質に関する情報		90
抗菌性物質に関する用語解説		92
会務報告		94
会 則		99

特集：最近開発された家畜の細菌性呼吸器病および
消化器病用抗菌性物質の基礎面と応用面*

A Symposium : New Antimicrobial Agents
Applied for Bacterial Infection of Respiratory
and Digestive Organs in Domestic Animals

はじめに

高橋 勇 (日本獣医畜産大学)

近年、畜産経営が大規模化するに伴って、各種の伝染病が多発し、その被害が増大している。ところが、細菌性伝染病の多くは、ワクチンがなく、またワクチンがあるものでも、必ずしも確実な効果をあげえないときや対策に急を要する場合もあるなどの諸点から、それらの防除のために、各種の抗菌性物質が広く応用されており、かなりの効果をあげていることは周知の事実である。

また、一方では家畜への抗菌剤の広範な応用に伴って薬剤耐性菌の増加や畜産物への薬剤残留が問題となってきた。

以上のような背景のもとで、ここ4、5年の間に新しい抗菌性物質がつつぎと開発され、漸時野外に応用されつつある。

そこで本会では、会の目的にもかかっている「抗菌性物質の家畜への応用上の問題点の検討、技術・知識の普及を行い、……薬剤使用の適正化をはかる」という観点から、今回は最近開発された抗菌性物質に関するシンポジウムを開催することとした。

本会がこれまで11回にわたり実施してきたシンポジウムでは、このような課題はまだとりあげたことがなかったので、今回の企画にあたり、まず最初に対象とする抗菌性物質を、何年以降に承認されたものとするかを検討した。その結果、承認後5年以上経過したものについては、すでに報告や解説が多く公表されており、これらに対する認識がかなり普及しているものと考えられるので除外し、昭和56年以降に承認されたものに絞った。さらに、シンポジウムの開催時間の制約もあるので、現在、野外で最も多発している呼吸器病および消化器病への応用を目的として開発された6種の抗菌性物質に対象を限定することとなった。

したがって、今回は次のものは対象外となったので、ご諒承いただきたい。すなわち、目下開発中のものや申請中のもの(昭和60年1月現在)、昭和55年以前にすでに成分(薬剤の原体)として承認をうけており、その後新たに用途開発等が行われたもの、局所投与剤(乳房内や子宮・膈内の投与剤)、小動物専用薬剤ならびに抗原虫剤として承認されたものは除いた。

次に、各演者の講演にさいしては、あくまでも学問的立場にたつて、当該薬品について基礎的な面と臨床的な面を客観的に紹介を願うこととした。このため、標題および講演中ならびに要旨中で用いる薬剤名は製剤名ではなく、一般名で発表するようお願いした。ただし、今後

*昭和60年4月8日に開催された、本会主催の第12回シンポジウムの要旨

2 家畜抗菌会報 (1986)

取者あるいは要旨の読者が、このシンポジウムで示された成績を参考として、当該薬剤を実際応用に移す場合の便宜を計るために、各要旨の本文の最後に承認事項（製剤名、用法、用量、効能その他）に関する項を設けることとした。

なお、本会としては、今後機会をみて、同様の企画を実施したいと考えている。

（編集者注：以下の各要旨の本文中あるいは図表中における *Salmonella* の菌名に関しては、既発表の文献から引用したもの、あるいは著者以外の研究者の成績を引用したものが大部分であるため、Le Minorの提案した記載法（1983）にはよらず、原文の記載名をそのまま掲載した）

1. フマル酸チアムリンについて

近 藤 房 生

(宮崎大学農学部獣医公衆衛生学教室)

Tiamulin hydrogen fumarate

Fusao KONDO

Department of veterinary public health,
Faculty of Agriculture, Miyazaki University

1. 開発の経緯

フマル酸チアムリンはプロウロムチリンの半合成誘導体であり、従ってその起源はプロウロムチリンの発見にさかのぼる。

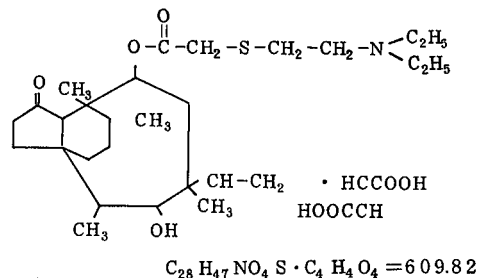
プロウロムチリンは1951年 Kanavaph らにより *Pleurotus mutilus* の培養濾液から得られたジテルペン系抗生物質であり、その化学構造式は1963年 Birch により解明された。

1970年、サンド社とスクイブ社の研究陣がこのプロウロムチリンに化学的修飾を行い、抗 *Mycoplasma* 活性や抗豚赤痢菌活性等の強いフマル酸チアムリンを発見した。

わが国においては、1976年より三共、日本全業工業、サンド薬品、日本スクイブ社の4社がチアムリン研究会を設け共同研究を開始し、各種基礎的試験、臨床試験を実施し、*Mycoplasma* による鶏慢性呼吸器病 (CRD) や豚流行性肺炎 (MP S: *Mycoplasmal pneumonia of swine*), *Treponema hyodysenteriae* (以下 *T. hyodysenteriae*) による豚赤痢、さらに *Haemophilus pleuropneumoniae* (以下 *H. pleuropneumoniae*) によるヘモフィルス感染症に対して優れた予防および治療効果を有することを確認し、1981年に発売が開始された。

2. 化 学

フマル酸チアムリン (以下チアムリンと略す) の一般名、化学名、構造式、分子式および分子量を図1に示した。



一般名：フマル酸チアムリン (Tiamulin hydrogen fumarate)

化学名：14-デオキシ-14-〔(2-ジエチルアミノエチル)-チオアセトキシ〕ムチリンフマル酸塩
14-deoxy-14-〔(2-diethylaminoethyl)-thioacetoxy〕mutilin hydrogen fumarate

図1 フマル酸チアムリンの化学

チアムリンは、白色～帯黄白色の結晶性粉末で、水に溶けやすく熱に対して経時的に安定な化合物である。ただし、フェードメータ中で24時間光照射した場合、外観の変化はみられないが、薄層クロマトグラム上で2～3個の分解物スポットが認められたが、これらの分解物は微量なため構造決定は困難であった。

3. 安定性

チアムリン2%散を子豚用配合飼料へ添加し、飼料中での経時的安定性を検討した。子豚人工乳前期用飼料中では室温経時および苛酷経時において、3週間までチアムリン力価の低下はほとんど見られなかった。子豚人工乳後期用飼料中では、室温経時3週間では力価の低下は認められなかったが、加温(40℃)経時3週においてやや力価の低下がみられた。

従ってチアムリン散は、通常の保存状態では飼料に混合後2~3週間は安定である。

4. 毒性

マウス(JCL-ICR, NMR I系), ラット(Wister, Sprague-Dawley系)を用いて、経口、皮下投与による急性毒性(LD₅₀)を求めたが、全投与群において特筆すべき変化は認められなかった(表1)。

表1 急性毒性(LD₅₀, 7日間観察)

(単位: mg/kg)

投与経路	動物性別	マウス		ラット	
		雄	雌	雄	雌
経口		740	690	2,800	2,650
皮下		1,150	1,100	3,060	2,900

社内報告: 三共(株)特品営業部 (1981)

また、ラットを用いたチアムリンの亜急性、慢性毒性試験においても、各投与群で特に変化は観察されなかった。

さらにラット、ウサギによる生殖器毒性試験が種々検討されたが、検査した項目はすべて正常範囲内であり、チアムリンには胚芽致死作用、催奇形性作用のいずれも異常は認められなかった。

また、大腸菌、*Salmonella* を用いた復帰変異試験(Ames Test)および枯草菌によるDNA損傷性試験(Rec-assay)が検討されたが、両試験とも陰性であり、チアムリンには突然変異誘起性はないものと考えられた。

5. 抗菌スペクトル

1) 一般細菌に対する抗菌力

勝野らは、28株のグラム陽性菌および42株のグラム陰性菌を供試し、感受性試験を行うと共に他の薬剤との抗菌力の比較を行った。それらの結果の一部を表2に示した。

グラム陽性桿菌では *Bacillus*, *Mycobacterium* には感受性は低かったが、*Corynebacterium*, *Clostridium* の最小発育阻止濃度(以下MIC)はすべて1.0 µg/ml以下と高い感受性を示した。

また、グラム陽性球菌は *Streptococcus pneumoniae* および *Streptococcus faecalis* の各1株を除くすべての菌株はMIC 0.2~1.56 µg/mlであった。

グラム陰性桿菌に対しては一般に抗菌力が弱く、*Salmonella*, 大腸菌, *Bordetella* などのMICは50~100 µg/mlであったが、*Brucella*では0.05~12.5 µg/mlと比較的高い感受性を示した。

他剤との抗菌力の比較においては、チアムリンは *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Staphylococcus* および *Streptococcus* などのグラム陽性菌に対してはタイロシン、オキシテトラサイクリン、ペニシリン、ストレプトマイシンと同等の抗菌力を示し、グラム陰性菌に対して一般にオキシテトラサイクリン、ストレプトマイシンよりは劣るが、タイロシン、スピラマイシンよりは優れた成績であった。

近藤らは一般好気性菌20株、嫌気性菌23株について試験を行った。

その成績は、勝野らの成績と同様にグラム陰性菌に対する抗菌力は弱かったが、一部の菌株を除く *Clostridium* には比較的安定した抗菌力を示し、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis* などのグラム陽性菌には優れた抗菌力を示した。なお、真菌に対しては抗菌性は認められなかった。

また、鈴木らは豚のヘモフィルス感染症の主因菌の1つである *H. pleuropneumoniae*

表2 各種抗生物質に対する一般細菌の感受性

菌 株	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					
	チアムリン	タイロシン	スピラ マイシン	オキシテ トラサイ クリン	ペニシリン	ストレプト マイシン
gram(+) rods						
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> NIAHJ	6.25	0.20	0.78	6.25	0.025	25.00
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> A-7 NIHJ	0.10	3.12	3.12	3.12	6.25	12.50
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> M406 MGL	0.20	1.56	3.12	0.78	1.56	6.25
<i>Corynebacterium pyogenes</i> ATCC 19411	0.78	1.56	0.78	1.56	0.10	>25
<i>Clostridium perfringens</i> Okinawa	0.39	0.39	3.12	25.00	25.00	>25
<i>Clostridium chauvoei</i> Kumamoto liver 1	0.78	0.78	0.39	0.014	0.10	6.25
gram(+) cocci						
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	1.56	<0.20	1.56	0.78	1.56	3.12
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.78	1.56	12.50	0.39	1.56	3.12
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith SM	0.78	1.56	12.50	0.78	1.56	3.12
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.78	0.78	3.12	>25	>25	>25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type 3	0.78	12.50	12.50	1.56	1.56	3.12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> DP-1 NYSDH	1.56	1.56	3.12	0.78	1.56	25.00
<i>Streptococcus pneumoniae</i> DP-2 NYSDH	0.39	1.56	1.56	0.78	0.78	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> DP-3 NYSDH	0.78	0.20	3.12	0.05	0.10	3.12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> DP-4 NYSDH	0.78	0.78	3.12	25	3.12	12.50
<i>Streptococcus pneumoniae</i> DP-5 NYSDH	0.39	0.78	1.56	25	3.12	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S8 DHI	0.20	3.12	6.25	1.56	0.78	3.12
<i>Streptococcus pyogenes</i> T3 RI	0.20	3.12	6.25	0.78	0.20	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> D58 RI	0.20	3.12	6.25	0.78	0.78	12.50
<i>Streptococcus mutans</i> NCTC 10449	0.78	0.20	0.20	6.25	<0.025	6.25
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.39	0.39	0.10	6.25	0.025	3.12
gram(-) rods						
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	12.50	25.00	>25	0.78		3.12
<i>Brucella abortus</i> 544	12.50	>25	>25	6.25		1.56
<i>Brucella abortus</i> 19	3.12	>25	>25	1.56		0.78
<i>Brucella abortus</i> 125	3.12	>25	>25	3.12		1.56
<i>Brucella abortus</i> 99	3.12	>25	>25	3.12		1.56
<i>Brucella abortus</i> 137	0.05	0.78	1.56	0.78		0.39
<i>Brucella melitensis</i> 16M	3.12	>25	>25	3.12		3.12
<i>Brucella suis</i> 1330	1.56	>25	>25	3.12		3.12
<i>Brucella canis</i> RM6/66	1.56	12.50	>25	1.56		0.78
<i>Brucella canis</i> QE13	3.12	25.00	>25	3.12		0.78
<i>Pasteurella multocida</i> Kobe 5	6.25	>25	>25	0.78		6.25

未発表：勝野正則ら（東北大学）

の基準株ならびに野外分離株計 26 株を用いてチアムリンに対する感受性試験を行ったところ、MIC 値は 2.5 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

2) 各種 *Mycoplasma* に対する抗菌力

勝野らは 19 株の *Mycoplasma* を供試し、チアムリンに対する感受性試験を行ったが、そのすべてが MIC 0.0125 ~ 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、また、同一菌株について 5 種の他剤との比較試

験を行い、オキシテトラサイクリン、スピラマイシンよりは明らかに優れた抗菌力を有していた(表 3)。

近藤らも 12 株の *Mycoplasma* に対する抗菌力試験を行いタイロシンとの比較を行ったが、チアムリンの抗菌力は一般的にタイロシンより優れていた。

表3 各種マイコプラズマに対する抗菌力

菌 株	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					
	チアムリン	タイロシン	スピラマイシン	オキシテトラサイクリン	クロラムフェニコール	フラゾリドン
<i>Mycoplasma gallisepticum</i> S6	0.025	0.05	3.12	1.56	3.12	1.56
<i>Mycoplasma gallisepticum</i> KP 13	0.0125	<0.00156	0.39	0.78	0.025	0.00156
<i>Mycoplasma gallisepticum</i> PG 31	0.0125	<0.00156	1.56	0.78	<0.00156	0.0125
<i>Mycoplasma meleagridis</i> 886	0.39	0.20	>25	6.25	3.12	3.12
<i>Mycoplasma synoviae</i> WVU 1853	0.05	0.05	1.56	0.78	6.25	6.25
<i>Acholeplasma laidlawii</i> PG 10	0.20	0.05	0.39	0.78	0.78	3.12
<i>Mycoplasma mycoides var mycoides</i> PG1	0.10	0.05	1.56	0.78	1.56	0.39
<i>Mycoplasma bovigenitalium</i> PG 11	1.56	0.05	6.25	0.78	0.78	0.10
<i>Mycoplasma agalactiae</i> PG 2	0.78	0.78	6.25	0.78	3.12	0.20
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> 11	0.78	1.56	3.12	3.12	25.00	0.20
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> Tachikawa	0.78	0.10	0.10	0.20	0.05	0.10
<i>Mycoplasma hyorhinis</i> BTS 7	0.39	0.78	3.12	0.39	3.12	1.56
<i>Mycoplasma hyorhinis</i> PG 29	0.78	0.78	6.25	3.12	6.25	1.56
<i>Mycoplasma pulmonis</i> PG 22	0.0125	<0.00156	0.78	0.39	<0.00156	<0.00156
<i>Mycoplasma pulmonis</i> M 53	0.78	<0.00156	>25	0.39	<0.00156	0.00312
<i>Mycoplasma arthritidis</i> PG 6	0.05	3.12	6.25	1.56	6.25	1.250
<i>Mycoplasma canis</i> PG 14	0.39	<0.00156	6.25	1.56	<0.00156	<0.00156
<i>Mycoplasma felis</i> ATCC 23391	1.56	0.78	>25	6.25	6.25	3.12
<i>Mycoplasma hominis</i> Type I PG 21	0.025	12.50	>25	0.78	12.50	25.00

未発表：勝野正則ら (東北大学)

表4 野外分離耐性 *M. gallisepticum* に対する抗菌力

SP:SPE:TC:CP	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	チアムリン	タイロシン
耐性 <i>M. gallisepticum</i> A-72 (100, 3, 1, 30)	0.0125	0.20
S 4 A (>100, 3, 1, 30)	0.05	0.78
E-7 (>100, 10, 1, 10)	0.0125	0.78
A-69 (>100, 10, 1, 10)	0.05	0.78
Kp-13 (1, 10, 1, 30)	0.0125	0.10
感受性 S-6	0.025	0.10

SP:スピラマイシン SPE:スペクチノマイシン TC:テトラサイクリン
CP:クロラムフェニコール

未発表：近藤房生ら (三共株式会社)

表5 *Mycoplasms hyopneumoniae* に対する感受性試験

	Minimum inhibitory concentration in $\mu\text{g}/\text{ml}$.											
	40	20	10	5	2.5	1.25	0.63	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02
Chlortetracycline	11	10	3	18	13							
Tetracycline						9	9	6	16	15		
Oxytetracycline					10	4	9	4	20	8		
Doxycycline					1	10	8	6	10	17	3	
Erythromycin		3	26	25	1							
Kitasamycin						10	40	5				
Spiramycin							7	26	18	4		
Josamycin								25	29		1	
Tylosin									1	20	31	3
Lincomycin									26	26	3	
Tiamulin											28	27
Neomycin			1	20	21	6	5		2			
Kanamycin					15	26	10		4			

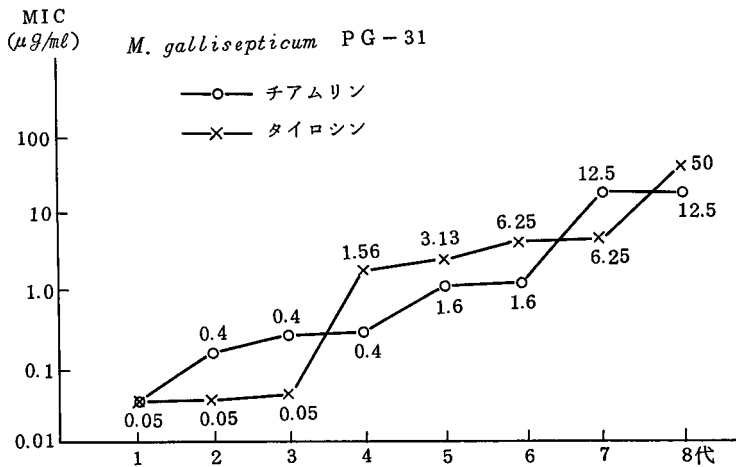
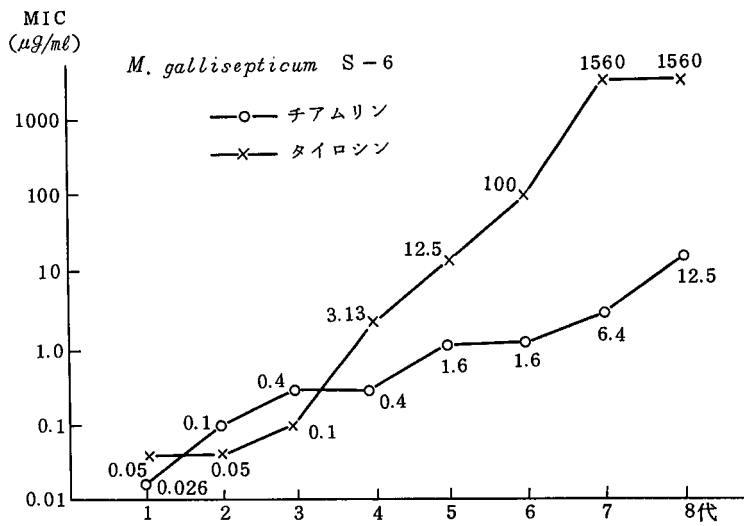
山本孝史ら, 8th international pig veterinary society proceeding, P116, (1984)

スピラマイシン、スペクチノマイシン、テトラサイクリンおよびクロラムフェニコールに対して耐性を示す野外分離の *Mycoplasma gallisepticum* (以下 *M. gallisepticum*) 5株について感受性試験を行った結果は表4に示したとおり、高い感受性がみられ、対照薬剤のタイロシンに比較しはるかに優れた成績であった。

表6 *T. hyodysenteriae* に対する抗菌力

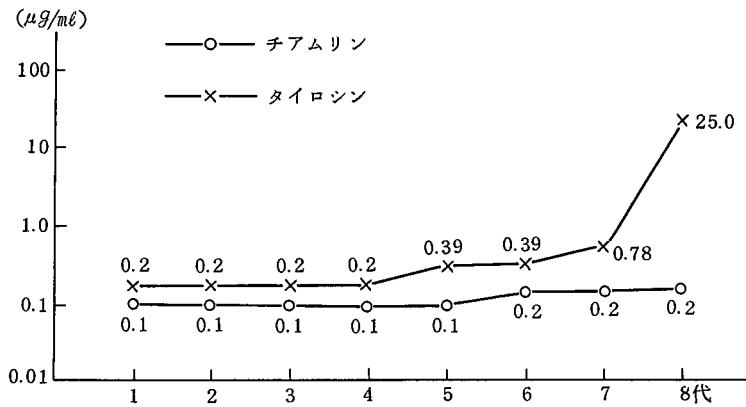
菌 株	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	チアムリン	タイロシン
<i>T. hyodysenteriae</i>	RD-291	6.25
	CD-1	100
	YD-3	3.13
	K-29	>100
	OJ-70	25

未発表：近藤房生ら（三共株式会社）



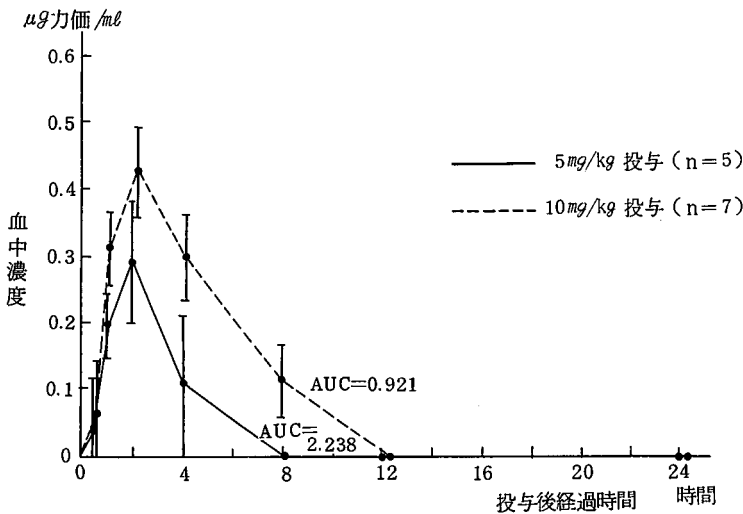
未発表：近藤房生ら（三共株式会社）

図2 チアムリン、タイロシンに対する *M. gallisepticum* の耐性獲得



未発表：近藤房生ら (三共株式会社)

図3 チアムリン, タイロシンに対する *M. hyopneumoniae* の耐性獲得



測定法: *Micrococcus luteus* を検定菌とするカップ法で測定

未発表：中野正和ら (日本全薬工業株式会社)

図4 血中濃度推移 (ブタ)

また、豚流行性肺炎の原因菌である *Mycoplasma hyopneumoniae* (以下 *M. hyopneumoniae*) に対しても他薬剤と比較して優れた抗菌力を示した (表5)。

3) 豚赤痢菌に対する抗菌力

近藤らは野外分離の *T. hyodysenteriae* 5株を用いタイロシンとの比較で抗菌力試験を行い、0.025~0.05 µg/ml の MIC 値を測定した (表6)。

一方、柏崎ら²⁾は主として豚赤痢罹患豚から分離した野外株 23 株についてチアムリンおよび

ピキノキサリン系、ニトロイミダゾール系等の薬剤計 43 種に対する感受性試験を行った。

その結果によると、チアムリンは MIC ≤ 0.10~0.20 µg/ml で *Treponema* に対して特に有効とされているカルバドックスとほぼ同等の成績で供試薬剤中最も優れた抗菌力を示した。

4) 試験管内耐性獲得

M. gallisepticum 2 株および *M. hyopneumoniae* 1 株を用い増量の継代法によって 8 代継代しチアムリンおよびタイロシンに対する試験管内耐性獲得について検討した結果は、

図2, 3に示すとおりで、耐性獲得度からみると *M. gallisepticum* においては480倍であったのに対し、タイロシンは31200倍と高い耐性獲得を示した。一方、*M. hyopneumoniae* においては、チアムリンではわずかに2倍に耐性獲得したのみであったが、タイロシンに対しては125倍の耐性を獲得した。

また、*T. hyodysenteriae* 2株を用いて試験管内耐性獲得試験を実施し、1週間を1世代とする継代法により15代継代したが耐性獲得は認められなかった。すなわち実験開始時(初代)のチアムリンのMICは2株とも0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが15代継代後も同値を示した。

5) チアムリンの作用機序

チアムリンの抗菌作用はチアムリンが細菌中のリボゾームと特異的に結合し、ポリペプチド鎖の伸長に必要な酵素ペプチジルトランスフェラーゼの活性を抑制することによって細菌の蛋白質合成を阻害するものであると考えられている。

6. 一般薬理

チアムリンをマウス、ラット等に大量投与(30~300 mg/kg)し、一般行動、中枢神経系、呼吸・血圧に及ぼす影響等について観察したが、経口投与では問題となる作用は全く観察されなかった。

7. 吸収・分布・排泄

1) 吸収

ブタにおいて経口投与により速やかに吸収され、血中濃度は2時間後に最高になった(図4)。

2) 分布

吸収されたチアムリンは肺に最も高く分布し、呼吸器系疾患の予防・治療剤として理想的な分布を示した。

3) 排泄

ブタに対して5 mg/kg 経口投与した場合、8時間後、10 mg/kg 投与で12時間後にそれぞれ測定限界以下となり速やかに糞中、尿中に排泄される。犬に投与した結果では、糞中に55~72

%, 尿中に14~36%が排泄された。

8. 安全性

1) ブタに対する安全性試験

ブタに対して常用量(10 mg/kg)の5倍量まで2週間連続経口投与しても特記すべき変化は認められず安全性が高いことが確認された。

2) チアムリンと各種抗菌性物質と同時投与した際の安全性

国内で使用されている代表的な抗生物質10種(デストマイシンA, タイロシン, オキシテトラサイクリン, バシトラシン, キタサマイシン, マカルボマイシン, パージニアマイシン, コリスチン, カナマイシン, フラボフォスフォルポール), サルファ剤1種(スルファジメトキシ), フラン剤1種(フラゾリドン)およびカルバドックスの計13種の各抗菌性物質とチアムリンを飼料に添加してブタに同時に10日間投与し、その後5日間観察し各種検査について検討したが、同時投与における影響は何ら観察されず安全性が確認された。

3) チアムリンと抗コクシジウム剤を同時投与した際の安全性

まず、国内で市販されている代表的な抗コクシジウム剤7剤(モネンシン, サリノマイシン, ゴーレン, クロピドール, アンプロリウム, ナイカルバジン, デコキネート)を用い、これらの個々(飼料添加)とチアムリン(飲水投与)とをニワトリに3日間同時投与し、その後7日間安全性を観察した。その結果、モネンシンおよびサリノマイシンのポリエーテル系抗生物質とチアムリンとの同時投与は増体成績が悪く、また脚麻痺様症状の発生が認められたが、その他の抗コクシジウム剤との併用は何ら特筆すべき影響は認められなかった。

さらに現在市販されているポリエーテル系抗生物質のモネンシン, サリノマイシンおよびラサロシッドについて前試験と同様にチアムリンとの同時投与試験を行い、ニワトリに対する安全性を調べた。その結果は表7に示すとおり、モネンシンおよびサリノマイシンでは前の試験

表7 チアムリンとポリエーテル系抗生物質の同時投与試験成績

薬	剤	検査頭数	相対増体率 (%)	臨床所見
1. ラサロシッド	75 ppm + チアムリン 250 ppm	10	106.8	—
2. "	75 ppm + " 125 ppm	"	105.2	—
3. "	75 ppm + " 0	"	103.9	—
4. "	125 ppm + チアムリン 250 ppm	"	107.6	—
5. "	125 ppm + " 125 ppm	"	99.1	—
6. "	125 ppm + " 0	"	105.5	—
7. モネンシン	80 ppm + チアムリン 250 ppm	"	53.2	—
8. "	80 ppm + " 125 ppm	"	71.5	—
9. "	80 ppm + " 0	"	103.8	—
10. "	125 ppm + チアムリン 250 ppm	"	46.6	1
11. "	125 ppm + " 125 ppm	"	59.6	1
12. "	125 ppm + " 0	"	103.1	—
13. サリノマイシン	50 ppm + チアムリン 250 ppm	"	57.6	2
14. "	50 ppm + " 125 ppm	"	89.4	1
15. "	50 ppm + " 0	"	101.6	—
16. "	0 + チアムリン 250 ppm	"	112.1	—
17. "	0 + " 125 ppm	"	103.9	—
18. Control		"	100.0	—

*数字は発症羽数, —は発症例なし。

未発表: 草野健一ら (三共株式会社)

表8 モネンシンとチアムリン併用による
抗コクシジウム活性

配 合 比		盲腸病変値 [※]	相対増体率 (%)
モネンシン (飼料中ppm)	チアムリン (飲水中ppm)		
125		0.9	85.6
	125	2.7	86.8
125	125	0	59.8
100	125	0	67.6
75	125	0.25	79.7
50	125	0	88.2
25	125	1.0	91.1
125	125	1.7	94.7
感染無投薬区		2.6	81.9
非感染無投薬区		0	100.0

未発表: 草野健一ら (三共株式会社)

と同様に増体成績が悪く、脚麻痺様症状が認められたが、ラサロシッドにおいては投薬量75~125ppmで、特に悪影響は認められず、チアムリンとの同時投与において安全であることが確認された。

※盲腸病変値の算出法

盲腸部の病変を肉眼的に0 (正常) ~ 4 (重度病変) の5段階に判定し次の計算により病変値を求める。

$$(4) \times \text{羽数} \times 2 \quad \text{最高値} = 4 \times 5 \times 2 = 40$$

$$(3) \times \text{羽数} \times 2$$

$$(2) \times \text{羽数} \times 2$$

$$(1) \times \text{羽数} \times 2$$

$$0 \times \text{羽数} \times 2$$

計算値 40~31 31~21 20~11 10~1 0.9~0

効果判定 — + ++ +++

また、モネンシンとチアムリンの単独ならびに同時投与による各種投与濃度における抗コクシジウム活性を検討した。その結果、モネンシン125ppm単独と、モネンシン25ppmとチアムリン125ppmの同時投与を比較するとほぼ同

程度の抗コクシジウム活性であった(表8)。

このことからチアムリンとモネンシン同時投与の場合、低用量のモネンシンでも最適の抗コクシジウム活性を示す組織内濃度になったものと判断された。

9. 臨床試験

1) 豚赤痢に対する臨床効果試験

全国11カ所の試験機関で351頭の豚を用いて豚赤痢に対するチアムリンの臨床効果試験を実施した。投与量別の臨床成績は表9に示したとおりである。チアセプチン散を飼料中に0.25% (チアムリンとして50ppm), 0.5% (100ppm), 1% (200ppm) および1.5% (300ppm) 添加し、5~10日間投与で、いずれも95%以上の治療率で優れた治療効果が認められた。

2) 豚流行性肺炎に対する予防効果試験

国内12カ所の試験機関で553頭の豚を用いて試験を行った。投与量別の臨床成績は表10に示したとおりである。チアセプチン散を飼料中に0.25% (50ppm), 0.5% (100ppm), 0.75% (150ppm) および1% (200ppm) を添加した投与区で、5~10日間投与で有効であった。50ppm以上の投与区では投与量が高くなるに従い、肺の肉眼的病変度を累積法で有意差検定を行った結果、危険率1%で有意差がみられ、病変は軽度になる傾向が認められた。また、1日当りの平均増体体重および飼料要求率も良くなった。

3) 豚ヘモフィルス感染症に対する臨床効果

2カ所の試験機関で155頭の豚を用いて試験が行われ、試験依頼先別の臨床成績は表11に示したとおりである。

山田らの50, 100, 200ppmの試験で病変のみられたものは順に40%, 30%, 20%, 対照区50%であり、抗体陽性率は同じく20%, 40%, 40%, 対照区50%であった。1日当りの平均増体体重は50ppm 597g, 200ppm 636g, 対照区556gであり、投与量が高くなるに従い病変が少なく、増体成績もすぐれていた。一方、大岩らの100ppmでの試験で、病変がみられたのは投与区

表9 豚赤痢に対するチアムリンの投与量および投与期間別の試験成績

投与量 (ppm)	投与期間 (日)	治癒頭数 / 検査頭数	有効率 (95%信頼限界)
50	5	3/5	60 (14.7-94.3)
	"	10/10	100 (69.2-100)
	"	15/15	100 (78.2-100)
	"	8/8	100 (63.1-100)
	計	36/38	94.7 (82.3-99.4)
100	5	4/5	80 (28.4-99.5)
	"	10/10	100 (69.2-100)
	"	10/10	100 (")
	"	8/8	100 (63.1-100)
	"	37/37	100 (90.5-100)
	"	34/34	100 (89.7-100)
	"	14/14	100 (76.8-100)
	6	39/39	100 (91.0-100)
	7	24/24	100 (85.8-100)
	"	10/10	100 (69.2-100)
	10	9/10	90 (55.5-99.5)
"	10/10	100 (69.2-100)	
"	6/6	100 (54.1-100)	
計	215/217	99.1 (93.7-99.9)	
200	5	4/5	80 (28.4-99.5)
	"	10/10	100 (69.2-100)
	"	10/10	100 (")
	"	10/10	100 (")
	7	10/10	100 (")
	"	13/13	100 (75.3-100)
	10	9/10	90 (55.5-99.8)
	"	10/10	100 (69.2-100)
	"	6/6	100 (54.1-100)
計	82/84	97.6 (91.7-99.7)	
300	10	9/10	90 (55.5-99.8)
	"	10/10	100 (69.2-100)
	計	19/20	95 (75.1-99.9)
総投与頭数治療率		352/359	98.1 (75.1-99.9)
総対照頭数治療率		0/73	0 (0-9)

未発表：佐藤伝一ら(福島県白河家畜保健衛生所)

9%, 対照区39%, 菌の分離は投与区0%, 対照区16%, 1日当りの平均増体成績は投与区588g, 対照区555gであった。対照区に比較すると投与区の有効性がみられた。

表10 豚流行性肺炎に対するチアムリンの投薬量および投薬回数の有効性

投薬量 (ppm)	投薬日数 × 回数	頭数	肺の肉眼的病変度					増体重 (g/日)	飼料要求率	肺の肉眼的病変度による有意差検定
			-	+	++	+++	++++			
25	10×1+5×4	12	2	1	3	4	2	623	3.27	N. S.
	10×2	19	1	3	7	3	5	639	2.92	
	10×2	13	0	3	3	3	4	491	2.98	
	小計	44	3	7	13	10	11			
		%	6.8	15.9	29.5	22.8	25.0			
40	10×4	24	21					-	-	P<0.01
		%	87.5							
50	10×1+5×3	20	13	1	5	0	1	-	-	P<0.01
	10×1+5×4	10	2	2	5	1	0	655	2.91	
	10×1+5×4	12	2	3	6	1	0	609	2.82	
	10×1+5×4	19	6	6	5	0	2	648	2.89	
	10×2	20	4	8	4	3	1	592	2.93	
	10×2	11	6	3	2	0	0	593	-	
	10×2	9	3	3	3	0	0	508	-	
	10×3	15	2	1	4	6	2	590	3.22	
	10×4	16	3	6	3	2	2	666	2.72	
	小計	132	41	33	37	13	8			
	%	31.1	25.0	28.0	9.8	6.1				
100	10×1+5×3	27	23	0	2	2	0	-	-	P<0.01
	10×1+5×4	9	1	5	2	1	0	752	2.83	
	10×1+5×4	9	2	5	2	0	0	668	2.92	
	10×1+5×4	18	7	5	4	1	1	674	2.84	
	10×2	8	5	3	0	0	0	563	-	
	10×2	10	4	2	4	0	0	513	-	
	10×2	14	6	4	2	2	0	629	2.97	
	10×3	15	3	4	7	1	0	737	2.93	
	10×4	8	5	1	2	0	0	535	-	
	10×4	17	6	5	4	2	0	645	2.72	
小計	135	62	34	29	9	1				
	%	45.9	25.2	21.5	6.7	0.7				
150	10×1+5×4	8	2	5	1	0	0	654	2.80	P<0.01
	%	25	62.5	12.5						
200	10×1	8	3	5	0	0	0	645	3.28	P<0.01
	10×2	10	8	2	0	0	0	583	-	
	10×2	6	3	3	0	0	0	546	-	
	10×3	15	6	5	3	1	0	778	2.89	
	10×4	16	7	5	2	2	0	699	2.85	
	10×4	9	3	4	2	0	0	521	-	
	小計	64	30	24	7	3	0			
	%	46.9	37.5	10.9	4.7	0				
合計	投薬群 (%)	407	159	106	87	35	20			
	対照群 (%)	146	15	30	32	24	43			
			(39.1)	(26.0)	(21.4)	(8.6)	(4.9)			
			(10.4)	(20.8)	(22.2)	(16.7)	(29.9)			

中野正和ら, 日獣会誌, 35, 589 (1980)

杉山 明ら, 獣医畜産新報, No.707, 343 (1980)

表11 豚へモフィルス感染症に対するチアムリンの臨床試験成績

研究機関および実施者	投薬量(ppm) ×投与日数(日) ×回数	頭数	2回投薬終了時の抗体陽性率(%)	Haemophilus 菌分離	増体重(g/日)	肉眼的肺病変頭数(%)		有意差
						-	+	
石川県南部家畜保健衛生所 山田ら	50×10×2	15	20	-	597	9 (60)	6 (40)	N.S.
	100×10×2	30	40	-	603	21 (70)	9 (30)	P<0.10
	200×10×3	15	40	-	636	12 (80)	3 (20)	P<0.05
	対照群	30	50	-	556	15 (50)	15 (50)	
北海道後志家畜保健衛生所 大岩ら	100×10×2	33	-	0	588	30 (91)	3 (9)	P<0.05
	対照群	32*	-	5	555	19 (61)	12 (39)	
総 頭 数						肉眼的無病変率(%)		有意差
投 薬 群			93			72 / 93	77.4%	P<0.01
対 照 群			62			35 / 61	57.3%	

* 1頭は検査できず

未発表：山田 ら (石川県南部家畜保健衛生所)

未発表：大岩 良ら (北海道後志家畜保健衛生所)

表12 チアムリンのブタ組織内残留試験 (μg/g)

組織	投薬量 最終投薬後 経過日数(日)	10mg/kg投与群					30mg/kg投与群				
		1	2	3	6	7	1	2	3	6	7
大 腿 筋	ND	ND	-	-	-	ND	ND	ND	ND	ND	
肝	ND	ND	-	-	-	ND	ND	ND	-	-	
腎	0.268	0.025	ND	ND	ND	0.364	0.137	0.050	ND	ND	
心	ND	ND	-	-	-	ND	ND	ND	-	-	
肺	0.063	ND	ND	-	-	0.054	0.016	ND	ND	ND	
胃	ND	ND	-	-	-	ND	ND	ND	-	-	
回 腸	ND	ND	-	-	-	ND	ND	ND	-	-	

ND : 定量限界以下

測定法：検定菌 *Micrococcus luteus* を用い、カップ法により測定

社内報告：三共特品営業部 (1981)

表13 製剤名と承認事項および使用上の注意

製剤名、製造所名：チアセブチン散 (三共株式会社) タイアムチン散 (日本全薬工業株式会社)
成分含量：本品100g中フマル酸チアムリンをチアムリンとして 2g(力価)含有する白色の散剤
用法用途：通常、本剤の下記量を飼料に均一に混ぜて、5~10 日間経口投与する。
豚：飼料1kg当り50~300mg(力価)[製剤として2.5~15g]
効果効果：有効菌種一本剤感受性のトレポネーマ ハイオディ センター、マイコプラズマ ハイオニ ューモニエ、ヘモフィルス
適 応 症：豚赤痢、豚流行性肺炎、豚へモフィルス感染症
使用上の注意：1. 本剤はポリエーテル系抗生物質(モネン シン、サリノマイシンなど)との併用は避ける こと。 2. 本剤を飼料に混合する時、鼻粘膜を刺激す ることがあるので、出来るだけマスク等を着 用すること。 3. 本剤を使用した後は手を水洗いすること。 4. 本剤を添加した飼料は3週間以内に使いき ること。 5. 休薬期間：本剤投与後下記の期間は、食用 に供する目的で出荷等を行わないこと。 豚：7日間

10. 豚における残留試験成績

チアムリン2%散剤を水に懸濁し、チアムリンとして10mg(常用量)および30mg/kgを1日2回に分けて10日間連続経口投与した。

投与終了後、1, 2, 3, 6および7日目に大腿筋、脂肪、肝、腎、心、肺、胃、回腸を摘出し、生物学的定量法(検定菌: *Micrococcus luteus* ATCC 9431, カップ法)により残留量を測定した。本試験における定量限界は脂肪では0.08 μg/g であり、他の組織では0.04

μg/gであった。

10mg/kg投与群では、投与終了後3日目以降には、いずれの組織においてチアムリンは検出されなかった。また、30mg/kg投与群では、6日目以降は全ての組織が定量限界以下となった(表12)。

11. 使用上の注意点

原薬および製剤に関する各種の試験により得られた成績から、使用に際して注意を要すると

思われる事項は次のとおりである。

(1) 光照射によりわずかに変化することが認められたことより、貯蔵方法はしゃ光保存とすること。

(2) 飼料において加温条件下で、3週間以上ではチアムリン力価の低下の傾向がうかがわれたことより、本剤は飼料に混合後は3週間以内に使いきること。

(3) 鶏の抗コクシジウム剤として使用されているモネンシンおよびサリノマイシンと同時投与した場合、鶏に対し悪影響が認められたことより、本剤はポリエーテル系抗生物質との併用は避けること。

(4) 豚に対する残留性試験の成績で、6日目以降すべての組織でチアムリンは検出されなくなったことより、本剤を投与後、7日間は食用に供する目的で出荷等を行わないこと。

以上の知見以外には、毒性試験、一般薬理試験、安全性試験ならびに野外臨床試験等から重篤な副作用を予想させる所見は認められなかった。

〔参考〕チアムリンの製剤名と承認事項および使用上の注意は表13のとおりである。

討 論 (座長：山本孝史・東大、柏崎 守・家畜衛試)

質問 (中根淑夫・全農家衛研)：野外でSEPを予防する場合、飼料中50~300ppm、5~10日間1回投与で予防できるのか。実際の投与方法を教えてください。

答 (草野健一・三共)：野外では、所定量を何回か使用し、SEPの予防をしています。

質問 (山本孝史・東大)：認可のうえで本剤は繰り返し投与は認められているのですか？

答 (松本清・三共)：繰り返し投与は、承認上の用法・用量では明記されていませんが、投与することは法律的に問題はありません。通常は5~10日間の投与を1ヵ月ごとに実施している場合もあります。

質問 (橋本和典・家畜衛試)：①チアムリンは苦味が強いと聞いているが、経口投与に際して問題はありませんか？②私どもは牛由来の種々のMycoplasmaに対して、本剤がin vitroできわめて抗菌

謝 辞

本報告に当り、多くの関係資料の提供を受けたチアムリン研究会 (三共株式会社、日本全業工業株式会社、サンド薬品株式会社、日本スクイブ株式会社) の関係者に深甚なる謝意を表する。

文 献

1) K. Yamamoto and K. Koshimizu; *In vitro* susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* to antibiotics. 8th international pig veterinary society proceedings (Ghent, Belgium, August 27-31, 1984) p. 116

2) K. Kitai, M. Kashiwazaki, Y. Adachi, T. Kume and A. Arakawa; *In vitro* Activity of 43 Antimicrobial Agents Against, *Treponema hyodysenteriae*. Antimicrob. Agents & Chemoth., 15, 392~395 (1979)

3) 中野正和ほか：実験的豚流行性肺炎 (SEP) に対するチアムリンの効果。日獣会誌, 33, 589~593 (1980)

4) 杉山明ほか：チアムリンによる豚流行性肺炎の予防試験。獣医畜産新報. No. 707, 343~346 (1980)

力が高いことを報告しております。本剤の牛に対する応用についてはどのようにお考えでしょうか？

答 (松本清・三共)：①実用上、問題はありません。②in vitroでは抗菌活性が高いことが報告されておりますが、牛への展開については今後検討したい。

質問 (高橋勇・日獣大)：M. gallisepticumのマクロライド耐性株に対して、チアムリンは交叉耐性がないといわれたが、交叉耐性というほどではないとしても感受性株よりMICがやや低い傾向は認められなかったか？

答 (近藤房生)：耐性倍率との比較でみると、明らかにチアムリンはマクロライド系抗生物質よりは耐性が低く4~8倍程度にとどまり、マクロライド耐性M. gallisepticumに対してMIC値は0.025~0.05 µg/mlの値を保持しています。

2. スペクチノマイシンについて

片 江 宏 巳

(大日本製薬・栗東試験場)

Spectinomycin

Hiromi KATAE

Ritto Experimental Farm

Animal Health Products Division Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.

スペクチノマイシン (Spectinomycin) は、1961年 Masonら¹⁾により *Streptomyces spectabilis* NRRL2792 から、また Oliverらにより *S. flavopersicus* sp.n. NRRL-B-2820 の培養濾液から分離された抗菌性の抗生物質である (図1)。この抗生物質は、M-141 あるいはアクチノスペクタシンなどと呼称されていたが^{1, 2)}、一般名は1965年にスペクチノマイシン (以後 S P C M と略記) と命名された*。S P C M はアミノサイクリトール系の抗生物質に分類され、動物用医薬品として世界各国で用いられている (表1)。現在、わが国で用いられている動物用 S P C M 製剤は水溶散と注射液である。

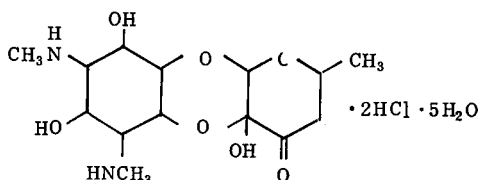
1. 物理化学的性状ならびに安定性

S P C M 塩酸塩は白色または淡黄色の結晶性粉末で、水またはメタノールに溶けやすく、エタノールにきわめて溶けにくい。クロロホルムにはほとんど溶けない。

本剤は熱、光、湿度などに安定であり、通常の保存条件下では安定な抗生物質製剤であると考えられる。

* WHO Chronicle, 1965, 19 (6), List 5 に記載されている。

化学式：(塩酸スペクチノマイシン)



化学式、分子量： $C_{14}H_{24}N_2O_7 \cdot 2HCl \cdot 5H_2O$ 495.35

一般名：スペクチノマイシン (Spectinomycin-INN)

化学名：decahydro-4a,7,9-trihydroxy-2-methyl-6,8-bis(methylamino)-4H-pyrano [2,3-b]

[1,4] benzodioxin-4-one

〔製剤はスペクチノマイシンの2塩酸塩、5水和物の塩酸スペクチノマイシンである〕

図1 スペクチノマイシンの構造式

2. 各種病原菌に対する抗菌作用

1) 抗菌スペクトル

S P C M はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して抗菌作用を示し、その抗菌スペクトルは広い。また、その最小発育阻止濃度 (M I C) は、多くの菌で10~30 $\mu g/ml$ であるが、*Mycoplasma gallisepticum* に対しては、1~3 $\mu g/ml$ の比較的低い M I C 値を示す (表2~3)。

2) 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

Salmonella gallinarum-pullorum (以下 *S. pullorum* とする) および、

表1 動物用医薬品スペクチノマイシン製剤を販売している国の一覧表

(1978年11月現在)

	国名	水溶散	注射液		国名	水溶散	注射液
1	アルゼンチン	○	○	25	ホンデュラス	○	
2	オーストラリア	○		26	イラン	○	
3	バルバドス	○		27	イラク	○	
4	ベルギー	○	○	28	イスラエル	○	
5	ブリティッシュホンデュラス	○	○	29	イタリア	○	
6	ボリヴィア		○	30	ジャマイカ	○	○
7	ブラジル	○	○	31	ヨルダン	○	
8	ブルガリア	○	○	32	レバノン	○	
9	チリ		○	33	ルクセンブルク	○	
10	コロンビア	○	○	34	マルティニク	○	
11	コスタ・リカ	○	○	35	メキシコ	○	
12	サイプラス	○		36	ニカラグア	○	○
13	チェコスロヴァキア	○		37	パナマ	○	○
14	ドミニカ	○	○	38	ペルー	○	○
15	エクアドル		○	39	フィリピン		○
16	エジプト	○		40	スペイン	○	○
17	エル・サルバドル	○	○	41	トリニダード・トバゴ	○	○
18	イギリス(連合王国)	○	○	42	トルコ	○	
19	フランス	○	○	43	アメリカ合衆国	○	○
20	ドイツ連邦共和国	○		44	中国(中華民国)	○	○
21	ギリシャ	○		45	ウルグアイ	○	○
22	グアドループ	○		46	ベネズエラ	○	○
23	グアテマラ	○	○				
24	ガイアナ	○			(合計)	(42)	(26)

表2 試験管内抗菌力試験・グラム陽性菌³⁾

(片江ら, 1974)

菌株	MIC: $\mu\text{g/ml}$ スペクチノマイシン
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	30
<i>Staphylococcus aureus</i> 10	30
<i>Staphylococcus aureus</i> 16	30
<i>Staphylococcus aureus</i> S-21	30
<i>Staphylococcus aureus</i> S-23	10
<i>Streptococcus hemolyticus</i> A-65	30
<i>Diplococcus pneumoniae</i> I	10
<i>Diplococcus pneumoniae</i> II	10
<i>Diplococcus pneumoniae</i> III	30
<i>Listeria monocytogenes</i> LI-2402	10
<i>Bacillus subtilis</i> PCI219	3
<i>Mycobacterium avium</i> IFO3082	100

表3 試験管内抗菌力試験・グラム陰性菌³⁾

(片江ら, 1974)

菌株	MIC: $\mu\text{g/ml}$ スペクチノマイシン
<i>Escherichia coli</i> K-12	10
<i>Escherichia coli</i> 101	10
<i>Escherichia coli</i> 102	10
<i>Escherichia coli</i> 0-2	10
<i>Escherichia coli</i> P-57-0-83	10
<i>Escherichia coli</i> E-4	10
<i>Salmonella typhi</i> H 901W	30
<i>Salmonella paratyphi</i> A	10
<i>Salmonella paratyphi</i> B	30
<i>Salmonella enteritidis</i> No.1891	10
<i>Salmonella typhimurium</i> S-9	100
<i>Salmonella pullorum</i> 971	30
<i>Salmonella pullorum</i> Nakayu	30
<i>Salmonella gallinarum</i> 416	30
<i>Shigella flexneri</i> 2aEW-10	10
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	30
<i>Pasteurella multocida</i> P-1059	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> No.13	>100

菌 株	MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$ スペクチノマイシン
<i>Proteus vulgaris</i> OX19	30
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> S-1	100
<i>Vibrio alginolyticus</i> S-12	100
<i>Vibrio anguillarum</i> K-3	100
<i>Brucella abortus</i> Kusayanagi	30
<i>Brucella melitensis</i> 1004	1
<i>Brucella suis</i> USA	1
<i>Bordetella bronchiseptica</i> A-19	>100
<i>Haemophilus gallinarum</i> No.227	30
<i>Haemophilus gallinarum</i> No.260	30
<i>Mycoplasma gallisepticum</i> Kp-13	3
<i>Mycoplasma gallisepticum</i> S-6	3
<i>Mycoplasma gallisepticum</i> S-6V-248	1
<i>Mycoplasma gallisepticum</i> IRF	3

*Escherichia coli*を用いて検討した成績によれば、培地の pH が酸性側で(pH が 6.5 以下)、また、接種菌量が増加するに従って抗菌力の低下する傾向が認められた。しかしながら、胆汁酸 1.5% または馬血清 40% 添加ではほとんど抗菌力に影響は認められない(図 2)。

3) 野外分離株の感受性

病鶏から分離された *E. coli* 26 株および *Salmonella* 28 株に対して S P C M は実験室保存の感受性株と同程度の抗菌作用を示し、既存の薬剤(クロラムフェニコール、テトラサイクリン、ジヒドロストレプトマイシン、フラゾリドンおよびエリスロマイシンなど)との間に交差耐性は認められなかった(表 4 ~ 5)。

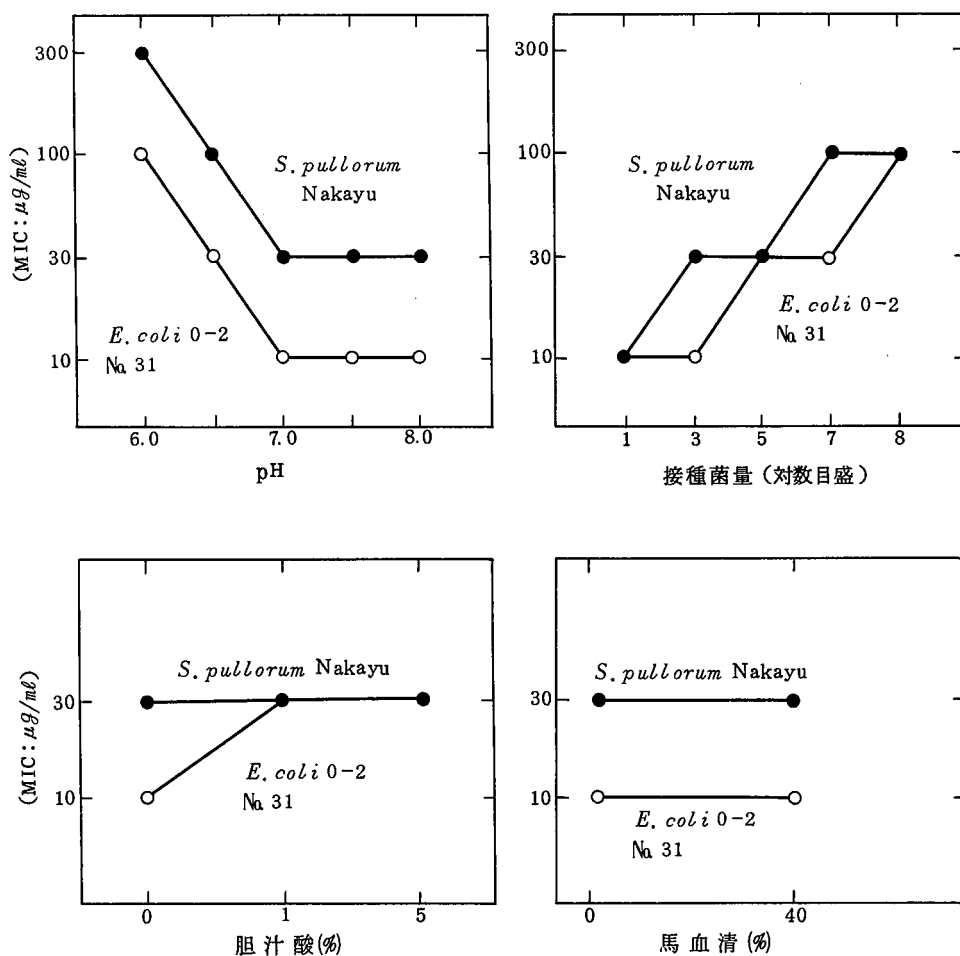


図 2 試験管内抗菌力に及ぼす諸因子の影響³⁾

(片江ら, 1974)

表4 大腸菌野外分離株に対する抗菌力³⁾

(片江ら, 1974)

菌 株	スペクチノマイシン	クロラムフェニコール	MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$		フラゾリドン	エリスロマイシン
			テトラサイクリン	ジヒドロストレプトマイシン		
<i>E. coli</i> 11-1	10	3	300	300	30	10
<i>E. coli</i> 11-2	10	3	300	300	30	10
<i>E. coli</i> 11-3	10	3	300	300	30	10
<i>E. coli</i> 11-4	10	3	300	3	30	10
<i>E. coli</i> 11-5	10	3	300	300	30	10
<i>E. coli</i> 11-6	10	10	300	3	3	30
<i>E. coli</i> 16-3	10	3	300	10	30	30
<i>E. coli</i> 71-1	10	3	300	300	30	30
<i>E. coli</i> 75-5	10	3	300	300	30	30
<i>E. coli</i> 75-6	10	3	300	10	30	30
<i>E. coli</i> 87-1	10	10	300	30	100	30
<i>E. coli</i> 103-1	10	10	100	1,000	30	30
<i>E. coli</i> 163-6	10	10	100	3	10	30
<i>E. coli</i> 164-1	10	3	300	100	10	10
<i>E. coli</i> 164-2	10	10	300	100	10	30
<i>E. coli</i> 164-3	10	3	300	100	10	10
<i>E. coli</i> 164-4	10	3	300	100	10	30
<i>E. coli</i> 189-1	10	3	300	100	100	30
<i>E. coli</i> 189-2	10	10	300	30	100	30
<i>E. coli</i> 192-2	10	10	300	100	100	30
<i>E. coli</i> 192-4	10	10	300	100	30	30
<i>E. coli</i> 192-6	10	10	300	100	30	30
<i>E. coli</i> 192-7	10	3	300	100	30	30
<i>E. coli</i> 192-8	10	10	300	300	30	30
<i>E. coli</i> 192-9	10	10	300	3	100	30
<i>E. coli</i> 192-10	10	10	300	100	100	30
<i>E. coli</i> K-12*	10	3	10	3	1	10

*大日本製薬総合研究所保存標準株

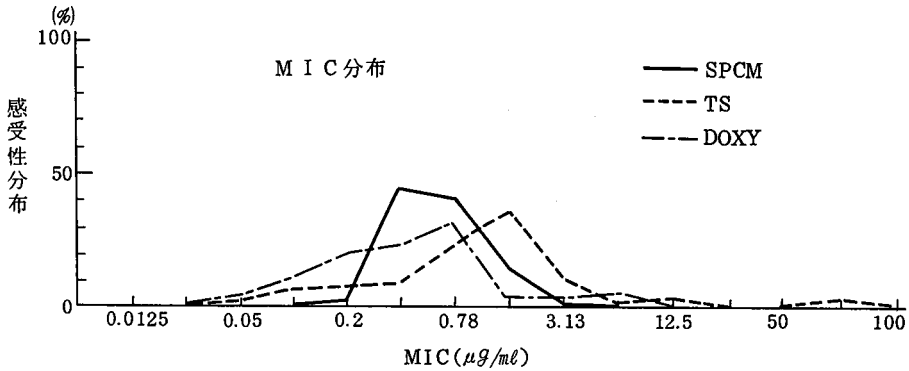
表5 サルモネラ野外分離株に対する抗菌力³⁾

(片江ら, 1974)

菌 株	スペクチノマイシン	クロラムフェニコール	MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$		フラゾリドン	エリスロマイシン
			テトラサイクリン	ジヒドロストレプトマイシン		
<i>S. livingstone</i> Y-1	30	10	3	10	10	100
<i>S. livingstone</i> Y-2	30	10	3	10	10	100
<i>S. thompson</i> Y-3	30	10	3	10	10	100
<i>S. livingstone</i> Y-4	30	10	3	10	3	100
<i>S. senftenberg</i> Y-5	30	10	3	10	3	100
<i>S. thompson</i> Y-6	30	10	3	10	10	100
<i>S. thompson</i> Y-9	30	10	3	10	10	100
<i>S. senftenberg</i> Y-11	30	10	3	10	3	30
<i>S. pullorum</i> C-1	10	10	3	30	3	30
<i>S. pullorum</i> C-2	10	10	3	30	3	30
<i>S. pullorum</i> C-3	10	10	3	30	3	30
<i>S. pullorum</i> C-4	10	10	3	30	3	30
<i>S. pullorum</i> C-5	30	10	3	30	3	30
<i>S. infantis</i> A-5	30	10	3	30	10	100
<i>S. Bgroup</i> rough type	30	30	3	30	10	100
<i>S. heiderberg</i> A-26	30	10	3	30	10	100
<i>S. C₁group</i> rough type	30	10	3	30	3	100

菌 株	スペクチノマイシン	クロラムフェニコール	MIC: $\mu\text{g/ml}$			
			テトラサイクリン	ジヒドロストレプトマイシン	フラゾリドン	エリスロマイシン
<i>S. heidelberg</i> A-49	30	10	3	30	10	100
<i>S. sofia</i> A-87	30	10	3	30	100	100
<i>S. sofia</i> A-88	10	10	3	30	100	100
<i>S. typhimurium</i> H-1	30	10	3	1,000	10	100
<i>S. thompson</i> H-2	100	10	3	300	3	30
<i>S. blockley</i> H-3	30	10	3	10	30	100
<i>S. infantis</i> H-4	30	10	3	30	3	100
<i>S. give</i> H-5	10	10	3	10	3	100
<i>S. senftenberg</i> H-6	30	10	3	10	3	30
<i>S. livingstone</i> H-7	30	10	3	30	3	100
<i>S. typhimurium</i> UK I	30	3	300	30	10	100
<i>S. pullorum</i> 971*	30	3	10	30	0.3	30

*大日本製薬総合研究所保存標準株



薬 剤	供試菌株数	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
SPCM	160				2	70	64	21	2	1					
T S	160	1	3	11	12	13	37	57	16	2	3	2		3	
DOXY	160		4	16	32	36	50	7	6	7		1		1	

SPCM; スペクチノマイシン, DOXY; ドキシサイクリン, TS; タイロシン

図3 *Mycoplasma gallisepticum* 野外分離株に対する抗菌力⁶⁾

(村田ら, 1983)

M. gallisepticum に対しては、1969年以後に分離された野外分離株の感受性を村田ら⁴⁻⁶⁾が年次的に検討しているが、現在に至るまでSPCM耐性株は分離されていない(表6および図3)。

4) 感染防御効果

実験的感染症に対する *in vivo* 効果試験はマウスおよび鶏を用いて行われている³⁾。S

PCMは経口投与または皮下投与により有効性を示す。鶏では、*E. coli*, *S. typhimurium*, *S. pullorum* および *M. gallisepticum* を攻撃菌とする実験的感染症に対しSPCMを250 mg力価/ℓの割合で飲水に溶かして3~4日間投薬することにより、予防および治療効果が認められる(表7および表10)。また、皮下注射では1~2.5 mg力価/羽、または22~50 mg

表6 *Mycoplasma gallisepticum* 野外分離株
に対する抗菌力⁵⁾ (村田, 1982)

		(MIC; $\mu\text{g}/\text{ml}$)		
1979~1980年分離株		スペク チノ マイ シ ン	タイロ シ ン	ジョサマ イ シ ン
<i>M. gallisepticum</i>	M2 TU	1.56	1.56	>6.25
"	I3 PT	1.56	1.56	>6.25
"	C5 PT	1.56	0.78	>6.25
"	M6 PT	1.56	1.56	>6.25
"	I10 PT	1.56	1.56	>6.25
"	12 T	1.56	1.56	>6.25
"	18 TU	1.56	1.56	>6.25
"	18 AS-1	3.13	0.78	>6.25
"	19 T	1.56	0.78	>6.25
"	22 TU	0.78	1.56	>6.25
"	27 TU	1.56	1.56	>6.25
"	31 TU	1.56	1.56	>6.25
"	80 M2	1.56	0.2	0.78
"	80 M3	1.56	0.1	0.39
"	80 M4	1.56	0.2	0.39
"	80 M5	1.56	0.2	0.39

表7 ヒナの大腸菌感染に対するスペクチノマイシンの
飲水投与による予防効果

実 験 群	投 薬 濃度 (mg 力価/ ℓ) × 期間 (日)	生存ヒナ		効 果
		供試ヒナ	生存率(%)	
スペクチノマイシン	1,000 × 4	15/20	75**	+
	500 × 4	12/20	60*	+
	250 × 4	11/20	55	-
感 染 対 照		5/20	25	-

※※: $P < 0.01$ ※: $P < 0.05$
(社内成績: 清水当尚ほか, 1976)

力価/kgで予防および治療効果が認められている (表8~10)。

3. 吸収, 分布, 排泄および代謝

鶏にSPCMを皮下または経口投与した場合の血中濃度の推移を比較すると, 皮下投与では0.5時間後にすでに最高濃度に達しており, その後は速やかに低下する。一方, 経口投与では3時間後に最高濃度に達するが, 6時間後でもほぼ同濃度で, 血中濃度は持続する傾向がみられた (図4)。また, 組織内分布を比較すると, 腎に最も高濃度に移行し, 肝, 心臓, 肺, 気管, 消化管, 筋肉などに広く分布する^{3, 7)}。SPCMは生体内で代謝されることなく, 抗菌活性を

表8 *Salmonella typhimurium* 感染雛に対する
スペクチノマイシンの皮下注射による治療効果

実 験 群	投 与 量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{dose}$)	生存ヒナ 供試ヒナ	生 存 率 (%)	ED ₅₀ 値 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{dose}$)
スペクチノマイシン	200	8/8	100	16.2
	100	7/8	87.5	
	50	7/8	87.5	
	25	7/8	87.5	
	12.5	4/8	50	
	6.25	0/8	0	
クロラムフェニコール	50	8/8	100	12.5
	25	7/8	87.5	
	12.5	5/8	62.5	
	6.25	0/8	0	
感 染 対 照		0/8	0	

(社内成績: 清水当尚ほか, 1976)

表9 大腸菌感染ヒナに対するスペクチノマイシンの
皮下注射による治療効果

実 験 群	投 与 量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{dose}$)	生存ヒナ 供試ヒナ	生 存 率 (%)	ED ₅₀ 値 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{dose}$)
スペクチノマイシン	100	10/10	100	13.4
	50	8/10	80	
	25	7/10	70	
	12.5	6/10	60	
	6.25	3/10	30	
クロラムフェニコール	50	10/10	100	16.5
	25	9/10	90	
	12.5	2/10	20	
感 染 対 照		0/10	0	

(社内成績: 清水当尚ほか, 1976)

有したまま腎から排泄される^{7, 8)}。

4. 毒性および安全性

SPCMは極めて毒性が弱く, 安全性の高い薬剤であるといわれている³⁾。マウスおよびラットを用いた急性毒性 (LD₅₀ 値) は表11に示すとおり, 経口投与10g/kg以上, 皮下投与1.88g/kg以上, 静脈投与0.338~0.44g/kgとなっている。経口投与による亜急性および慢性毒性試験では, ラットに1日1g/kgを81日間連続投与しても何ら異常は認められていない。

初生ヒナおよび8週齢のヒナに対し, SPCCM水溶液を3000mg力価/ ℓ (常用量の6倍濃度) の割合で飲水に溶解し, それぞれ5日間投

表10 *M. gallisepticum* S-6 V-248株感染ヒナに対するスペクトリノマイシンとタイロシンの治療効果

(片江ら, 1974)

薬剤	投与経路	投与量 (mg/羽)	生存ヒナ 供試ヒナ	生存率 (%)	効果
SPCM	皮下注射	5	26/32	81.3	+
		2.5	18/32	56.3	+
		1.25	11/32	34.4	-
TS	" "	2.5	8/16	50	+
		1.25	9/32	28.1	-
感染非投薬対照			3/32	9.4	-

薬剤	投与経路	濃度 (%) × 期間 (日)	生存ヒナ 供試ヒナ	生存率 (%)	効果
SPCM	飲水投与	0.1×3	15/16	93.8	+
		0.05×3	15/16	93.8	+
		0.025×3	12/16	75	+
TS	" "	0.05×3	10/16	62.5	+
感染非投薬対照			4/16	25	-

SPCM; スペクトリノマイシン, TS; タイロシン

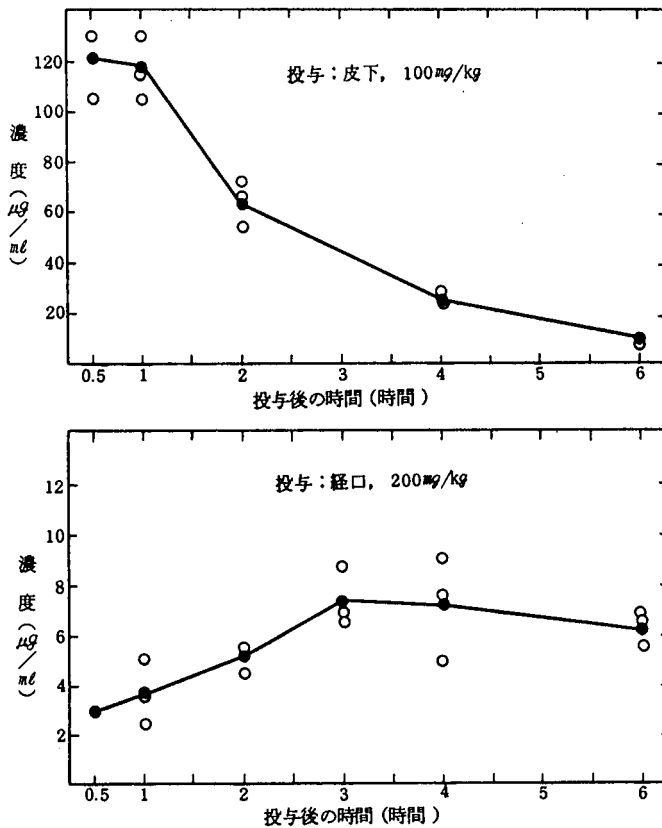


図4 鶏におけるスペクトリノマイシン血漿中濃度³⁾

(片江ら, 1974)

与しても臨床所見、飲水量、飼料摂取量、増体量などに影響は全く認められていない(表12)。また、SPCM注射液を初生ヒナに40mg力価/羽(常用量の8倍に相当)、1日2回2日間、および18週齢のヒナに40mg力価/kg、1日2回2日間(常用量の8倍に相当)、いずれも頸部皮下に投与したが、臨床所見、増体量、飼料摂取量および飲水量に影響は認められていない(表13)。

5. 臨床試験

SPCM水溶散およびSPCM注射液の臨床試験成績を剤型、症例を中心にまとめると次のようになる。

1) SPCM水溶散

SPCM水溶散は500mg力価/lの飲水投与により *M. gallisepticum* 感染症(表13-1~4, 表14-1~4), *M. gallisepticum* と *E. coli* の混合感染症(表14-1~4) および *M. gallisepticum* と *Salmonella* の混合感染症(表14-1~4) の予防または治療に有効性を示す。

2) SPCM注射液

SPCM注射液は5mg力価/羽または20mg/kgの頸部皮下投与により *M. gallisepticum* 感染症(表14-1~4, 表15, 図5), *M. gallisepticum* と *Salmonella* の混合感染症の予防または治療に有効性を示す。また, *M.*

gallisepticum 感染による産卵率低下の改善にも有効である(図6)。

6. 残留性

SPCMは比較的速やかに腎から排泄され^{7,8)}、特定の臓器、組織に蓄積されることはない。

SPCM水溶散および注射液投与後の肉用鶏の各組織中の残留を経時的に検討した結果、いずれの投与方法においても腎および肝で他の組織よりも長時間検出し得る傾向が認められたが(表16-1)、96時間後には検出限界以下となっている。

また、産卵中の鶏にSPCMを投与し、鶏卵内残留を経時的に検討した結果、SPCM投与終了後鶏卵内でSPCMが検出限界以下となった時間は水溶散で72時間、注射液で120時間であった(表16-2)。

表11 塩酸スペクチノマイシンのLD₅₀値 (mg力価/kg)

(観察期間: 7日間)

		経口	皮下	静脈内
マウス	雌	10.130以上	1.880以上	338~440
	(ddy系)	10.910	1.880以上	338
ラット	雌	12.670以上	1.880以上	338~440
	(Wistar系)	16.330	1.880以上	338~440

* プロビット法による

未発表: 斉藤文一ほか(日本食品分析センター)

表12 スペクチノマイシン水溶散飲水投与群の平均増体量、飼料摂取量および飲水量

(村田ら, 1973)

群区分	羽数	1羽当りの平均増体量(g)	1羽当りの1日平均飼料摂取量(g)		1羽当りの1日平均飲水量(ml)	
		0~4週齢	0~1週齢	2~4週齢	0~1週齢	2~4週齢
対照	20	603.8	12.5	44.6	22.3	89.2
500mg力価/l	"	624.1	12.9	45.7	24.9	83.7
1,000 "	"	617.8	12.8	47.8	25.1	90.8
2,000 "	"	605.6	13.0	47.6	24.1	92.8
3,000 "	"	642.8	14.5	48.2	23.4	101.2

表13-1 スペクトノマイシンのプロイラーに対する野外応用試験区分および供試羽数

試験	鶏舎番号	群※	供試羽数		
			雌	雄	計
試験1	1	投薬群	600羽	600羽	1200羽
	2	対照群	600	600	1200
試験2	1	対照群	650	650	1300
	2	投薬群	650	650	1300

※試験1で投薬群にあてた鶏舎を試験2では対照群に、試験1の対照群の鶏舎は試験2では投薬群とした。
未発表：上田武利，阿部敬一（山口県北部家畜保健衛生所），日下晴雄，小林英雄，岩本国久，山本茂雄（深川養鶏農業協同組合）

表13-2 スペクトノマイシン投与プロイラーにおける細菌分離成績（野外応用試験）

（細菌分離成績）
(a) 試験1

検査日齢	群	入ヒナ時*	27日齢				47日齢																
			投薬群		対照群		投薬群		対照群														
検査部位		末卵 吸取	鼻 腔	気管 の う	肝	腎	脾	鼻 腔	気管 の う	肝	腎	脾	気管	肝	右腎	左腎	気管	肝	右腎	左腎			
分離細菌	<i>M.gallisepticum</i>	3/10	1/10	1/10					4/5	3/5				1/8				5/8					
	<i>E.coli</i>	2/10	6/10	0/10	5/10	5/10			1/5	1/5	0/5			3/5	3/5	3/5		0/8	1/8	0/8	2/8	2/8	2/8
	<i>Salmonella</i>	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10			0/5	0/5	0/5			0/5	0/5	0/5							

* 供試鶏と同一ロットにおける虚弱ヒナ

** 細菌分離羽数/検査羽数

(b) 試験2

検査日齢	群	50日齢							
		投薬群***				対照群			
検査部位		気管	肝	右腎	左腎	気管	肝	右腎	左腎
分離細菌	<i>M.gallisepticum</i>	2/10**				1/10			
	<i>E.coli</i>	0/10	1/10	0/10		0/10	0/10	0/10	

** 細菌分離羽数/検査羽数

*** 脚弱症状を示すもの1羽 (*E.coli* 分離)を含む。

表13-3 スペクトノマイシン投与プロイラーにおける体重と飼料要求率（野外応用試験）

(a) 体重

試験	群	雌			雄			群	
		出荷羽数	総体重	平均体重	出荷羽数	総体重	平均体重	総出荷羽数	総体量
試験1	投薬群	590	823.6	1.40	575	1,869.3	3.25	1,165	2,692.9
	対照群	588	803.8	1.37	552	1,768.6	3.20	1,140	2,572.4
試験2	投薬群	643	1029.4	1.60	631	2,041.3	3.24	1,274	3,070.7
	対照群	644	986.6	1.53	588	1,965.1	3.34	1,232	2,951.7

(b) 飼料要求率

試験	群	飼料給与量				総体量	飼料要求率
		前期用	後期用	休業用	計		
試験1	投薬群	1,600	3,400	400	5,400	2,692.9	2.01
	対照群	1,600	3,600	400	5,600	2,572.4	2.18
試験2	投薬群	1,400	4,000	940	6,340	3,070.7	2.06
	対照群	1,400	4,000	940	6,340	2,951.7	2.15

表13-4 スペクトキノマイシン投与ブロイラーにおける育成率 (野外応用試験)

試験群	性別	入雛羽数	死亡・淘汰羽数			出荷羽数	育成率 (%)	
			死亡	淘汰	小計			
試験1	投薬群	雌	600	4	6	10	590	98.3
		雄	600	10	15	25	575	95.8
			1,200			35	1,165	97.1
	対照群	雌	600	5	7	12	588	98.0
		雄	600	23	25	48	552	92.0
			1,200			60	1,140	95.0
試験2	投薬群	雌	650	5	2	7	643	98.9
		雄	650	7	12	19	631	97.1
			1,300			26	1,274	98.0
	対照群	雌	650	3	3	6	644	99.1
		雄	650	39	23	62	588	90.5
			1,300			68	1,232	94.8

表14-1 スペクトキノマイシンのブロイラーへの応用試験における試験群の設定

群	供試羽数	供試薬名	投与方法 (スペクトキノマイシン量)
A	56	スペクトキノマイシン注射液 (25mg力価/ml)	餌付時 5mg力価/羽頸部皮下注射
B	56	スペクトキノマイシン水溶液 (500mg力価/l)	餌付より5日間 (31日令1日間) 500mg力価/l 飲水投与
対照群	112		

未発表：井上勇 (埼玉県大宮家畜保健衛生所)

表14-2 スペクトキノマイシン投与試験ブロイラー群における死亡・淘汰鶏の剖検所見

群	死亡日齢	所見
A	20	発育不良, 内臓病変(-)
	47	ペローシス
	(3羽)	47 発育不良, 内臓病変(-)
B	3	内臓病変 (-)
	5	同上
	(3羽)	20 同上
対照群 (10羽)	2	内臓病変 (-)
	3	同上
	3	同上
	3	同上
	4	同上
	8	同上
	8	同上
	14	同上
	47	ペローシス
	47	発育不良, 内臓病変(-)

(注) (-) : 正常

表14-3 スペクトキノマイシン投与ブロイラー群における死亡鶏からの細菌分離成績

群	死亡日齢	直腸 (内容物)	鼻 腔		気 管	
			サルモネラ	M.G.	M.S.	M.G.
A (1羽)	20	-	-	-	-	-
B (3羽)	3	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-
対照群 (8羽)	20	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-
対照群 (8羽)	3	+ S.give	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-
	8	+ S.give	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	-
	14	+ S.sofia	-	-	-	-

(注) + : 分離された。 - : 分離されなかった。

M. G. : *Mycoplasma gallisepticum*

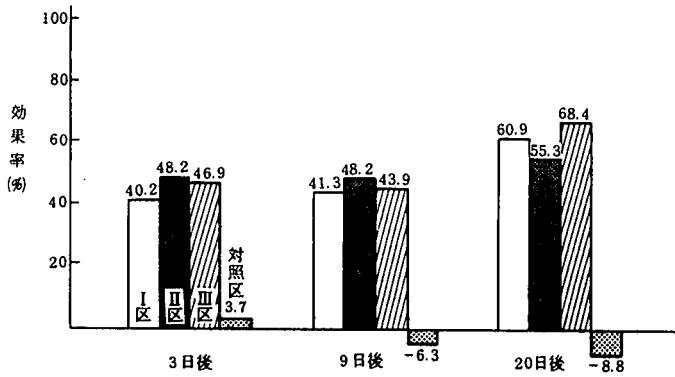
M. S. : *Mycoplasma synoviae*

表14-4 スペクトキノマイシン投与ブロイラー群における飼料要求率・育成率

群	項目	飼料要求率	育成率 (%)
A		2.57	94.6
B		2.54	94.6
対照群		2.70	91.1

表15 *M. gallisepticum* 感染鶏群に対するスペクチノマイシン投与試験における試験区分と投薬量

区 分	羽 数	発症羽数(%)	投 薬 量
I 区	118羽	92羽(78.0)%	0.4 ml/Kg (0.6 ml実量) 15mg力価
II 区	122	85 (69.7)	0.6 (0.9) 22.5
III 区	150	98 (65.3)	0.8 (1.2) 30
対 照 区	123	80 (65.0)	-
計	513	355 (69.2)	



注) 投薬前の臨床症状を100%として、投薬による症状の軽減を効果率として表わした。
未発表: 吉田成夫, ほか (神奈川県足柄家畜保健衛生所)

図5 *Mycoplasma gallisepticum* 感染鶏群に対するスペクチノマイシン投与効果

表16-1 スペクチノマイシン投与ブロイラーにおける組織内残留

スペクチノマイシンの投与終了後検出限界*以下になった時間

投 与 法 , 投 与 量		時 間				
		肝	血 清	筋 肉	筋 胃	腎
水溶解	経口, 1,000mg力価/ℓ × 5日間	96時間	6	72	72	96
注射液	皮下, 40mg力価/Kg × 1回/1日 × 4日間	96	6	48	24	96

* 0.5 μg 力価/g または ml

10日齢のブロイラーを使用。各時点20羽 (雌10羽, 雄10羽) の平均値
未発表: 斉藤文一ほか (日本食品分析センター)

表16-2 スペクチノマイシンの鶏卵内残留

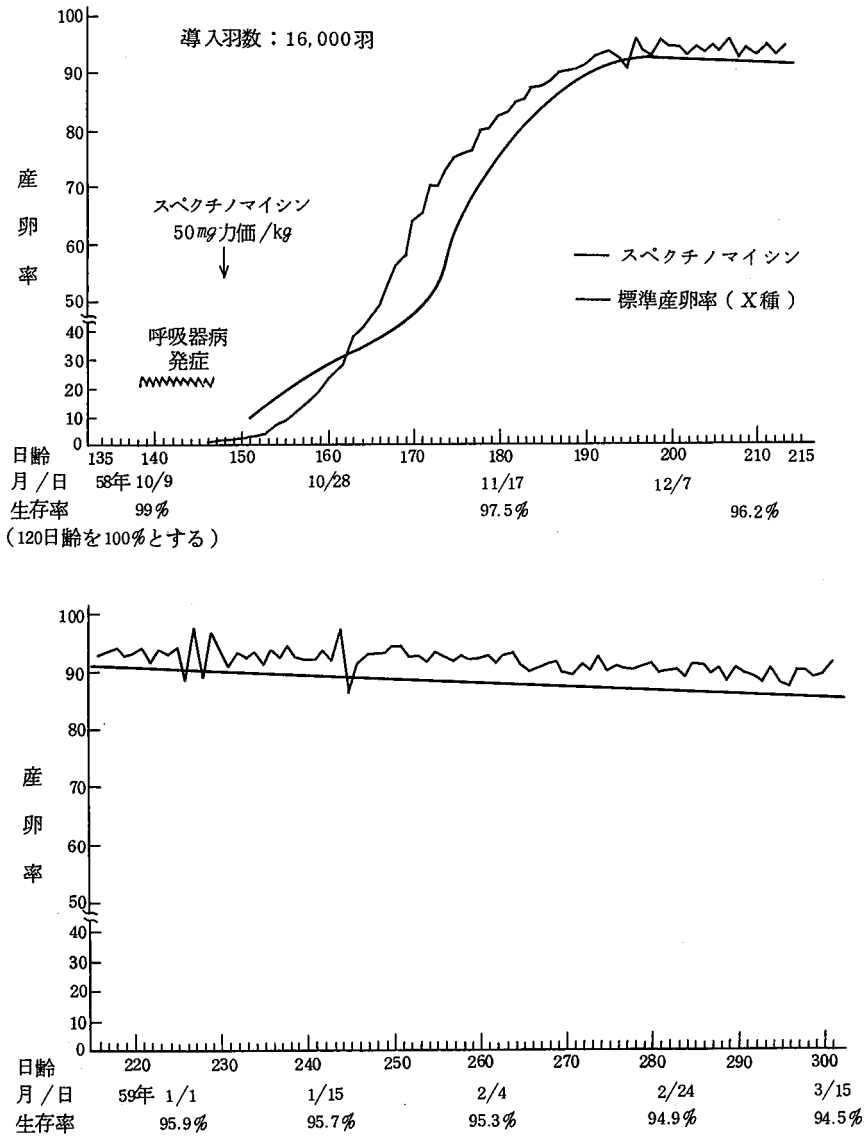
スペクチノマイシンの投与終了後検出限界*以下になった時間

投 与 量		時 間
水溶解	経口, 1,000mg力価/ℓ × 5日間	72時間
注射液	皮下, 40mg力価/Kg × 1回/1日 × 4日間	120

* 0.5 μg 力価/g

• サンプル個数: 10個/日 (5個/回)

未発表: 斉藤文一ほか (日本食品分析センター)



(注) 年末年始および1月20日に産卵率のブレがあるのは、集卵時間が通常と違うことによる

図6 産卵開始期に呼吸器病の発生した鶏群に対するスペクトチノマイシンの効果

(新医薬品等の使用成績等に関する報告書, 1985より)

表17 製剤名と承認事項および使用上の注意

<p>製剤名 : スペクタシン水溶散 スペクタシン注射液</p> <p>製造所名: アポットラボラトリーズ (本社, 米 国)</p>	<p>1. 使用者に対する注意 使用に際して, ゴム手袋, マスク等を使用 すること。</p>
<p>成分含量: スペクタシン水溶散; 1 g中塩酸スペク チノマイシンをスペクチノマイシンとして500 mg (力価) 含有する。 スペクタシン注射液; 1 ml中塩酸スペク チノマイシンをスペクチノマイシンとして25mg (力価) 含有する。</p>	<p>2. 適用上の注意 (1) 本剤は産卵鶏 (食用に供するために出荷 する卵を産卵している鶏をいう) には使用 しないこと。 (2) 本剤は週余にわたる連続投与を避けるこ と。 (3) 薬液の調製は毎日新しく行うこと。</p>
<p>用法・用量: スペクタシン水溶散 通常飲水 1 lあたりスペクチノマイシンと して下記の量を均一に溶解して経口投与する。 鶏 (産卵鶏を除く); 500 mg (力価) [製 品として1 g]</p>	<p>3. 休業期間 本剤投与後下記の期間は食用に供する目的 で出荷等を行わないこと。 鶏; 11日</p>
<p> スペクタシン注射液 通常, 1日1回スペクチノマイシンとして 下記の量を頸部皮下に注射する。 鶏 (産卵鶏を除く); 幼すう1羽あたり5 mg力価 [製品として0.2 ml] 中すう以上体重 1 kgあたり20 mg力価 [製品として0.8 ml]</p>	<p>取扱い上の注意 ○注意—獣医師の処方せん・指示により使用す ること。 ○貯法 室温保存 ○有効期間 製造後60カ月 スペクタシン注射液</p>
<p>効能・効果: スペクタシン水溶散 有効菌種; スペクチノマイシン感性マイコ プラズマ・ガリセプティカム, 大腸菌, サル モネラ 適応症; 鶏; 呼吸器性マイコプラズマ病, 大腸菌症</p>	<p>1. 適用上の注意 (1) 本剤は産卵鶏 (食用に供するために出荷 する卵を産卵している鶏をいう) には使用 しないこと。 (2) 本剤は週余にわたる連続投与を避けるこ と。</p>
<p> スペクタシン注射液 有効菌種; スペクチノマイシン感性マイコ プラズマ・ガリセプティカム, 大腸菌, サル モネラ 適応症; 鶏; 呼吸器性マイコプラズマ病, 大腸菌症, パラチフス症</p>	<p>2. 休業期間 本剤投与後下記の期間は食用に供する目的 で出荷等を行わないこと。 鶏; 14日</p>
<p>使用上の注意 スペクタシン水溶散</p>	<p>取扱い上の注意 ○注意—獣医師の処方せん・指示により使用す ること。 ○貯法 室温保存 ○有効期間 製造後30カ月</p>

7. ま と め

S P C Mはアミノサイクリトール系の抗生物質に分類される⁷⁾。化学構造が現在市販されている他の薬剤とは異なっており、抗菌作用機作も異なると考えられている⁹⁻¹³⁾。従って、現在使われている他の薬剤に耐性を示す菌株にも抗菌作用を示し、交差耐性は認められていない。S P C Mは *in vitro* 抗菌力から予測される以上にすぐれた *in vivo* 効果を示すことが知られているが^{3, 14)}、その主な理由として腸管からの吸収および組織への移行性が良好なこと、生体内で代謝されないことなどが考えられる。

S P C Mは毒性が弱く、安全域が広いため初生ヒナから成鶏まで使用することが可能であるが、本剤の休業期間は水溶散11日、注射液14日とされている。また、本剤は食用卵を産卵している鶏には使用が禁止されているので注意を要する。

〔参考〕S P C Mの製剤名と承認事項および使用上の注意は表17のとおりである。

文 献

- 1) Mason D. J., Dietz, A., and Smith, R. M.: Actinospectacin, a new antibiotic. I. Discovery and biological properties. *Antibiot. Chemother.*, II: 118-122 (1961)
- 2) Oliver, T. J., Goldstein, A., Bowen, R. R., Holper, J. C., and Otto, R. H.: M-141, a new antibiotic. I. Antimicrobial properties. identity with actinospectacin, and production by *Streptomyces flavopersicus*, sp. n. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1961, 495-502 (1962)
- 3) 片江宏巳, 中田勝久, 高瀬善行, 清水当尚: 動物薬としてのスペクチノマイシンに関する化学療法的研究. *Jap. Vet. Sci.*, 36, 341~350. (1974)
- 4) 村田昌芳, 梶川道治, 国安主税, 吉田佳充: 1969~1971年に分離された *Mycoplasma gallisepticum* の主な抗生物質感受性 *J. Fac. Appl. Biol. Sci.*, 19, 55-68 (1980)
- 5) Murata, M.: Prevention and Treatment with Antibiotics of *Mycoplasma gallisepticum* Infection. The 4th Int. Cong. of I. O. M., in Tokyo, Japan. (1982)
- 6) 村田昌芳, 中田勝久, 片江宏巳: 1983年に分離された *Mycoplasma gallisepticum* の主な抗生物質感受性. *家禽会誌*, 20: 400 (1983)
- 7) 中山一誠, 岩井重富, 川辺隆道, 坂田育弘, 村田郁夫, 大橋満, 水足裕子, 石山俊次: Spectinomycin の抗菌力, 吸収排泄, 臓器内分布および生体内代謝について. *Jap. J. Antibio.*, XXIX-9, 783-788 (1976).
- 8) Hwang, K., Coen, L., Johnson, H. E., Hunter, W. W., and Cugier, P.: M-141, a new antibiotic. III. Pharmacology. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1961, 507-515 (1961)
- 9) Davies, J. E., Anderson, P., & Davis, B. D.: Inhibition of protein synthesis by spectinomycin. *Science*, 149, 1096-1098 (1965)
- 10) Anderson, P., Davies, J. E., & Davis, B. D.: The effect of spectinomycin on polypeptide synthesis in extracts of *E. Coli*. *J. Mol. Biol.*, 29: 203-208 (1967)
- 11) Apirion, D. & Schlessinger, D.: Mapping and complementation of three genetics specifying 30s ribosomal components in *E. coli*. *J. Bacteriol.*, 96: 1431~1432 (1968)
- 12) Flaks, J. G., Leboy, P. S., Birge, E. A., & Kurland, C. G.: Mutations and genetics concerned with the ribosome. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 31: 623-631 (1966)
- 13) Rosset, R., Gorini, L. A ribosomal ambiguity mutation. *J. Mol. Biol.*, 39: 95-112 (1969)

- 14) Lewis, C., & Clapp, H. W.: Actinospectacin, a new antibiotic. III. *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Antibiot. Chemother.*, II :127-133(1961)

< 追 加 発 言 >

1) 1983年に分離された *Mycoplasma gallisepticum* の主な抗生物質感受性

村 田 昌 芳 (広島大, 生物生産, 家畜衛生)

目的: 従来, 私共は鶏呼吸器性マイコプラズマ病の予防, 治療に関する研究の一環として, 各種抗生物質の *in vitro* ならびに *in vivo* における効果を, 比較的基礎的な面から検討してきた (1973, 1974, 1978, 1979, 日本獣医学会講演)。

今回は, 日本各地で飼育されているブロイラーおよび採卵鶏から *Mycoplasma gallisepticum* (MG) の分離を試み, MG汚染の実態を調査すると共に, 分離MGの主要抗生物質に対する *in vitro* での感受性について検討を行った。

方法: 供試菌株は1983年2月~7月の6カ月間に全国各地の農場で, 呼吸器病の症状を呈する鶏など562検体から分離された160株のMGである。供試MG株の最小発育阻止濃度 (MIC: 単位は $\mu\text{g/ml}$) はIRF株を対照株として, 寒天希釈法 (清水ら, 1983) により測定した。

結果: MGは調査した各地域から分離され (東北16株, 関東38株, 中部34株, 近畿10株, 中国37株, 九州25株), MGの汚染は全国に蔓延していることが認められた。それらの分離部位は気管, 鼻腔, 眼窩下洞, 鼻汁, 気嚢, 肺など

であった。これらの菌株に対する各種薬剤のMICはタイロシン (TS) 0.025~100 (ピーク:1.56), ドキシサイクリン (DOXY) 0.05~>100 (ピーク: 0.39), スペクチノマイシン (SPCM) 0.2~6.25 (ピーク: 0.39) であった。したがって, TSとDOXYのMICは共に分散し, SPCMのMICは比較的集中していることが知られた。また, これら薬剤の感受性のピークをIRF株のMICと比較すると, TSでは64倍, DOXYでは16倍高く, それぞれ感受性の低下が認められたが, SPCMでは分離株の感受性のピークはIRF株のMICと一致し, 感受性の低下は認められなかった。一方, 分離地域別による薬剤感受性の差異は著明でなかった。MGの薬剤感受性については高橋ら (1971), 国安ら (1974), 清水ら (1983) の報告があるが, 今回の成績は, それらの報告と同様に, 本症の予防・治療に際して参考になると思われる。

(本報告の概要は1983年9月, 日本家禽学会秋季大会で講演した: 日本家禽学会誌, 第20巻, 秋季大会号, p.25, 1983)

2) 初生ヒナにおける実験的 *Mycoplasma gallisepticum* 感染に対するスペクチノマイシン注射の予防効果

村田 昌 芳 (広島大, 生物生産, 家畜衛生)

鶏の呼吸器性マイコプラズマ病に対するスペクチノマイシン (SPCM) の応用効果を知るための基礎実験として、初生ヒナにおける実験的 *M. gallisepticum* (MG) 感染に対する SPCM の予防効果について検討した。

材料と方法：供試ヒナはブロイラー専用種 (雄) で、ふ化2日目のヒナに薬剤投与後MGを人工感染し、4週間観察した。実験ヒナ群は1群20羽とし、第1群は無処置対照、第2群は無投薬感染対照、第3群はタイロシン (TS) 1mg 投与後MG感染、第4～6群はSPCM 5mg 投与後MG感染の計6群120羽とした。

薬剤は所要濃度の水溶液とし、0.2mlを皮下注射した。その1時間後にMG 1RF株の48時間培養0.4mlを気嚢内接種した。実験群については、1週間ごとの測定により4週間の増体量と飼料摂取量等を比較した。またヒナの臨床症状、死亡率等につき4週間観察後、全供試ヒナを剖検し、気嚢炎の有無、気嚢・気管からのM

G分離、MG血清凝集素価などを調べた。

成績と考察：1) 対照群も含めて死亡率はきわめて低かった。2) 4週後のMG分離およびMG血清反応の陽性率は、無投薬感染対照群において $\frac{19}{19}$ (100%)、TS投与群では $\frac{2}{18}$ および $\frac{1}{18}$ であった。一方、SPCMを投与した3群のうち、第5群ではMG分離率 $\frac{3}{20}$ であり、MG血清凝集素価は別の2例が10倍であった。その他の実験群では、MG分離・MG血清抗体とも全例陰性であった。3) MG分離率は、気嚢よりも気管において高かった。4) 感染4週間における、ヒナのMG分離とMG血清抗体の保有とは、一般によく平行した。

以上の成績から、SPCMは初生ヒナにおけるMG人工感染に対して、少なくともTSと同等の高い感染予防ないし阻止効果をもつことが示唆された。

(本報告の概要は1973年10月、第76回日本獣医学会において講演した：講演要旨 p.114, 演題番号183)

討 論 (座長：佐藤静夫・全農家衛研)

質問 (高橋勇・日獣大)：① SPCMは他剤に交叉耐性がないと、講演中でいわれたと思うが、私は大分前に家畜由来の大腸菌で、SPCM耐性を示し、しかもSMにも耐性を示す株を数株見出している。大前氏 (動薬研) も同様のことを獣医学会で発表していると思うが、この点どうお考えか。② SPCM耐性株では、SPCM不活化酵素を産生するのか？ 直接やってみなければ文献等でもよいから、おうかがいしたい。

答 (片江宏巳)：① 私もSM高度耐性株の中にSPCMに耐性を示す菌株が存在するとの文献に接したことはあります。しかしながら、SMとSPCMは作用機作が多少異なるのでいわゆる交叉耐性ではないと考えます。

② SPCM耐性株が手元がないのでまだ検討しておりません。不勉強のため文献的にもまだ検索しておりません。

質問 (中根淑夫・全農家衛研)：大腸菌症の野外発症例の日齢は何日齢のものか？

答 (片江宏巳)：MIC測定のために菌株を集めました。0～40日齢までのものが多かったと思います。

質問 (佐藤静夫・全農家衛研)：野外の鶏の大腸菌症にSPCMを使用された経験があったら、ご意見をいただきたい。

答 (井上勇・日大)：① 野外例は、演者の示した成績のとおりで *Salmonella* に対して有効であった。

② KMとの比較は、KM使用の場合は臨床症状が著明に出現した症例であり、SPCMとの比較はできない。

質問 (高橋勇・日獣大)：本剤の経口投与後の血中濃度の推移についてうかがいたい。

答 (片江宏巳)：経口投与では投与後3～4時間で最高濃度に達し、比較的持続する。

3. ドキシサイクリンについて

平 井 輝 生

(台糖ファイザー株式会社農産事業部)

Doxycycline

Teruo HIRAI

Agricultural Division of Pfizer Taito Co., Ltd.

開発の経緯

ドキシサイクリン(DOXY)は、1962年ファイザー社がオキシテトラサイクリン(OTC)からメタサイクリンを経て合成したテトラサイクリン(TC)系抗生物質で、OTCとの化学構造上の相違点はC-6位に結合する側鎖が、OTCではメチル基(-CH₃)と水酸基(-OH)であるのに対し、DOXYではメチル基(-CH₃)であることであり、開発に際しては、メタサイクリンのC-6位の側鎖のメチレン基(-CH₂)の還元によって得られたものである。

本剤は経口投与でよく吸収され、体内での持続性がよいことから、最初医療用の経口剤として応用されたが、マイコプラズマに対する抗菌力が優れていることから後に動物用医薬品とし

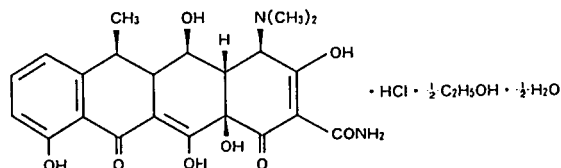
て開発が進められ、わが国においても1981年、鶏のマイコプラズマ病を対象疾病とした経口剤の製造が承認された。ドキシサイクリンを主成分とする動物用医薬品にはこのほかに水産用の製剤⁵⁾があるが、本稿では鶏の疾病に対する応用について述べる。

1. 物理化学的性状

DOXYは両性抗生物質であり、金属および酸と付加塩を形成する。塩酸塩は水によく溶けるので製剤には塩酸塩が用いられている。塩酸ドキシサイクリン(DOXY・HCl)は結晶するとき水およびエタノールを附加してハイクレートを形成する。その化学構造、物理恒数、化学性状は以下に示すとおりである^{6, 8)}。

1) 化学構造および物理恒数

- 日 抗 基 名 : 塩酸ドキシサイクリン
化 学 名 : α -6-deoxy-5-hydroxytetracycline hydrochloride hemiethanolate hemihydrate
分 子 式 : $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}C_2H_5OH \cdot \frac{1}{2}H_2O$
分 子 量 : 512.94
化 学 構 造 :



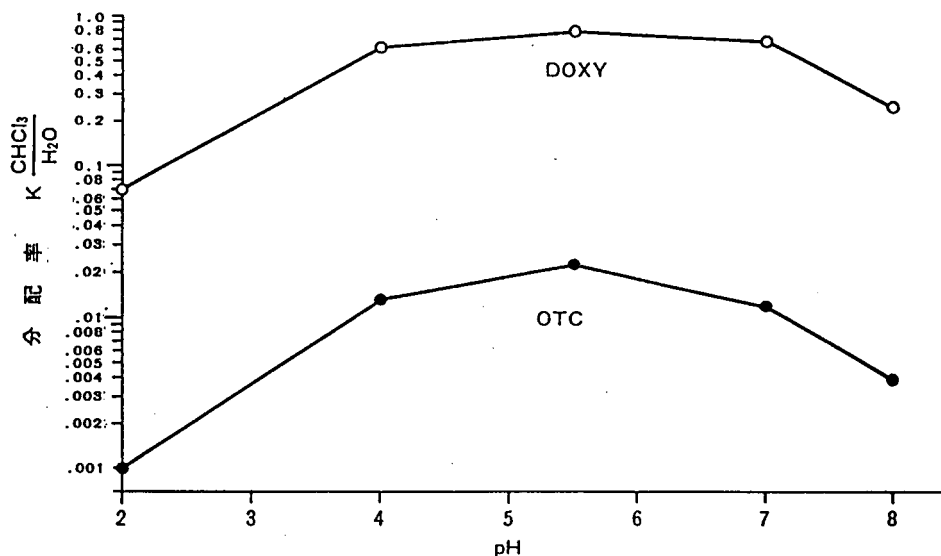


図1 OTCおよびDOXYのクロロホルム/水 2相溶液に対する分配率 (25°C)⁷⁾

(Schack von Wittenau *et al.*, 1963)

2) 性状

本品は黄色～暗黄色の結晶または結晶性粉末で、臭いはなく、味は苦い。水またはメタノールに溶けやすく、アセトンに溶けにくく、エーテルまたはクロロホルムにほとんど溶けない。

3) 安定性

原体、製剤とも自然条件下で安定で、密閉容器中で遮光して室温に保存したものは、2年間力価の低下、性状の変化を認めなかった(下平正文, 1978, 社内資料)。また、水溶液中でも安定であり、水道水を用いて200 ppm (濃度の単位は力価, 以下同じ)の濃度に溶かした溶液も室温48時間の保存で力価の低下を認めず、pH3.0の緩衝液中では5°Cの保存で60日間力価の低下を認めず、37°Cの保存においても半減期は約50日であった(室井克幸ほか, 1978, 社内資料)。このように水溶液中、特に酸性溶液中で安定であることは、飲水投与や酸性の胃内通過を必要とする動物用の経口投与剤に使用するのに好適な性状を備えた抗生物質であるといえる。

4) 脂溶性

DOXYの物理化学的性状はOTCのそれと

類似しているが、クロロホルム/水の2相溶液に対する分配比はDOXYがOTCに比べ数十倍高い価を示す⁷⁾。この分配比は薬剤の脂溶性を表わすときの指標としてしばしば用いられるものであるが、DOXYは他のTC系に比べ脂溶性が高いことから細胞膜透過性が良く、これが抗菌力の鋭さに関連しているものと考えられている。

表1はその例証の1つで、DOXYの細菌細胞膜透過性をTCを対照として調べたときの成績である。TC感性的な*E. coli* Bを各種濃度のTCまたはDOXYに2時間感作させ、細菌細胞内に取り込まれた薬剤濃度を測定したものであるが、いずれの薬剤濃度においても、DOXYのほうがTCより多く細胞内に取り込まれている(ファイザー研究所資料, 1971)。

2. 作用機序

DOXYの抗菌作用機序はOTCと同様、細菌の蛋白合成阻害である。表2はDOXYの作用機序を*E. coli* Wの原形質による無細胞系で、OTCを対照として調べたときの成績であ

表1 DOXYの細菌細胞膜透過性

使用菌株: *E. coli* B (TC感性)
 培 養: 栄養源 + Mg, 2時間
 検 出: 蛍光光度法

薬剤濃度 (μ M)	細胞内濃度 (m μ M/mg)	
	TC	DOXY
4	0.77	1.76
20	3.98	5.65
100	31.0	191.0
500	295.0	660.0

1 μ M \equiv 0.45 μ g / ml (ファイザー研究所)

表2 DOXYの作用機序

——細菌蛋白質の合成阻害——
 試験条件: *E. coli* w 原形質抽出液
 m-RNA: ポリウリジル酸
 薬剤濃度: 20mg/mgリボソーム
 基 質: フェニルアラニン

抗生物質	阻害率(%)	MIC (μ g/ml)
DOXY	66	1.56
O T C	42	6.25

(ファイザー研究所)

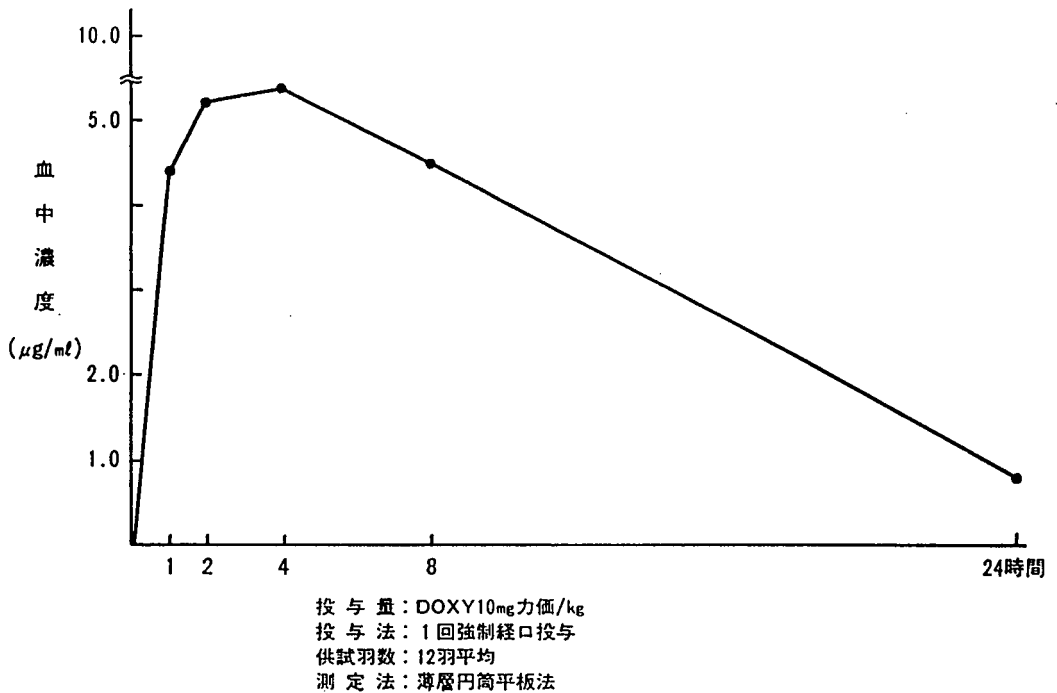


図2 DOXYの鶏血中濃度 (原田良昭ほか, 1981, 社内資料)

る。m-RNAとしてポリウリジル酸を用い、フェニルアラニンを基質としたときに形成されるフェニルアラニンのポリマーに対する阻害率をDOXYとOTCについて調べたものであるが、DOXYはOTCと同様ポリフェニルアラニンの形成を強く阻害し、その阻害率はOTCより大であった(ファイザー研究所資料, 1971)。このことはDOXYの作用機序がOT

Cと同様、蛋白質の合成阻害であることを示すとともに、その作用がOTCより強いことを示唆している。

DOXYの抗菌作用は一般にOTC, TCに比べ *in vitro* のMIC値でも $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ の鋭い値を示すが、その原因は細胞膜透過性の良さと蛋白合成過程に対する阻害作用がOTCより強いことによるのではないかと考えられる。

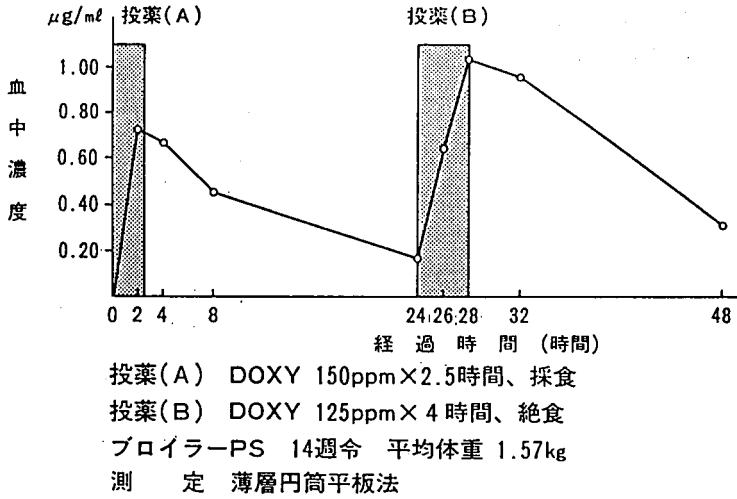


図3 DOXY 10%製剤の野外飼育鶏における血中濃度 (原田良昭ほか, 1981, 社内資料)

3. 毒性

DOXYの毒性は少なく、マウスおよびラットを用いた急性毒性LD₅₀は経口および皮下投与ではおおむね1200~2500 mg力価/kg, B.W., 腹腔内および静脈内投与ではおおむね170~200 mg力価/kg, B.W.で、種差、性差はみられていない (野口晏弘ほか, 1968, 社内資料)。

長期毒性試験では、ラットを用いた6カ月の経口投与で、1日体重kg当り400 mg力価以下の投与では毒性変化を認めなかった (富沢摂夫ほか, 1968, 社内資料)。またウサギおよびラットを用いての催奇形性試験においても催奇性は認められていない (大脇康雄ほか, 1968, 社内資料)。

4. 吸収, 分布, 排泄

1) 血中濃度

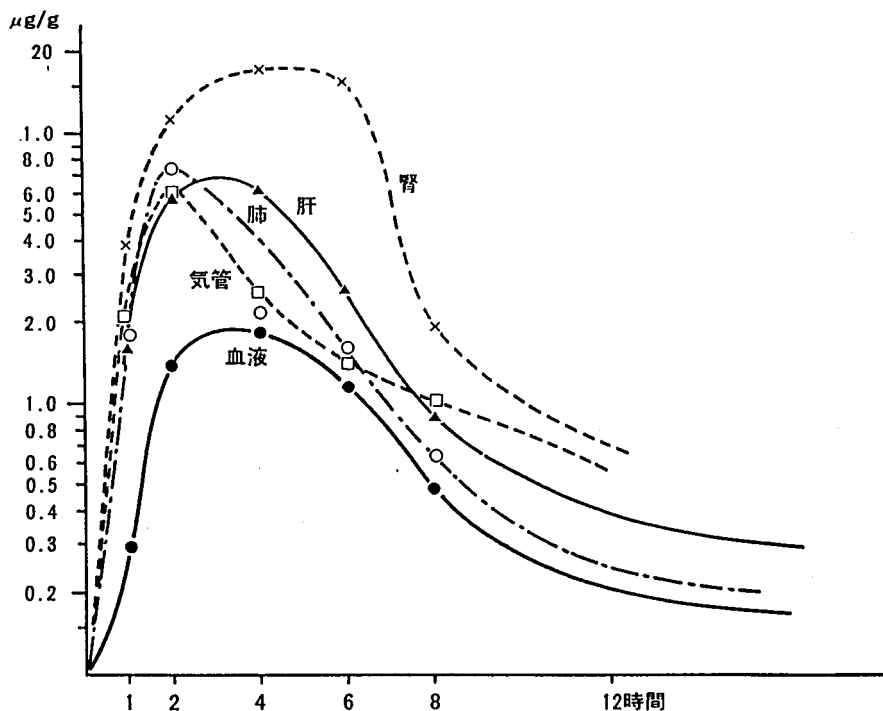
図2はDOXYを鶏に体重kg当り10 mg力価1回投与したときの血中濃度の推移を示したものである。血中濃度は投与2~4時間後に最高濃度に達し、その後ややゆっくり減衰し、24時間後にも約1.0力価/mlの濃度を示した (原田

良昭ほか, 1981, 社内資料)。

図3はDOXYの10%製剤を野外における通常条件下で飲水投与したときの血中濃度を例示したものである。DOXYの体内動態がやや持続型であることから、150 ppmの溶液を2時間半自由摂取させた場合でも24時間後に検出可能な血中濃度が維持されており、さらに給餌を停止して125 ppmの溶液を4時間自由摂取させると、より高い水準で血中濃度が維持されることが示された (原田良昭ほか, 1982, 社内資料)。

2) 体内分布濃度

図4は鶏にDOXYを体重kg当り10 mg力価1回経口投与したときの血中および主要臓器への分布濃度を示したものである。DOXYは肺、気管をはじめ主要臓器に血中より高い濃度で分布する (丸山昭治ほか, 1978, 社内資料)。これはDOXYが経口投与による吸収性に優れ、細胞膜透過性がよいことによるものと考えられる。この性質によってDOXYは鶏の気囊のように血管の少ない部位にもよく分布するものと思われ、そのような部位に病巣を作りやすいマイコプラズマ等に対しても好適な性質を備えた抗生物質であるといえよう。



投与量: DOXY 10mg力価/kg
 投与方法: 1回強制経口投与
 供試羽数: 2羽平均
 測定法: 薄層円筒平板法

図4 DOXY鶏体内分布 (丸山昭治ほか, 1977, 社内資料)

表3 抗菌スペクトラム⁴⁾

(中沢ら, 1969)

菌種	µg/ml		菌種	µg/ml	
	TC	DOXY		TC	DOXY
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	3.12	1.56	<i>Aerobacter aerogenes</i>	6.25	12.5
<i>S. aureus</i> E46 東大岩田教授分与株	6.25	1.56	<i>Escherichia coli</i> 医科研	6.25	1.56
<i>S. albus</i>	6.25	1.56	<i>E. coli</i> NIH	6.25	3.12
<i>Streptococcus hemolyticus</i> S23	1.25	1.25	<i>Salmonella typhi</i> T-287	6.25	1.56
<i>S. viridans</i>	0.09	0.045	<i>S. enteritidis</i>	12.5	12.5
<i>S. faecalis</i>	0.19	0.09	<i>Shigella dysenteriae</i>	6.25	6.25
<i>Sarcina lutea</i>	6.25	3.12	<i>S. sonnei</i>	12.5	6.25
<i>Diplococcus pneumoniae</i> III	12.5	3.12	<i>S. flexneri</i> 2c 2a	12.5	6.25
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3.12	3.12	<i>S. boydii</i>	12.5	6.25
<i>Bacillus anthracis</i>	1.56	0.78	<i>Clostridium tetani</i>	0.19	0.09
<i>B. subtilis</i> PCI-219	1.56	0.78	<i>C. welchii</i>	0.09	0.045
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.09	0.09	<i>C. botulinum</i>	1.56	0.39
<i>N. meningitidis</i>	0.19	0.19			
<i>Proteus vulgaris</i>	25.	6.25			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3.12	3.12			

研究室保存の標準菌種に対するDoxycycline (DOXY) の抗菌力を Tetracycline (TC) を対照として日本化学療法学会感受性測定法に準じて実施。

4. 抗菌力

1) 抗菌スペクトラム (表3)

DOXYの抗菌域は他のTC系と同様広範囲である。各種標準株を用いて調べたDOXYの試験管内抗菌力はTCに比べやや鋭く、MIC価で $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ の値を示した⁴⁾。

2) 生体内抗菌力

表4はマウスを用いた*S. aureus* 実験感染治療試験の結果である。DOXYのED₅₀値は皮下投与と経口投与であまり大きな差はなく、対照として用いたTCと比較すると、皮下投与よりも経口投与によるED₅₀の違いが大きい²⁾。

表4 *S. aureus* 感染マウスに対する治療効果

(川上ら, 1969)

動物: ddN系マウス (15~20g)
 菌株: *S. aureus* 2089
 感染: 10MLDを静注
 投薬: 40分, 6, 24時間に全投薬量の1/3
 ED₅₀ ($\mu\text{g}/\text{匹}$)

投与経路	TC	DOXY	TC/DOXY
皮下	151 (± 39.4)	61.5 (± 11.8)	2.46
経口	740 (± 39.0)	94.3 (± 19.5)	7.85

(三橋ら)

表5 種鶏由来 *M. gallisepticum* (35株) の薬剤感受性

(原田ら, 1984)

薬剤	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)														
	≤ 0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
TC				7	23	5(1)									
OTC						6	18	10(1)	1						
DOXY		7	21(1)	7											
EM			1	4(1)	13	3	2	3			4	1	1		3
OL					2	16(1)	4	3	1				1		8
SPM					3	15(1)	8			2	4	3			
TS		1	16(1)	8	1	6	3								

(1)はPG31株

日本化学療法学会感受性測定法に準拠

表6 種鶏由来 *M. synoviae* (15株) の薬剤感受性

(原田ら, 1984)

薬剤	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)														
	≤ 0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
TC			1	(1)	10	4									
OTC				1	1		9(1)	4							
DOXY		1	3(1)	5	6										
EM											1			4(1)	10
OM											1			1	13(1)
SP									10	5(1)					
TS		1	3(1)	11											
CP									1	10(1)	4				
SPE								2	13(1)						
DSM											5	6	4(1)		
KM								2	3	9(1)	1				
NM											2		3		10(1)
CL															15(1)
PZ		1	2	1	11(1)										

(1)はWVU1853株

日本化学療法学会感受性測定法に準拠

表7 *Haemophilus paragallinarum* HA陽性株の感受性分布⁹⁾

(内田ら, 1978)

抗生物質	MIC (μg/ml)								
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
ドキシサイクリン	2	22							
オキシテトラサイクリン	2	4	9	6			1	2	
エリスロマイシン	5		13	6					
タイロシン				2	7	14			1
スピラマイシン					1	7	4		12

※表中の数字は株数を示す。○はH.pg221株の成績 ーはピークのMIC

Hpg HA陽性株の薬剤感受性は4農場24菌株で実施
日本化学療法学会感受性測定法に準拠

表8 *Haemophilus paragallinarum* HA陰性株の感受性分布⁹⁾

(内田ら, 1978)

抗生物質	MIC (μg/ml)										
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 <
ドキシサイクリン	7	16	7	13	4						
オキシテトラサイクリン		15	6	14	7	3	2				
エリスロマイシン	4	16	11	11		2			1		2
タイロシン		1	4	14	8	19	1				
スピラマイシン		2	1	3	8	9	10	7	3		4

※表中の数字は株数を示す。○はH.pg221株の成績 ーはピークのMIC

Hpg HA陰性株の薬剤感受性は15農場47菌株で実施

日本化学療法学会感受性測定法に準拠

これはDOXYが経口投与によってもよく吸収されて、皮下投与と大差ない治療効果が期待できることを示唆している。

3) 野外分離株に対する効果

(1) *Mycoplasma gallisepticum*

表5は1979年～1983年にかけて日本各地のCRD罹患鶏から採集した*M. gallisepticum* 35株の各種抗生物質に対する感受性の分布を示したものである。DOXYに対しては他のTC系に対するより鋭い感受性を示し、そのレベルはおおむねタイロシン(TS)の感性域と同程度であり、その分布は1峰性であった¹⁾。

(2) *Mycoplasma synoviae*

表6は1979年～1983年に日本全国の病鶏から分離した*M. synoviae* 15株の感受性分布を示したものである。DOXYに対しては他のTC系に対するより鋭く、その分布範囲はほぼTSのそれと同程度であった¹⁾。

(3) *Haemophilus paragallinarum*

表7および表8は1976～78年に病鶏から分離した*H. paragallinarum* A型株およびC型株の感受性分布である。DOXYに対してはOTC、マクロライド抗生物質に対するより鋭い感受性を示した⁹⁾。

(4) *Staphylococcus aureus* および *Escherichia coli*

S. aureus および *E. coli* のDOXYに対する*in vitro*の感受性域は幅広く、採取される菌株によって大きな差があるが、感受性域にある菌株に対するDOXYのMIC値は*S. aureus*ではおおむね1.56 μg/ml以下、*E. coli*では25 μg/ml以下である。

図5は1976年に病鶏から採取した*S. aureus* 54株のDOXYおよびOTCに対する感受性を比較したものであるが、*S. aureus*を例にとれば、OTC感受性株(MIC値1.56～3.12 μg/ml)に対してDOXYはほぼ1/4の濃度(0.39～0.78 μg/ml)で阻止したが、一方、OTC耐

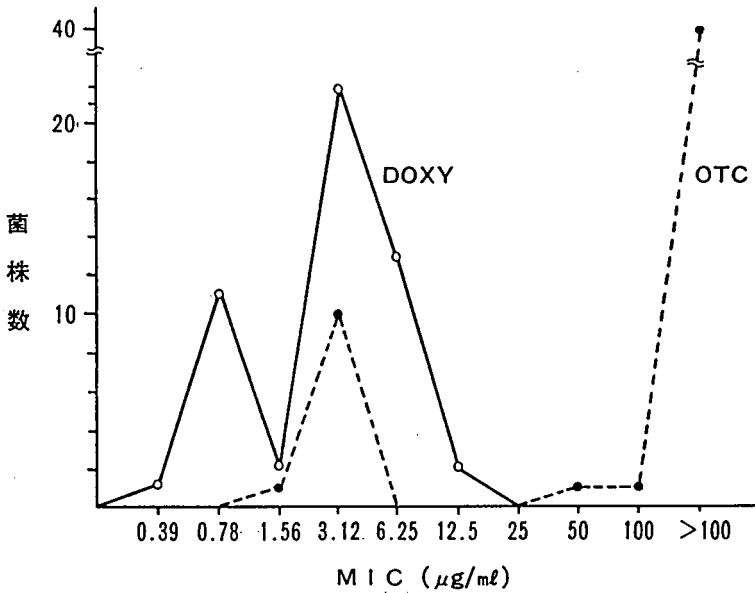


図5 鶏由来 *S. aureus* 54株の感受性分布 (原田良昭ら, 1978)

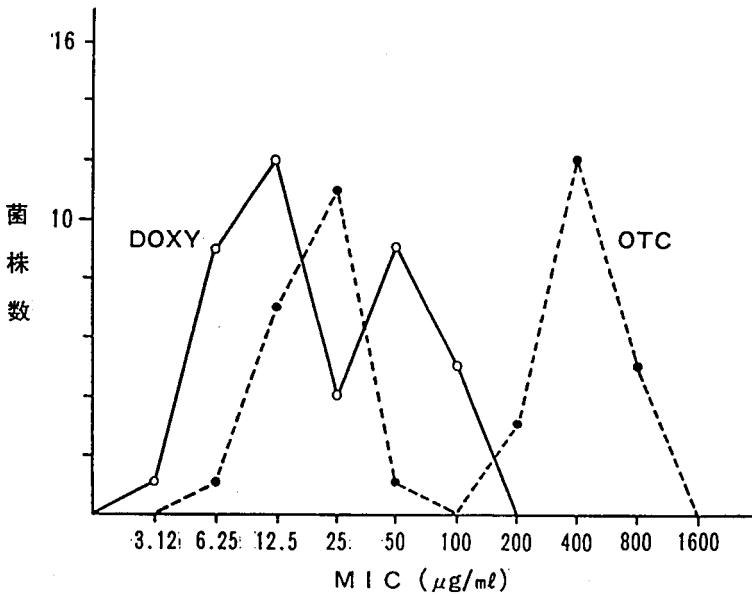


図6 鶏由来 *E. coli* 40株の感受性分布 (内田幸治ら, 1978)

性株 (MIC 値 >100 μg/ml) に対しては DOXY はほぼ 1/16 以下の濃度 (1.56~12.5 μg/ml) で阻止したことは注目すべき点である。

図6の大腸菌の場合にも上述と同様の現象が認められており、DOXYの抗菌力がOTC感受性株に対する場合よりもOTC耐性株に対す

る場合のほうが相対的に鋭くなることを示している。この現象はDOXYの細胞膜透過性に関係があるものと考えられる。すなわち、TC系に対する主な耐性機構は細胞膜の透過性の低下とされているが、細胞膜透過性がよい感受性株ではOTC、DOXYとも菌体内によく取り込

表9 MG, *E. coli* 人工感染鶏に対するDOXYの予防効果 (試験結果要約)

(大久保ら, 1981)

項目及び成績	試 験 区 分		
	感染・無処置	DOXY 50 ppm・3日	TS 500 ppm・3日
供 試 羽 数 (羽)	15	15	15
観 察 期 間 (日)	30	30	30
成 績 [*]			
臨 床 症 状	無	無	無
病 変 所 見	5 / 5 ^a	2 / 5 ^b	0 / 5 ^b
M G 回 収 (気管)	5 / 5 ^a	1 / 5 ^b	2 / 5
<i>E. coli</i> 回 収 (胆嚢)	1 / 5	2 / 5	2 / 5
血 清 抗 体	5 / 5	5 / 5	5 / 5

*菌接種後10日目の成績, 数字は羽数を表わす。

a, b間に有意差あり

供試鶏: 50日齢ヒナ (♀)

まれるので, 両薬剤のMIC値の差は大きくない。これに対してOTCの透過性が低下した耐性株ではOTCの菌体内取り込みは阻害されるが, DOXYは透過性がよいため, OTCほどの阻害を受けず, 多くの量が菌体内に取り込まれるので, DOXYとOTCの間ではMIC値に大きな差が生ずるものと考えられる。

上記の成績はまたDOXYとOTCの菌体内取り込みには単に細胞膜の透過性の良否のみでなく異なった取り込みの機構もあることをうかがわせている。

5. 生体内効果

表9は *M. gallisepticum* (MG) および *E. coli* 実験感染鶏に対して, DOXY 50 ppm 溶液を3日間自由摂取で飲水投与したときの予防効果を, TS 500 ppm 溶液の3日投与を対照として調べたときの成績である。本試験は感染無投薬群も斃死がみられなかった軽度の感染であるが, DOXY 50 ppm 3日の投与は, TS 500 ppm 3日投与とほぼ同等の効果を示した (大久保信宏ほか, 1981, 社内資料)。

表10は感染無投薬群の鶏群では95%が斃死する重度のMG, *E. coli* 混合実験感染に対するDOXY 200~400 ppm, 3~5日投与による予防効果を, TS 500 ppm 5日投与を対照として調べた試験の成績である (大久保信宏ほか, 1981, 社内資料)。DOXY 400 ppm 3日投与は斃死を免れ, 増体を改善し, 病変を著し

く軽減した。DOXY投与群ではいずれの投与段階でも *E. coli* の分離率の著しい低下が観察された。本試験に使用した *E. coli* のDOXYに対するMICが200 µg/mlであったにもかかわらず, 生体内では病巣で当該菌の消失が観察され, 病変の改善がみられたことは *E. coli* のDOXYに対する感受性が *in vitro* と *in vivo* で大きく異なることを示すものとして注目される。

表11はTSによるMIC値が10 µg/mlである *M. gallisepticum* S 4 A株 (農水省家畜衛生試験場より分与を受けたもの) を用いた実験感染に対してTS 500 ppm, OTC 500 ppm, DOXY 50 ppmの飲水投与による予防効果を調べたときの成績である。DOXYおよびOTCの投与は感染を予防し, 増体を改善したが, TSの投与は効果が認められなかった (大久保信宏ほか, 1981, 社内資料)。

一般的に *in vitro* の抗菌力は必ずしも *in vivo* での治療効果を反映するとはいえないが, マクロライド耐性のMG菌株による感染に対しては, 耐性が交差しないTC系では効果が認められたが, TSは生体内においても効果はなく, 表10で示した大腸菌に対するDOXYの例とは異なる結果を生じた。この相違は菌種の違いとそれぞれの抗生物質に対する耐性機構の違いなどによって生じたものと思われる。

表12は野外での自然感染の鶏群を対象に, DOXYを50 ppmの割合で溶解した飲水を3

表10 MG, *E. coli* 実験的混合感染に対するDOXYの予防効果 (試験結果要約) (村田ら, 1978)

項目及び成績	試 験 区 分				
	DOXY			T S	
	200ppm/ 4時間/日×3日	200ppm/ 4時間/日×5日	400ppm/ 4時間/日×3日	500ppm / 終日×5日	感染無処置
供試羽数(羽)	20	20	20	20	20
観察期間(日)	28	28	28	28	28
死亡率(%)	2.5 ^{a,c,e}	4.0 ^{a,c}	0 ^{a,c,e}	6.0 ^{a,f}	9.5 ^b
増体重(g/28日)	631.1	598.6	687.2 ^a	548.4 ^b	328.7
(指標)	(192)	(182.1)	(209.1)	(166.8)	(100)
肉眼病変出現率					
左気嚢炎(%)	10/20(50) ^{a,c}	14/20(70)	4/20(20) ^{a,c,e}	16/20(50) ^d	13/20(65) ^b
心外膜炎(%)	5/20(25) ^c	5/20(25) ^c	6/20(30) ^{a,c}	10/20(50)	10/20(50) ^b
<i>E. coli</i> 分離率					
左気嚢(%)	4/20(20) ^{a,c}	6/20(30) ^{a,c}	1/20(5) ^{a,c,e}	12/20(60)	16/20(80) ^b
心嚢(%)	4/20(20) ^a	5/20(25) ^a	0/20(0) ^{a,c}	12/20(60) ^d	16/20(80) ^b

a - b 間, c - d 間, e - f 間に有意差あり

法: 200ppm / 4時間 / 日は50ppm / 終日 [16時間] 投与量に相当する。

400ppm / 4時間 / 日は100ppm / 終日 [16時間] 投与量に相当する。

供試鶏: プロイラー-初生

	感染量	感受性 (µg / ml)	
		DOXY	T S
<i>M. gallisepticum</i>	2 × 10 ⁴ CCU	0.03	<0.1
<i>E. coli</i> TK18-A	6.4 × 10 ⁵ CFU	200	>1000

表11 MG-TS 耐性株実験感染に対するDOXYの予防効果 (大久保ら, 1981)

実験群	処 置	供試 羽数	観察期 間(日)	増体量 (g/18日)	平均病変スコア		MG回収率%		
					左気嚢	右気嚢	左気嚢	右気嚢	気嚢
1	無 処 置	10	18	431 bc	0	0	0	0	0
2	感染無投薬	10	18	362 ad	2.6	2.2	100	80	80
3	OTC 500ppm	10	18	428 bce	0	0	10	0	30
4	DOXY 50ppm	10	18	442 bce	0	0	0	0	0
5	T S 500ppm	10	18	391 adf	3.2	3.0	100	100	100

M. gallisepticum S4A 感受性——OTC: 0.2 µg/ml, DOXY: 0.1 µg/ml, TS: 10 µg/ml

感 染 量: 10⁷ c.c.u. / ヒナ 接 種: 投薬開始日 左気嚢

供 試 鶏: S P F 7 日 齢 プロイラー-ヒナ

投 薬: 7 日 間 連 続 飲 水 投 与 (自由摂取)

病変スコア: 0 = 正常, 1 = 混濁, 2 = 肥厚混濁, 3 = 一部チーズ様変性, 4 = 全面チーズ様変性

abcdef: 異符号間には有意差 (P < 0.05) があることを示す。

日間投与した場合と、5日間投与した場合の効果を比較したものであるが、投与日数に依存した症状および増体の改善、*Mycoplasma* の分離率の低下が認められ、自然感染においてはDOXY 50 ppm の飲水投与が有効であることを示した (合田光昭ほか, 1981, 社内資料)。な

お、本試験終了時に臨床症状を呈するものを集めて5群に分け、4群にはDOXY 50 ppm, 100ppm, 200 ppm およびTS 500 ppm 溶液を7日間飲水投与させた試験では、いずれの投与群も臨床症状、増体を改善し、*Mycoplasma* の分離率を低下させたが、その効果はDOXY

表12 鶏のマイコプラズマ感染症に対するDOXYの治療試験I (試験結果要約)

(合田ら, 1981)

項目および成績	試 験 区 分		
	DOXY 50ppm 終日 5 日	DOXY 50ppm 終日 3 日	無投薬対照
供 試 羽 数 (羽)	250	250	1,250
検 査 羽 数	40	40	200
観 察 日 数	7 日	7 日	7 日
臨 床 所 見			
鼻汁漏出 増減	0% ^a	+ 5.0% ^a	+47% ^b
顔面腫脹 増減	- 5.0%	- 2.5%	+ 6.0%
<i>Mycoplasma</i> sp. 分離例 増減	0%	-1 2.5%	+3 2.2%
増 体 重 (g/羽)	6 6.2	6 0.5	2 2.5
(指 標)	(29 4.2)	(26 8.9)	(100)

a - b 間に有意差あり + : 増加, - : 減少

供試鶏は77日齢採卵鶏

Mycoplasma の分離はFrey培地およびFrey培地よりβ-NADを除去した培地で実施

表13 MG, MS, *E. coli* 複合感染症に対するDOXYの治療試験 (試験結果要約)

項 目 及 び 成 績	試 験 区 分		
	DOXY 200ppm /4 時間/日 × 5 日	TS 500ppm /終日 × 5 日	無投薬対照
供 試 羽 数 (羽)	144	144	144
試 験 期 間 (日)	5	5	5
臨 床 所 見			
1. 鼻汁漏出	投薬前 (%) 100 投薬後 (%) 23.3 減少率 (%) 76.7 ^a	100 30 70 ^a	100 93.3 6.7 ^b
菌分離成績			0
1. <i>M. gallisepticum</i>	投薬前 (%) 60 投薬後 (%) 20 減少率 (%) 40	60 20 40	80 80 0
2. <i>M. synoviae</i>	投薬前 (%) 60 投薬後 (%) 20 減少率 (%) 40	40 20 20	60 60 0
3. <i>E. coli</i>	投薬前 (%) 60 投薬後 (%) 0 減少率 (%) 60	60 20 40	60 60 0
4. <i>S. aureus</i>	投薬前 (%) 80 投薬後 (%) 0 減少率 (%) 80	40 20 20	20 40 ▲

▲増加 供試鶏: 105日齢採卵鶏

注: DOXY200ppm/4時間/日は50ppm/終日〔16時間〕投与量に相当する。

a, b 間有意差 (P < 0.05) あり

鼻汁漏出は各40羽について検査

病原菌の回収は各5羽について検査 (気管, 気嚢, 実質臓器)

(坂井ら, 1981, 社内資料)

表14 DOXYの鶏臓器における残留性

(合田ら, 1978, 社内資料)

DOXY濃度 (mg/kg/日)	臓器	休薬日数(日)(ppm)					
		0	5	7	8	9	10
DOXY 200ppm (10.8)	血液	0.11 ~ 0.32	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
	皮膚	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
	胸筋	< 0.05 ~ 0.10	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
	心臓	< 0.05 ~ 0.16	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
	肝臓	0.05 ~ 0.16	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
	腎臓	0.10 ~ 0.42	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

120日齢の白色レグホン雌を使用

薬液は毎日調製し10日間自由摂取により飲水投与

1測定点当り3羽を使用

DOXYの検出は薄層円筒平板法による。検出限度0.05ppm, 回収率73-97%

100 ppm および200 ppm の投与が優れていた
(合田光昭ほか, 1981, 社内資料)。

表13はMG, MS, *E. coli* 複合自然感染に対してDOXY 200 ppmを1日4時間ずつ5日間飲水投与したときの効果をTS 500 ppm 5日間連続飲水投与の効果を対象にして調べた結果である。

投薬群は無投薬に比べ、いずれも臨床症状を有意に改善し、表に示した各種の病原菌の分離率を低下させたが、*M. gallisepticum* 以外の病原菌の除去効果は、広範囲抗生物質であるDOXYのほうがTSより良好であった(坂井利夫ほか, 1981, 社内資料)。

6. 安全性

DOXYの鶏に対する安全性試験では、500 ppm 10日間の連続投与で何ら異常を認めなかった(和田豊ほか, 1981, 社内資料)。また、組織残留性試験では最高用量であるDOXY 200 ppm 10日の連続飲水投与では、休薬5日以降、いずれの臓器、組織もDOXYは検出されなかった(合田光昭ほか, 1981, 社内資料)。なお、卵への移行が認められるので、食用卵を産卵中の鶏には投与しないよう定められている。

(参考) 鶏用のドキシサイクリン製剤には10%の経口服散剤がある。その承認事項は次のようである。

承認事項

製品名: ビブラベット

組成: 1g中 塩酸ドキシサイクリン
100mg力価

用法・用量: 鶏(除産卵鶏)

6~24mg力価/kg BW

50~200mg力価/l 飲水

効能・効果: 有効菌種 マイコプラズマ、大腸菌、
ブドウ球菌

適応症 鶏: マイコプラズマ病

使用上の注意: 休薬 鶏: 7日間

その他 産卵鶏には使用しない。
飲水添加時に調製。

文献

- 1) 原田良昭, 内田幸治, 平元清和: 各地の種鶏群における *Mycoplasma gallisepticum* および *M. synoviae* の汚染実態と分離株の薬剤感受性. 日獣会誌, 37: 93-98 (1984)
- 2) 川上正也, 三橋進: マウスにおける急性細菌感染症のDoxycyclineによる治療実験. *Chemotherapy*, 17: 106-108 (1969)
- 3) 厚生省: 日本抗生物質医薬品基準
- 4) 中沢昭三, 小野尚子, 小林楨子, 小松初子: 新しいテトラサイクリン誘導体Doxycyclineに関する細菌学的研究. *Chemotherapy*, 17: 123-128 (1969)
- 5) 中村吉成: ドキシサイクリンのすべて. 魚

- 病研究, 17: 67-76 (1982)
- 6) Schack von Wittenau M., Beereboom J. J., Blackwood R. K. and Stephens C. R.: 6-Deoxytetracycline III. Stereochemistry at C₆; J. A. C. S. 84: 2645-2646 (1962)
- 7) Schack von Wittenau M. and Yeary R.: The Excretion and Distribution in Body Fluides of Tetracyclines after Intravenous Administration to Dogs; J. Pharmacology, 140: 258-266 (1963)
- 8) Stephens C. R., Beerboom J. J., Renhard H., Gordon P. N., Muri K., Blackwood R. K. and Schack von Wittenau M.: 6-Deoxytetracyclines IV. Preparation, C₆ Stereo-chemistry and Reactions; J. A. C. S., 85: 2643-2652 (1963)
- 9) 内田幸治, 高山公一, 古谷徳次郎, 原田良昭; コリーザ発生鶏から分離された *Haemophilus paragallinarum* の *in vitro* における薬剤感受性・鶏病研究会報, 15: 109-115 (1979)

<追加発言>

1) 初生ヒナにおける *Mycoplasma gallisepticum* および *Escherichia coli* による実験的混合感染に対する Doxycycline 飲水投与の予防効果について

村田 昌芳 (広島大, 生物生産, 家畜衛生)

初生ヒナにおけるMGおよび *E. coli* による実験的気嚢内混合感染に対する, DOXY 飲水投与の予防効果について検討した。

ブロイラー初生ヒナ(雄)に薬剤を飲水投与し, MG (2×10^4 CCU)・*E. coli* O-2 (6.4×10^5 CFU)の混合菌液を投薬開始24時間後に気嚢内に人工感染して4週間観察した。実験群としては, 1群20羽あてのヒナで, それぞれ無処置対照, 無投薬感染対照, DOXYの投薬条件を異にする3群(200 mg 力価/ℓ・4時間/日・3日, 同5日, 400 mg 力価/ℓ・4時間/日・3日), 対照薬剤としてのTS(500 mg 力価/ℓ・5日)をそれぞれ投与した合計6群を設定した。その結果, 下記の成績が得られた。

1) 全群死亡ヒナ以外には顕著な臨床症状はみられなかった。

2) 餌付から4週齢までの各ヒナ群における平均増体量は, 無処置対照群において最も高く, 次にDOXY投与の第5, 3, 4群の順に高かった。

3) 各薬剤投与ヒナ群における死亡率は, DOXY投与の第3, 4, 5群におけるほうが, TS投与の第6群におけるよりも低かった。

4) ヒナの内眼病変出現率は, 無処置対照群およびDOXY投与の第5群において低かった。

5) 実験ヒナ群におけるMG分離率は, 無処置対照群およびTS投与の第6群において低かった。

6) 各ヒナ群における *E. coli* 分離率は, DOXY投与の第3, 4, 5群におけるほうが, TS投与の第6群におけるよりも低かった。

以上の成績から, 初生ヒナにおけるMGおよび *E. coli* による実験的気嚢内混合感染に対するDOXYの飲水投与予防効果は, 本実験での薬剤力価および投薬期間の範囲で有効であることが知られた。

(本発言の一部は, 1978年9月, 第86回日本獣医学会において講演した)

2) ブタおよびウシ由来マイコプラズマのオキシテトラサイクリンおよびドキシサイクリンに対する感受性の比較

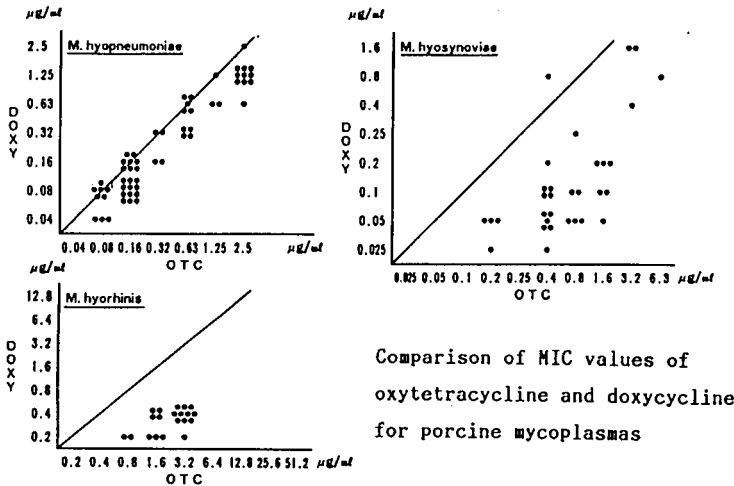
山本 孝史 (東京大学医学部附属動物実験施設)

ブタおよびウシ由来マイコプラズマのオキシテトラサイクリン (OTC) およびドキシサイクリン (DOXY) に対する感受性を、マイクロプレートを用いたBroth dilution methodにより実施し以下の成績を得た。

まずブタ由来マイコプラズマ中、*M. hyopneumoniae* では、供試した 56 株中 23 株が両薬剤に対して同一の最小有効阻止濃度 (MIC) を示したが、残りの 33 株は、DOXY に対し OTC よりも 2~4 倍高い感受性を示した。*M. hyorhinis* では供試した 20 株すべてが DOXY に対し 4~16 倍高い感受性を示した。さらに、*M. hyosynoviae* では、供試した 32 株中 31 株が同様に DOXY に対し 2~32 倍高い感受性を示した。

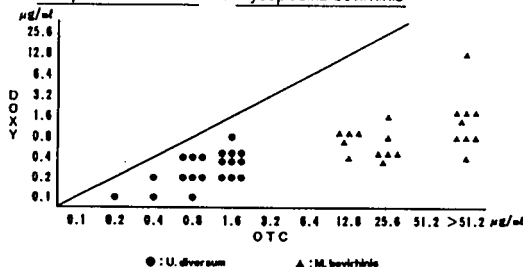
またウシ由来マイコプラズマのうち、*M. bovirhinis* は、供試した 20 株すべてが OTC に対しては 12.8 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示したが、DOXY ではこれら 20 株中 19 株が 0.4~1.6 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示し、OTC 耐性の *M. bovirhinis* 菌株もそのほとんどが DOXY に対しては感受性を示すことが明らかとなった。*Ureaplasma diversum* においても、供試した 20 株すべてが OTC よりも DOXY に対し 2~8 倍高い感受性を示した。

以上のように供試したブタおよびウシ由来マイコプラズマのほとんどすべての菌株において、DOXY は OTC よりも高い抗菌活性を示したが、その程度において菌種間に差異の認められたことは興味深い。



Comparison of MIC values of oxytetracycline and doxycycline for porcine mycoplasmas

Comparison of MIC values of oxytetracycline and doxycycline for *Ureaplasma diversum* and *Mycoplasma bovirhinis*



● : *U. diversum* ▲ : *M. bovirhinis*

4. スルファモノメトキシンとオルメトプリムの 合剤について

高 島 俊 弘

(第一製薬株式会社・中央研究所)

Study about an usefulness of the combination of sulfamonomethoxine and ormetoprim

Toshihiro TAKAHATA

Research Institute, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.

1. 開発の経緯

1) サルファ剤とピリミジン系化合物について

スルファモノメトキシン (SMM, 図1) は広範囲の抗菌力, 抗原虫力を示し, 安全性の優れた代表的サルファ剤の1つで, 獣医畜産分野で広く使用されている。サルファ剤はp-Aminobenzoic acid (PABA) の拮抗剤として作用するので, 細菌にたいするサルファ剤の試験管内抗菌力を測定する場合, 培地中にPABAが含まれていると抗菌活性が低下する。このため, 臨床的には明らかに治療効果が認められるにもかかわらず, 耐性と判定される臨床分離細菌が多く, 臨床効果との一致を欠く症例が報告されている。しかし, R因子のように薬剤耐性が菌から菌に伝達される事実からみても耐性菌は確実に増加しているようであり, これらの耐性菌に対する有効物質の探索がなされてきた。

合成抗菌剤, 抗生物質等種々の有効物質の中で, オルメトプリム (OMP, 図1) やトリメトプリムのようなピリミジン系化合物は, 葉酸拮抗作用を有することからサルファ剤との併用によって効力が増強されることが明らかにされた⁴⁾。

2) 作用機序について

サルファ剤はPABAの拮抗剤として作用し, dihydrofolate誘導体の生合成を抑制する。一方, OMPはdihydrofolateからtetrahydrofolateに関与する酵素 dihydrofolate reductase の働きを阻害することにより, 葉酸系補酵素の産生を抑制し, 結果的にはサルファ剤の場合と同じく, 蛋白質及び核酸の生合成阻害がおこり細菌・原虫の増殖が阻害される。このようにサルファ剤とOMPは同一代謝系の異なる代謝点を阻害する (図2) ので, その作用は相乗的である。また2剤を併用するとき, 同時に2剤には耐性になり難いことが一般に知られている。

3) SMMとOMPの合剤について

OMPはサルファ剤の抗菌力, 抗原虫力強化物質としての特許を取得しており, これらの合剤は鶏コクシジウム病に対して高い有効性を示した。本合剤は, 鶏コクシジウム病に対する飼料添加型の予防・治療剤としてすでに昭和56年に承認を受けている。

一般養鶏農家で鶏コクシジウム病の予防・治療のため本合剤を使用しているとき, 付随的に発生があった鶏伝染性コリーザの治療が認められ, 本病に対する治療剤としての可能性が示唆されたことから, 鶏伝染性コリーザに対する有効性について種々検討した。

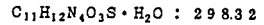
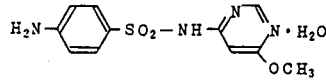
(研究協力者)

武井正和, 桑野昭, 大原英治, 坂下昭夫, 加藤正博
(Masakazu TAKEI, Akira KUWANO, Eiji OHARA,
Akio SAKASHITA, and Masahiro KATO)

表1 SMMとOMPの一般性状

項目	S M M	O M P
融点(℃)	204~206	233~234
色	白色	白色
臭い	無臭	無臭
味	なし	苦味
吸湿性	なし	なし
溶解性		
アセトン	やや溶けやすい	溶けにくい
メタノール	溶けにくい	"
エタノール	"	"
エーテル	きわめて溶けにくい	やや溶けにくい
水	ほとんど溶けない	きわめて溶けにくい
希塩酸	やや溶けやすい	やや溶けにくい
水酸化ナトリウム試液	溶けやすい	きわめて溶けにくい

スルファモノメトキシシン (S M M)



オルメトプリム (O M P)

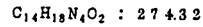
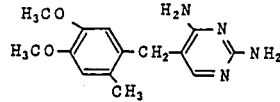


図1 SMMとOMPの構造式

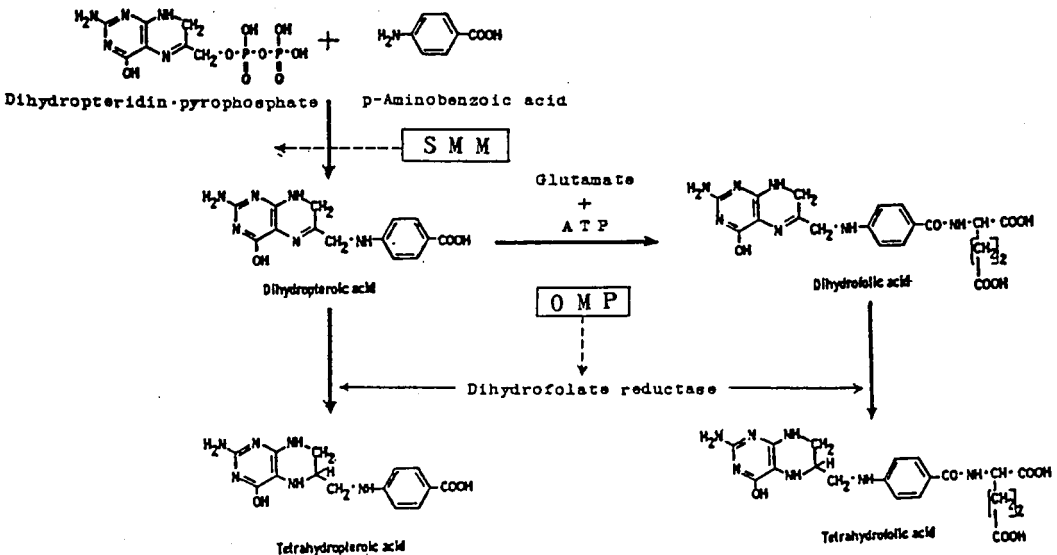


図2 SMMとOMPの作用機序

2. 一般性状

SMMとOMPの合剤は飼料添加型の経口投与剤として商品化された。表1に示すとおり、SMMとOMPは種々の溶媒に対する溶解性が異なるので両剤を液剤にすることは難しいが、農場によっては飼料添加よりも飲水添加の液剤のほうが使い易いところもあるので、この点については現在検討中である。

3. 配合化

合剤の併用効果を検討する場合、Gaddumの方法³⁾が用いられることが多いが、これによれば単独投与時の50%有効量 (ED₅₀) を結ぶ直線の外側に合剤のED₅₀がプロットされるときは拮抗作用、この直線上に載るときは相加作用、そして直線の内側に合剤のED₅₀がプロットされるときは相乗作用である。

SMMとOMPの合剤の最適配合比の決定

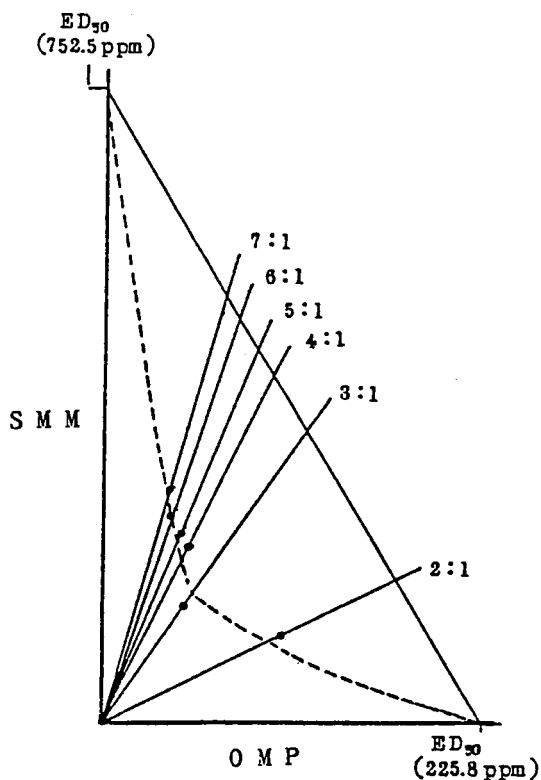


図3 鶏コクシジウム病におけるSMMとOMPの併用効果⁶⁾

供試鶏：採卵用ヒナ（雄，11日齢），1群10羽
 感 染：*E. tenella* のオーシスト 4.3×10^4 個／羽
 を味のう内に接種

投 薬：感染48時間後からSMM，OMP単独および
 その各種配合比の合剤を種々の濃度に飼料に
 添加し，3日間連続投与

判 定：死亡率，血便排泄度，腸管病変度および糞便
 1g当たりのオーシスト排泄数を観察し，こ
 れらの実測値から治療係数を求めた。この治
 療係数を基に，Lichfield-Wilcoxon法により
 ED₅₀を求めた。

表2 SMM・OMP合剤の試験管内抗菌力¹³⁾

菌 種	供試 株数	M I C ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
		範 囲	最頻値
鶏			
<i>E. coli</i>	23	0.2 ~ 12.5	0.78
<i>S. typhimurium</i>	22	0.78 ~ 3.13	1.56
<i>Sta. aureus</i>	21	0.39 ~ 1.56	0.39
<i>H. paragallinarum</i>	23	≤ 0.05 ~ 0.78	0.1
<i>M. gallisepticum</i>	2	50	50
豚			
<i>E. coli</i>	8	0.78 ~ 12.5	0.78
<i>Bord. bronchiseptica</i>	44	≤ 0.05 ~ 25	0.1
<i>Past. multocida</i>	27	0.2 ~ 0.78	0.2
<i>H. pleuropneumoniae</i>	2	1.56	1.56
<i>Trepo. hyodysenteriae</i>	2	> 50	> 50
牛			
<i>E. coli</i>	28	0.39 ~ 3.13	1.56
<i>H. somnus</i>	3	1.56	1.56

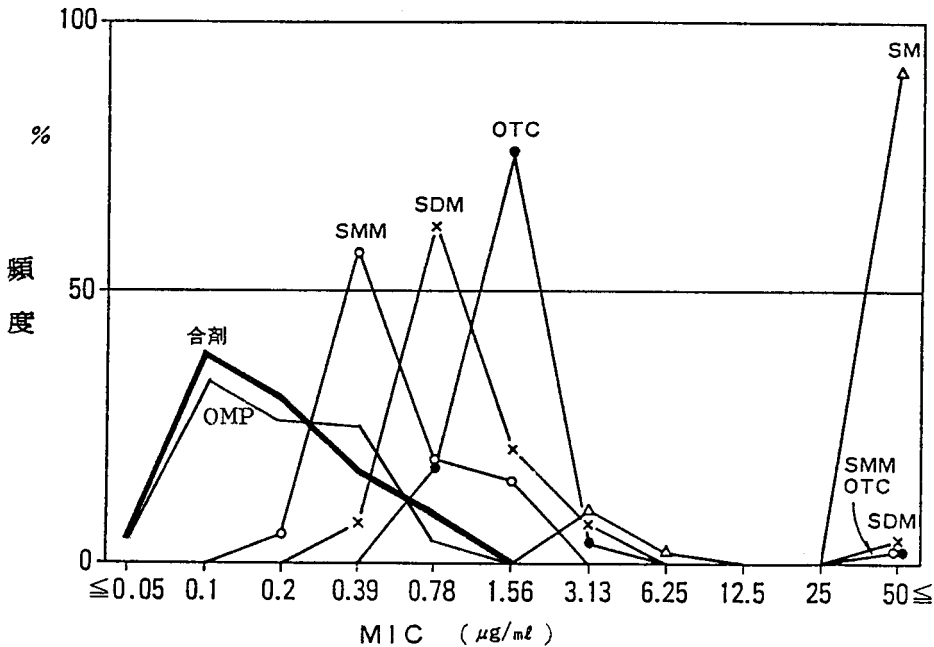


図4 SMM・OMP合剤の *H. paragallinarum* に対する抗菌力 (MIC)

は、Gaddumの方法により *Eimeria tenella* を用いた鶏コクシジウム病で検討した⁶⁾。図3に示すようにSMMとOMPの2:1~7:1の組み合わせの各合剤のED₅₀は単剤のED₅₀を結ぶ直線の内側にプロットされたことから、これらの合剤は相乗的に作用することが確認された。またSMMとOMPを3:1の比率に配合したときのED₅₀が最も小さく、相乗効果が最も強かったことから、SMMとOMPの配合比率は3:1に決定した。単剤のEDの比率も3:1に近く、最適配合比が3:1であることを裏付けている。

なおSMMとOMPの3:1の合剤をもって鶏コクシジウム病に対する予防・治療剤としての承認を受けていること、並びにこの配合比率の合剤は鶏、豚、牛由来病原細菌に対して強い抗菌活性を示し(表2)、相乗的に作用した¹³⁾ことから、この配合比率を変更することなく、3:1の合剤をもって鶏伝染性コリーザに対する有効性について種々検討した。

4. *Haemophilus paragallinarum*に対する活性¹³⁾

1) 試験管内抗菌力

H. paragallinarum 計27株(血清型A, C)に対する本合剤のMICは、OMP単剤と同様に0.1 μg/ml (ピーク)を示し、鶏伝染性コリーザに効能を有するSMMのほかスルファジメトキシン(SDM)、オキシテトラサイクリン(OTC)あるいはストレプトマイシン(SM)より優れた抗菌力を示した(図4)。

2) *in vitro*での併用効果

FIC (Fractional inhibitory concentration) は薬物aと別の薬物bを併用したときの配合効果を表現する指数としてElion, G.B. ら¹⁾が最初に用いたもので、*in vitro*における併用効果を多くの株について表示する方法として一般に用いられている。FIC indexは表3注に示したように、薬物aと薬物bのFICを加算したもので、1より小さいときは相乗作用である。

表3から、*H. paragallinarum* No.221株に対するSMM・OMP合剤のFIC indexは1より小さいことから、相乗作用であると判定され

表3 SMMとOMPの協力作用¹³⁾

— *in vitro* 抗菌力について —

血清型	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				FIC		FIC Index
	SMM 単独	合剤中の SMM	OMP 単独	合剤中の OMP	SMM	OMP	
A型菌 No. 221 他に計8株	0.39	0.15	0.1	0.05	0.375	0.5	0.875
	0.39~0.78	0.075~0.15	0.1	0.025~0.05	0.094~0.375	0.25~0.5	0.344~0.875
C型菌 計14株	0.2 ~1.56	0.0375~0.6	0.2~0.78	0.0125~0.2	0.094~0.375	0.063~0.5	0.11~0.875

注1) SMM の FIC = $\frac{ac}{a_0}$, OMP の FIC = $\frac{bc}{b_0}$

注2) FIC index = $\frac{ac}{a_0} + \frac{bc}{b_0}$

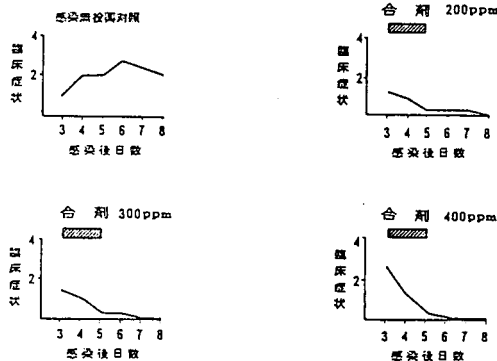


図5 SMM・OMP合剤の3日間投薬後の臨床症状の推移¹³⁾ (;投薬期間)

注) 眼窩下洞の腫張の度合を、全く認められないもの(−)、僅かに認められるもの(+), 明瞭に認められるもの(++)、著しく腫れているもの(+++)として判定した。

鼻汁は、全く認められないもの(−)、少しでも認められるもの(+)として判定した。

腫張および鼻汁の肉眼判定を(−)は0点,(+)は1点,(++)は2点,(+++)は4点と点数化し、その総計を供試羽数で除して毎日の臨床症状を点数により表示した。

る。その他のA型菌8株およびC型菌14株計22株に対しても、FIC indexは0.11~0.875であることから、同様に相乗作用であると判定された。

3) *in vivo*での有効性

H. paragallinarum No. 221株の培養菌液 ($6.9 \times 10^7 \text{CFU}/\text{ml}$) の0.1mlを鶏の鼻腔内に接種して鶏伝染性コリーザを実験的に作り出し、本合剤(以後SO合剤と略名で示すことがある)を200, 300, 400 ppmの割合に飼料に添加して3日間投与した(1群5羽)。図5注のごとく、眼窩下洞の浮腫性腫張の度合と鼻汁の有無を点数化して臨床症状の強さを示した。

感染無投薬対照群では、8日間の観察期間中、激しい症状が持続したが、本合剤の200, 300, 400 ppm投与群では、投薬直後から症状の消失が認められた。投薬終了日には弱い症状が残存

していたが、投薬終了後3日目にはいずれの投薬群でも症状は完全に消失した。投薬終了後3日目に眼窩下洞における*H. paragallinarum*の有無を検索した結果、感染無投薬対照群では陰性率0%, 合剤の200ppm投薬群の陰性率80%,そして300, 400 ppm投薬群の陰性率は100%であった(表4)。

4) *in vivo*での併用効果

*H. paragallinarum*の接種による鶏伝染性コリーザに対し、SMM・OMPの各単独およびその合剤を種々の濃度に飼料に添加して、5日間投与した。SMMの投薬濃度は150, 300, 500, 1000, 1500および2000 ppmで、OMMは25, 50, 100, 200および400 ppmとした。合剤は50, 100, 150, 175および200 ppmの投薬濃度で試験した。投薬終了後3日目に眼窩下洞にお

表4 SO合剤の3日間投薬後の菌回収成績¹³⁾

群	飼料中濃度 (ppm)	羽数	回収成績				陰性率 (%)
			-	+	++	+++	
感染無投薬 対照	—	3	0*	0	0	6	0
SO合剤 投薬	200	5	8	0	0	2	80.0
	300	5	10	0	0	0	100
	400	5	10	0	0	0	100

* ; 眼窩下洞数

ける *H. paragallinarum* の有無を検索し、陰性率を指標としてプロビット法により ED₅₀ を求めた。

SMM 単独投与時の ED₅₀ は 406.1 ppm, OMP の単独投与時の ED₅₀ は 63.8 ppm であったのに対し、合剤の ED₅₀ は 130.5 ppm であった (表5)。この中に含まれる SMM, OMP はそれぞれ 97.875, 32.625 ppm で、これはそれ

注) 放血屠殺した後左右の眼窩下洞を切開し、内部を滅菌綿棒で充分こすり、鶏血清加鶏肉汁寒天平板に塗布。5% CO₂ 濃度下に培養後における *H. paragallinarum* の発育が全く認められないもの (-), わずかに認められるもの (+), 明瞭に認められるもの (++) , 塗布面全面に認められるもの (+++) の4段階で判定。

表5 SMM, OMP および合剤の ED₅₀¹³⁾

薬剤	ED ₅₀ (95%信頼限界)	SMM : OMP
SMM	406.1 (302.4~545.2)	406.1 : 0
OMP	63.8 (36.7~111.2)	0 : 63.8
合剤	130.5 (114.0~149.4)	97.875 : 32.625

ED₅₀ : 50% 有効飼料混合濃度 ppm

算出法は本文参照

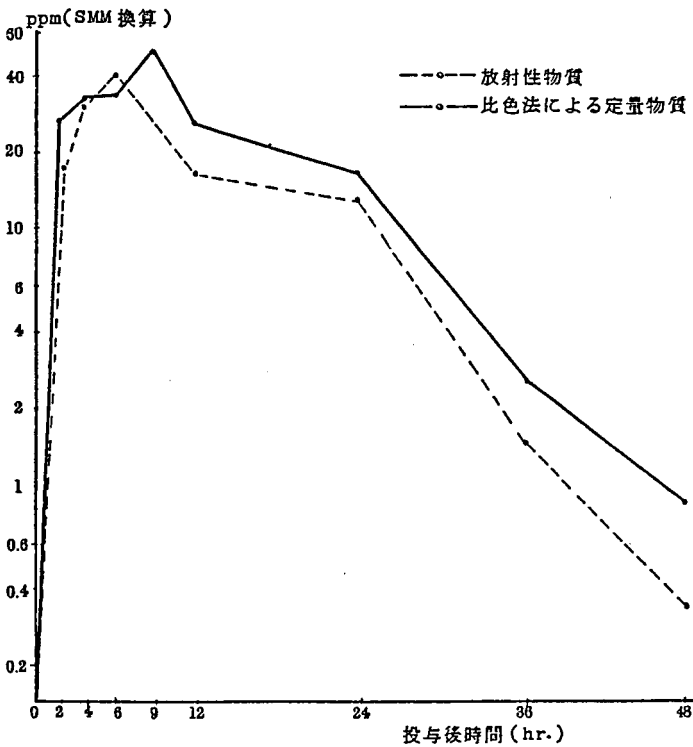


図6 合剤投与後の血中SMM濃度

供試鶏：ブロイラー (45日齢, 雄) 6羽

投薬量：合剤として 80mg/kg (鶏体重) を1回投与 (SMMとして 60mg/kg, OMPとして 20mg/kg)

(社内成績：坂下昭夫ら (1978))

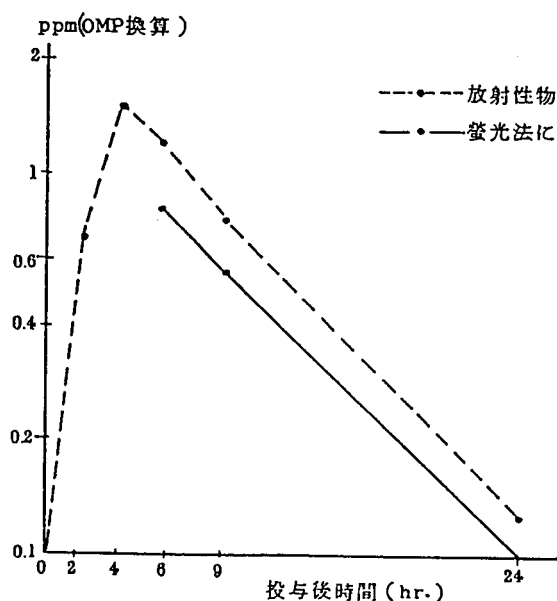


図7 合剤投与後の血中OMP濃度

供試鶏：ブロイラー（45日齢，雄）6羽
 投薬量：合剤として80mg/kg（鶏体重）を1回投与
 （OMPとして20mg/kg，SMMとして
 60mg/kg）

（社内成績：坂下昭夫ら（1978））

それぞれの単独投与時のED₅₀の1/2～1/3である。したがって鶏伝染性コリザに対する治療効果は、SMMとOMPを併用することにより、それぞれ単独使用時に比べて2～4倍の効力の増強が認められた。

5. 血中濃度

S O合剤（放射性SMMと放射性OMPをそれぞれ使用）として鶏体重1kg当たり80mgを1回強制経口投与し、その後の血中濃度を化学定量法（SMMはTishler, F.ら¹⁴⁾の変法による比色法、OMPはFellig, J. I.ら²⁾の蛍光法による）とRI定量法で比較した。

SMMの血中濃度は投与後6～9時間にピークを示し、以後、直線的に減少した（図6）。OMPは投与後4時間にピークを示し、以後の減少においては放射性OMPの濃度が蛍光法による定量値よりも高いので、代謝物の生成が推定されたが、2つの定量法による濃度曲線の傾斜には差が認められないことから、代謝物の排泄は未変化体と等しい速さと考えられた。いずれの定量法でも、投与後24時間で定量限界以下になった（図7）。

6. 体内分布および残留性

SMM・OMP合剤を飼料に600ppm濃度に添加して、鶏に5日間投与した。投薬終了直後（0時間）から72時間まで経時的に解剖してSMM、OMPの濃度を化学定量法（SMMは比色法、OMPは蛍光法による）で求め、鶏体内分布および残留性について検討した（図8）。投薬終了直後におけるSMMは腎で最も高い濃度を示し、ついで血清・筋肉・肝・脂肪の順であった。投薬終了直後におけるOMPは腎と肝で最も高い濃度を示し、ついで血清・筋肉・脂肪の順に分布した¹²⁾。

また同実験でSMM、OMPはいずれも投薬終了後速やかに体内から消失し、48時間後にはいずれの部位からも検出されなかった（図8）。

なお産卵鶏に本合剤を400ppm濃度に飼料に添加して5日間投薬し、卵への移行について検討した結果（図9）、投薬終了後7日目以降の産出卵からはSMM、OMPともに検出されなかった¹²⁾。このとき、産卵率の減少は認められなかった¹¹⁾。

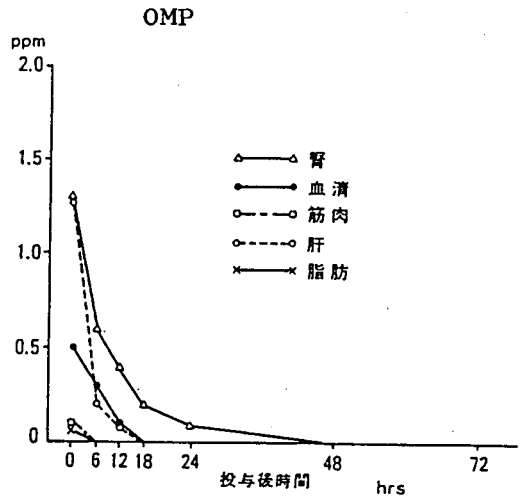
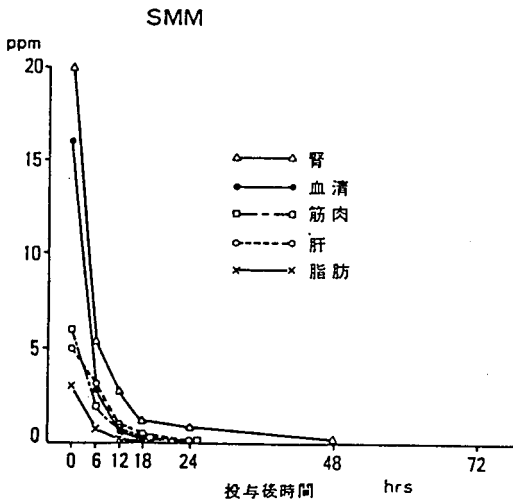


図8 SMM・OMP合剤の鶏体内分布¹²⁾

供試鶏：ブロイラー（40日齢，雄）1群8羽
 投薬量：合剤を600ppmの濃度に，飼料に添加して5日間連続投与（SMMとして400ppm，OMPとして200ppm）

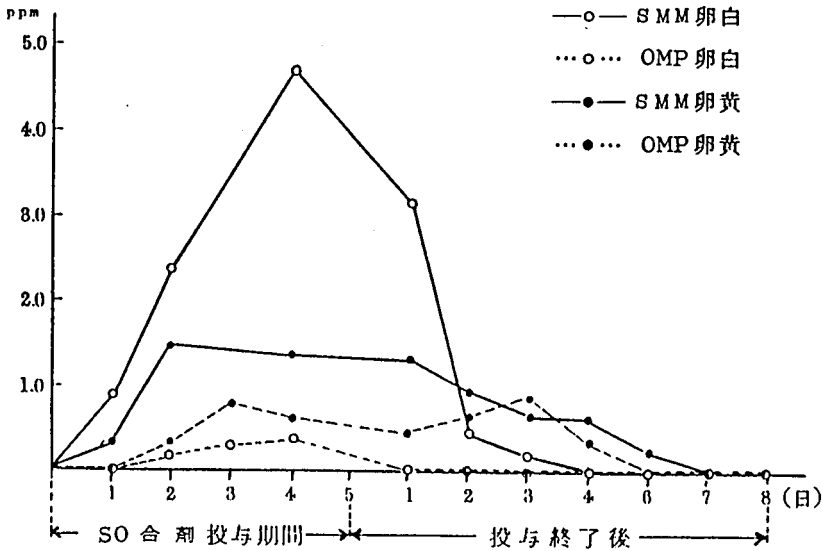


図9 SO合剤投与期間中および投与終了後の卵中SMM・OMP濃度¹²⁾

供試鶏：採卵用鶏（208日齢）30羽
 投薬量：合剤として400ppm（SMM300ppm，OMP100ppm）の割合で飼料に添加して連続5日間投与。
 採卵：投与開始後1，2，3，4日および投与終了後1，2，3，4，6，7，8日の定時に集卵して定量に供した。

7. 鶏伝染性コリーザに対する臨床試験

現在、*H. paragallinarum* 血清型A, Cを抗原とするワクチンの開発により、鶏伝染性コリーザの予防はかなり成功しているが、死菌ワクチンの通性として、並びに野外ではワクチンタイプの不一致のため完全には抑制できない場合がある。本病がいったん発生すると、育生中のヒナでは発育不良や産卵開始の遅れがみられるほか、ときに無産鶏ともなり、依然としてその被害は大きい。このためワクチンによる予防のほか種々の薬剤による早期治療がなされている。これまで述べてきたSMMとOMPの3:1の合剤を用いての種々の検討から、鶏伝染性コリーザに対する治療剤としての可能性が明確にされたので、本病に対する臨床試験を実施した。

試験は7ヵ所の養鶏場で、臨床上眼窩下洞の浮腫性腫張と鼻汁排泄がみられ、菌検索と抗体検査を実施して伝染性コリーザと診断した鶏群を対象として用いた。これらの鶏群に対し、SO合剤を100~400ppm飼料に添加して3~5日間投与した。効果判定は、投薬前の発症率に対する投薬後の発症率とを比較して有効率を算出した(表6)。

その結果、400ppm投薬群は高い有効率が安定して得られたが、200ppm以下の投薬群は有

効率にバラツキがみられた。

以上の治験対象となった鶏群について、SO合剤投薬前に菌検査および抗体調査を実施したところ、伝染性コリーザ単独感染のほか、伝染性気管支炎、マイコプラズマ、ブドウ球菌、大腸菌等の複合感染が認められた。これらのうちで、伝染性コリーザ単独感染の発生例の場合有効率が高い(図10)のに対し、複合感染の場合には高い投薬量でも有効率が低かったり、あるいは投薬量と有効率に相関性が認められない症例もあった(図11)。したがって、単独感染症に対しては低い投薬量でも高い有効率を示すことがある反面、複合感染症には高い投薬量でも有効率が低くなるのが考えられるので、複合感染例に本合剤を使用して十分な治療効果が得られないときには、関与している病原体(例マイコプラズマ)に有効な薬剤を適切に使用して

表6 7ヵ所の養鶏場での臨床試験の総括成績(鶏伝染性コリーザ)

投薬濃度 (ppm)	対象羽数	投薬期間 (日)	治療効果 (%)
200	2,250	5	41.7
400	200	3	72.0
"	2,820	4	99.2

(注) 投薬前の発症率に対する投薬終了後の発症率の比較により有効率(治療効果)を求めた。

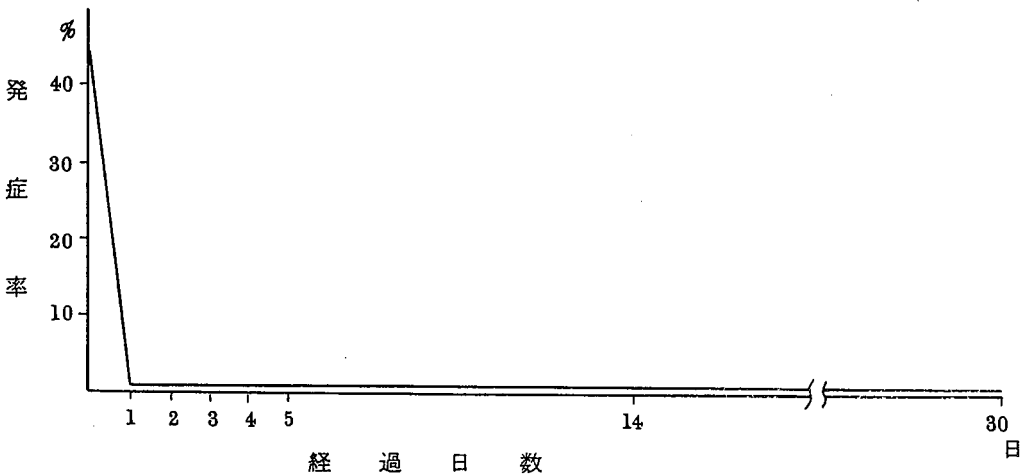


図10 SO合剤400ppm 4日間投薬後の発症率の推移

(未発表: 加藤宏光 (1983))

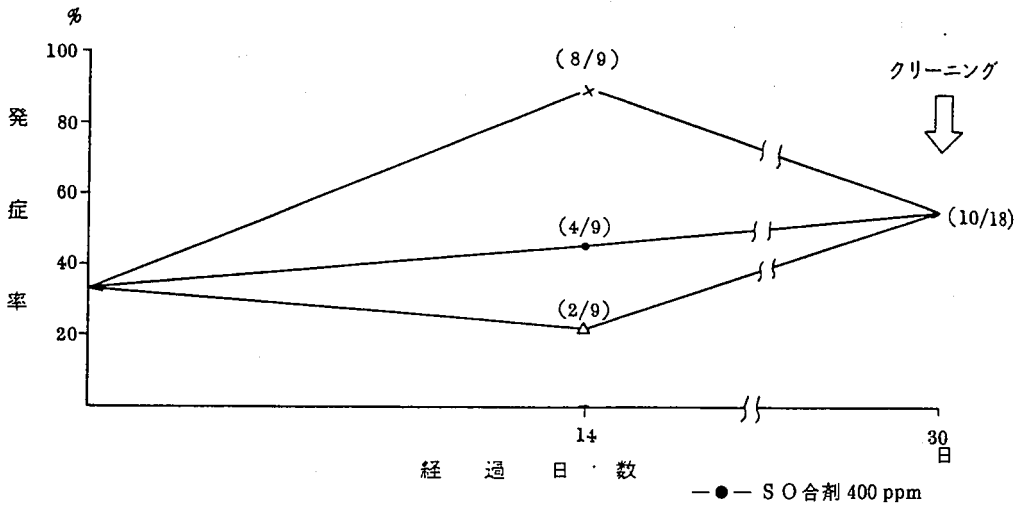


図11 S O合剤 5日間投薬後の発症率の推移

●— S O 合剤 400 ppm
 ×— " 200 ppm
 △— " 100 ppm

(未発表: 加藤宏光 (1983))

クリーニングしなければならない。

(参考)

本剤の鶏伝染性コリーザに対する承認事項は次項に示した。

SMMとOMP合剤の製剤名と承認事項および使用上の注意は表7のとおりである。

表7 製剤名と承認事項および使用上の注意

製剤名	承認事項	使用上の注意
製剤名: エクテシン	エクテシン散	ppm) し, 3~4日間投与する。
製造所名: 第一製薬株式会社 静岡工場	静岡県榛原郡金谷町金谷河原588番地	エクテシン散
成分含量: エクテシンは製剤100g中SMM30g, OMP10gを含有する。	エクテシン散は製剤100g中SMM3g, OMP1gを含有する。	コクシジウム病
用法・用量: エクテシン	コクシジウム病	予防 飼料中に本剤を0.5~0.75%の割合で均一に混合(主薬として200~300ppm)し, 3~5日間連続または間歇的に投与する。
	伝染性コリーザ	治療 飼料中に本剤を0.5~1%の割合で均一に混合(主薬として200~400ppm)し, 3~5日間連続または間歇的に投与する。
	伝染性コリーザ	伝染性コリーザ
	伝染性コリーザ	治療 飼料中に本剤を1%の割合で均一に混合(主薬として400ppm)し, 3~4日間投与する。
	伝染性コリーザ	効能・効果: 鶏コクシジウム病の予防および治療
	伝染性コリーザ	伝染性コリーザの治療
	伝染性コリーザ	使用上の注意: 1) 産卵鶏(食用に供するために出荷する卵を産卵している鶏をいう)には本剤を投与しないこと。
	伝染性コリーザ	2) 本剤を投与する場合は用法および用量を厳守すること。

文 献

- 1) Elion, G. B., S. Singen, and G. H. Hitchings: Antagonists of nucleic acid derivatives. VIII Synergism in combination of biochemically related antimetabolites. *J. Biol. Chem.*, 208 : 477-488 (1954)
- 2) Fellig, J., J. Westheimer, M. J. Walsh, and R. A. Saperstein : Determination of ormetoprim in animal tissues. *J. Agr. Food Chem.*, 19 : 1261-1263 (1971)
- 3) Gaddum, J. H. : *Pharmacology*, 5th ed., Oxford Univ. Press, London (1959)
- 4) Havas, L., B. Hamza, M. Fernex, and W. Rehm : Combination of folic acid and folinic acid antagonists in human and veterinary medicine. *Chemotherapy*, 19 : 179-195 (1973)
- 5) 石山俊次 : 持続性サルファ剤と外科. 診断と治療, 48 : 861-868 (1960)
- 6) 加藤正博, 大原英治, 武井正和, 傍士和彦 : *Eimeria tenella* に対する Sulfamonomethoxine と Ormetoprim の併用効果について. 家禽会誌 (春季大会号), 18 : 39 (1981)
- 7) マックス・ホッファー : ピリミジン化合物の製法, 特許出願公告. 昭43-3316 (1968)
- 8) マックス・ホッファー, ミラン・ミトロビック : 家禽飼料, 特許出願公告. 昭43-21572 (1968)
- 9) 三辺武右衛門 : 耳鼻科と持続性サルファ剤. 診断と治療, 48 : 869-876 (1960)
- 10) 大原英治, 桑野昭, 加藤正博, 角田清 : スルファモノメトキシンとオルメトプリムとの合剤の抗鶏コクシジウム活性について. 家禽会誌 (春季大会号), 18 : 42 (1981)
- 11) 大原英治, 桑野昭, 武井正和, 加藤正博 : スルファモノメトキシンとオルメトプリム合剤の採卵用鶏におよぼす影響. 家禽会誌 (秋季大会号), 18 : 13 (1981)
- 12) 坂下昭夫, 井上進一, 浅野利郎, 稲葉美代志 : スルファモノメトキシンとオルメトプリムの合剤の残留に関する研究. 家禽会誌 (秋季大会号), 18 : 12 (1981)
- 13) 高島俊弘, 桑野昭, 武井正和, 加藤正博 : DG-5459 の鶏伝染性コリーザに対する有効性. 家禽会誌 (春季大会号), 20 : 17 (1983)
- 14) Tishler, F., J. L. Sutter, J. N. Bathish, and H. E. Hagman : Improved method for determination of sulfonamides in milk and tissues. *J. Agr. Food Chem.*, 16 : 50-53 (1968)

討 論 (座長 : 井上 勇・日大)

質問 (井上勇・日大) : 1. *H. paragallinarum* の C 型菌に対しても有効なのか?

2. 剤型として飲水のものはあるのか?

3. 400 ppm は/kg で換算するとどのくらいになるのか?

答 : 1. 有効である。A 型菌の場合とはほぼ同等である。

2. 現在検討中である。

3. 実験条件により違うが、一般的には 40 mg/kg に相当すると思う。

質問 (佐藤静夫・全農家衛研) : スルファモノメトキシン単剤の場合, 200 ppm で 5 日間程度投与すると産卵低下がみられるが, 合剤にした場合にその影響はどうか。

答 : 実際の採卵養鶏農家では使用していない。小規模の試験では問題ない成績を得ている。

質問 (星野利明・田辺製薬) : 卵への残留における SMM と OMP の定量限界値は?

答 : 投薬期間中は 0.1 ppm, 投薬期間終了後の低い濃度のときは, 0.01 ppm である。

5. スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤

中 元 弘 次

(塩野義製薬株式会社・動植薬開発部)

Sulfamethoxazole - Trimethoprim Combination

Kozi NAKAMOTO

Plant and Animal Science Development, Shionogi Co., Ltd.

1. 本合剤の開発実用化の経緯

サルファ剤とジアミノピリミジン誘導体を配合することにより、細菌や原虫に対し強い相乗効果が発揮されることは、今日ではよく知られている。

これは1948年 Greenbergら¹⁾が、鶏マラリアに対するサルファジアジンの効果がクロルグアナイドの併用により高められることを見出したのが最初とされている。

ついで1955年 Rolloら⁸⁾が、この2種の薬剤の相乗作用は、サルファ剤が葉酸の合成を阻害し、さらにジアミノピリミジン誘導体が、葉酸還元酵素阻害剤として働くことにより発揮されることを明らかにした。

その後、種々のサルファ剤とジアミノピリミジン誘導体の配合の試みがなされ、その用途もマラリア、トキソプラズマ、コクシジウムなどに対する抗原虫剤として、あるいは広範囲のスペクトラムを有する抗菌剤として広く研究がなされてきた²⁾。

塩野義製薬では、すでに動物用医薬品としてブタの細菌性下痢症への効能が認められているスルファメトキサゾール (SMX) とジアミノピリミジン誘導体の中では最も抗菌作用が優れているとされているトリメトプリム (TMP) の配合について研究をすすめ、ブタに投与時の生体内動態が両薬剤で近似すること、細菌性下痢症の原因菌として重要な大腸菌に対して優れた相乗効果を発揮することより、この組み合わせが適当であることを認めた。

そこで、さらに動物用医薬品としての有用性を確認するための基礎的臨床的研究をすすめ、ブタの細菌性下痢症に対しSMXの使用量を減らして、かつ一層の効果が期待出来る製剤として開発を進め、SMX 5 : TMP 1の配合剤として商品化に至った (表13)。

なお、このSMXとTMPの配合剤はすでに人体用医薬品として、日本、英国、スイス、西独およびフランスなどの諸国で市販されている。

1) 配合意義

SMXとTMPの配合意義は、相乗効果を発揮することにある。表1に示すとおり、SMX、TMPおよびSMX-TMP配合剤 (ST) はグラム陽性菌群、グラム陰性菌群のほとんどの菌種に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、ST (20 : 1) のMICはSMXおよびTMPのそれぞれのMICの中間に位置するが、ST (20 : 1) 中のSMX、TMPそれぞれのMIC

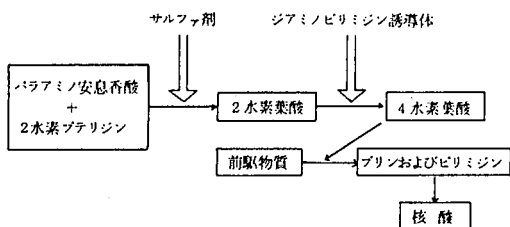


表1 抗菌スペクトラム (中澤ら⁶⁾)

a) グラム陽性菌

菌 株	SMX 単 独	TMP 単 独	ST (20:1) (SMX+TMP)
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC	25	0.39	0.78 (0.743+0.037)
" SMITH	6.25	0.39	0.78 (0.743+0.037)
" TERAJIMA	12.5	0.78	1.56 (1.486+0.074)
" E-46	50	0.39	1.56 (1.486+0.074)
" No. 50774	12.5	0.20	0.78 (0.743+0.037)
" NEWMANN	>100	0.20	6.25 (5.95+0.300)
<i>S. citreus</i>	3.12	0.78	0.78 (0.743+0.037)
<i>S. epidermidis</i>	12.5	1.56	3.12 (2.97+0.150)
<i>Streptococcus</i> S 23	25	0.39	1.56 (1.486+0.074)
<i>S. viridans</i>	>100	0.78	12.5 (11.9+0.600)
<i>S. faecalis</i>	>100	0.78	6.25 (5.95+0.300)
<i>Diplococcus pneumoniae</i> III	6.25	0.78	3.12 (2.97+0.150)
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	1.56	0.10	0.39 (0.371+0.019)
<i>B. anthracis</i>	25	100	25 (23.8+1.200)
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	0.78	0.78	0.39 (0.371+0.019)
<i>Conynebacterium diphtheriae</i>	12.5	0.20	0.78 (0.743+0.037)

(μg/ml)

b) グラム陰性菌

菌 株	SMX 単 独	TMP 単 独	ST (20:1) (SMX+TMP)
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	1.56	0.025	0.10 (0.095+0.0048)
" NIHJ JC 1	3.12	0.10	0.39 (0.371+0.019)
" NIHJ JC 2	3.12	0.05	0.39 (0.371+0.019)
" K-12	1.56	0.20	0.39 (0.371+0.019)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3.12	0.78	0.78 (0.743+0.037)
<i>Salmonella enteritidis</i>	12.5	0.10	0.78 (0.743+0.037)
<i>S. paratyphi</i> A	12.5	0.05	0.39 (0.371+0.019)
" B	12.5	0.05	0.39 (0.371+0.019)
<i>S. typhi</i> T-30 Roma	6.25	0.05	0.39 (0.371+0.019)
" T-287	6.25	0.025	0.39 (0.371+0.019)
" O-901	3.12	0.006	0.10 (0.095+0.0048)
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.39	0.006	0.10 (0.095+0.0048)
<i>S. flexneri</i> Komagome	3.12	0.05	0.78 (0.743+0.037)
" 2aEW-10	>100	0.05	1.56 (1.486+0.074)
<i>S. dysenteriae</i> EW-7	3.12	0.05	0.39 (0.371+0.019)
<i>S. boydii</i> EW-28	0.78	0.05	0.10 (0.095+0.0048)
<i>Proteus morgnii</i> KONO	1.56	0.78	0.39 (0.371+0.019)
<i>P. vuigaris</i> OX-19	0.78	0.20	0.39 (0.371+0.019)
<i>P. mirabilis</i> 1287	3.12	0.39	0.39 (0.371+0.019)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3.12	0.20	0.78 (0.743+0.037)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	>100	>100	>100 (>95.2+>4.8)

(μg/ml)

に比べると、多くの菌種において明らかな相乗効果が得られている⁶⁾。

つぎに、*in vivo* におけるSMXとTMPの協力作用を証明するために、マウスを用いて実験的*Escherichia coli*感染症に対する治療効果をみたのが図1である。すなわち、SMX単独投与群では4mg(マウス1頭あたり。以下同じ)で80%、2mgで70%、1mgで60%、0.5mgで10%の治療効果(生存率)が得られた。一方、併用のST(5:1)投与群においては0.5mgおよび0.25mgで100%、0.125mgで90%、0.06mgで80%の治療効果が得られ、ST(5:1)の併用群中に含まれているSMXおよびTMP量の各々単独における治療効果と考えあわせると、併用群において著しい協力作用が認められた⁶⁾。

さらに、SMXとTMPを配合するメリットの一つとして菌の耐性化防止に役立つことがあげられる。図2は増殖的継代法による*E. coli* NIHJ JC-2株のSMX、TMPおよびSMX-TMPに対する耐性獲得

SMXでは、継代12代目までTMPとかなり類似した段階的上昇を示したが、TMPに比べると耐性化はやや起り難く、15代目で200 μ g/ml(原株の128倍)の耐性を示し、以後20代までは横ばいの状態を示した。また、TMPでは最

も耐性が起りやすい傾向を示し、継代4代目以降においてSMXおよびSMX-TMPとの差が認められ、段階的耐性上昇を示し、以後20代まで横ばいの状態を示した。

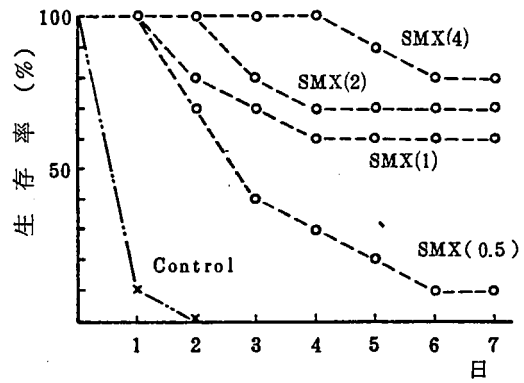
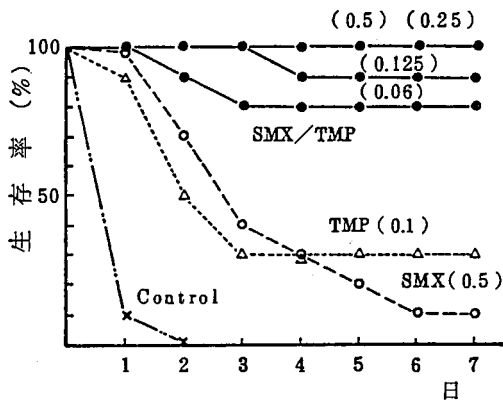
これに対し、SMX-TMPの場合は、3代目以降横ばいの状態が長く続き、両薬剤に比べ明らかに耐性化は起り難い傾向を示し、11代目で0.78/0.05 μ g/ml(原株の8倍)の耐性を示し、以後20代までは横ばいの状態を示した⁵⁾。

以上、SMXとTMPの配合意義を述べてきたが、これらのメリットをより有効に臨床効果に反映させるためには、それぞれの薬剤の生体内動態が互いに類似することが望ましい。

そこで、対象動物であるブタにST(5:1)20mg/kgを経口投与したときのSMX、TMPの血中濃度をみた。その成績は図3のとおりで、SMXおよびTMPとも投与後30分~1時間で最高血中濃度に達し、またその濃度の半減する時間はともに約3時間で類似した動態を示した。すなわち、SMXとTMPの組み合わせは、ブタの細菌感染症薬剤として好ましいといえる。

2) 配合比

SMXとTMPの配合意義は、その相乗効果にあることは、すでに述べたとおりである。したがって、至適配合比としては、最も相乗効果



()内は投与量mg/mouseを示す。

菌株: *E. coli* NIHJ

菌接種: 3 LD₅₀ (1 × 10⁸ cells/mouse) i.p.

マウス: ddys

薬剤投与: 菌接種2時間後経口投与

図1 *E. coli* によるマウス実験的感染に対する効果 (中澤ら⁶⁾)

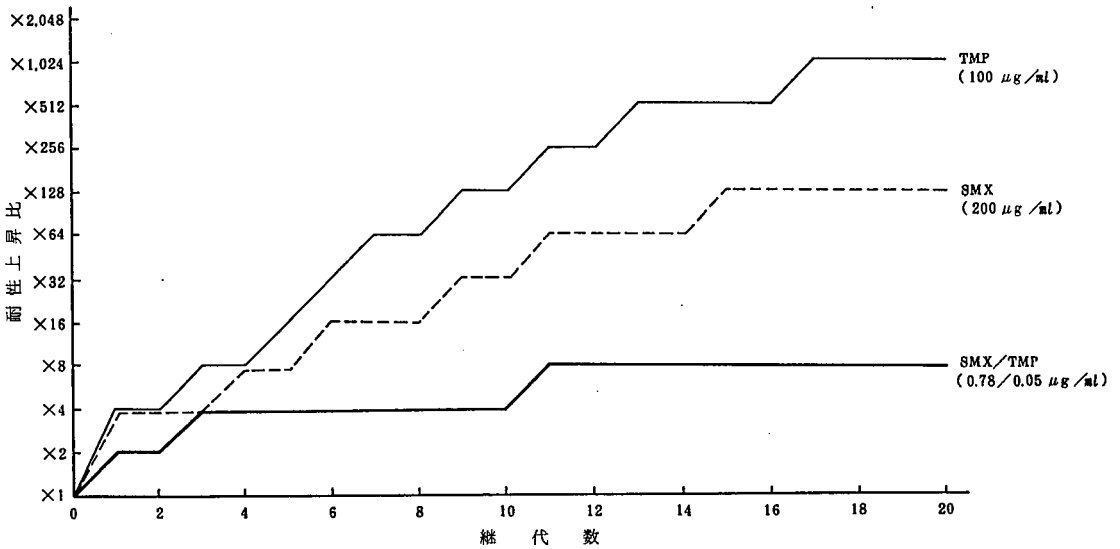


図2 SMX, TMPおよびSMX/TMPに対する *E. coli* NIHJ JC-2の耐性獲得状態 (真山ら⁵⁾)

の大きい配合比を用いるのが適当と考えられる。

そこで, *in vitro*での相乗効果を調べるためにSMXとTMPの各種濃度比の組み合わせを作り, その抗菌力を測定した。なお, 相乗効果の程度を表現する指数としてFIC-index*を用いた。

その結果, *E. coli* NIHJ JC株では, 表2, 表3のとおり, SMX:TMPが16:1付近で最小のFIC-index, すなわち最大の相乗効果が得られることがわかった。

また, 家畜症例由来 *E. coli* を用いた例

*FIC-index (fractional inhibitory concentration index) は薬剤の相乗作用を表現する指数として用いられているものである。この指数はA剤とB剤を併用した場合のMIC($a_c + b_c$)のうち, A剤またはB剤が占める濃度 (a_c または b_c)を単独使用時のMIC(a_0 または b_0)で割った指数の和, すなわち $\frac{a_c}{a_0} + \frac{b_c}{b_0}$ のことである。

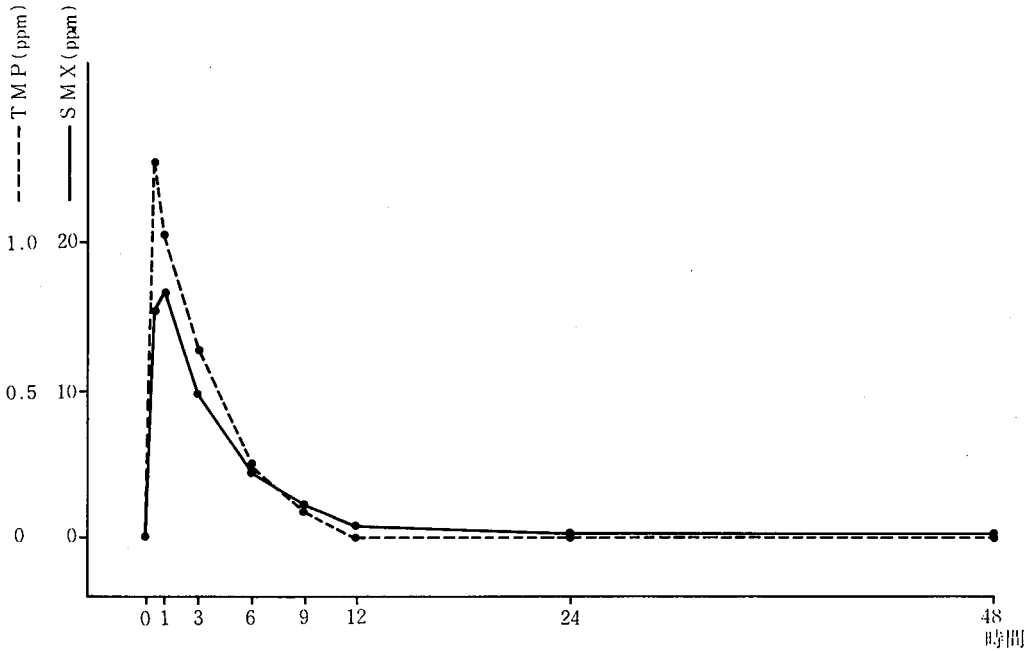
FIC-indexが1の場合は相加作用, 1より小さい場合には相乗作用であり, 1より小さければ小さいほど相乗作用の程度が強いとされる。また, 1より大きい場合には, 拮抗作用があると考えられる。

(表4)からも最大の相乗効果が得られる配合比は, 16:1~32:1付近であった。すなわち, *in vitro*での至適配合比としては, SMX:TMPが16:1~32:1が適当だと判断される。

*in vitro*での抗菌力は, 生体内での薬剤の抗菌力を模したものであり, *in vitro*で16:1~32:1の配合比が至適であれば, 生体内濃度(この場合血中, 組織内, 各種体液内濃度などが考えられるが, 代表的には血中濃度)でもSMX:TMPがこの比率になっていれば最大の相乗効果があげられることが容易に推察される。

医薬分野で用いられているST(5:1)合剤は, 上記の考え方に基づき根拠づけられた配合比であり, 図4に示されるとおり, ST(5:1)合剤をヒトに投与した時にはSMX/TMPの血中濃度比は, ほぼ20:1~30:1の範囲にあり, 生体内において最大の相乗効果が期待できる⁷⁾。

同様に, ST(5:1)合剤をブタに投与したところ, 図5のとおりSMX/TMPの血中濃度比はほぼ20:1で推移し, 医薬分野で用いられていると同様の5:1の配合比が, ブタの場合にも至適配合比となることが確認された。



(注) 未発表：奥村 保 (塩野義製薬)

SMX, TMPとも高速液体クロマトグラフ法で測定

図3 プタにST (5 : 1) 20mg/kg経口投与後の血中濃度

表2 Chequer Board Titration MethodによるSMXおよびTMPの協力作用 (中澤ら⁶⁾)

E. coli NIHJ JC

SMX \ TMP	1.56	0.78	0.39	0.20	0.10	0.05	0.025	0.012	0.006	0.003	SMX 単独
5.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.625	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.312	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
0.156	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
0.078	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.039	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.020	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.010	-	-	-	-	-	-	-	±	+	+	+
TMP 単独	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

(注) +は接種菌の発育, -は接種菌の発育阻止を示す。

点線内の一は, 各単剤のMICより低い濃度の両薬剤の組み合わせにより菌の発育が阻止されたことを示す。

表3 Chequer Board Titration MethodにおけるFIC-index (中澤ら⁶⁾)

菌株	単剤のMIC		合剤のMIC		FIC		FIC index	配合比
	a ₀	b ₀	a _c	b _c	a _c /a ₀	b _c /b ₀	a _c /a ₀ + b _c /b ₀	a _c :b _c
<i>E. coli</i> NIHJ JC	6.25	0.20	1.56	0.003	0.25	0.016	0.266	512:1
			1.56	0.006	0.25	0.032	0.282	256:1
			1.56	0.012	0.25	0.063	0.313	128:1
			0.78	0.012	0.125	0.063	0.188	64:1
			0.39	0.012	0.063	0.063	0.125	32:1
			0.20	0.012	0.032	0.063	0.095*	16:1
			0.20	0.025	0.032	0.125	0.157	8:1
			0.10	0.025	0.016	0.125	0.141	4:1
0.10	0.05	0.016	0.250	0.266	2:1			

*最小 FIC-index

(注) a₀ : SMX単用時のMIC

b₀ : TMP "

a_c : 両剤併用時のMIC中SMXが占める濃度

b_c : " TMPが占める濃度

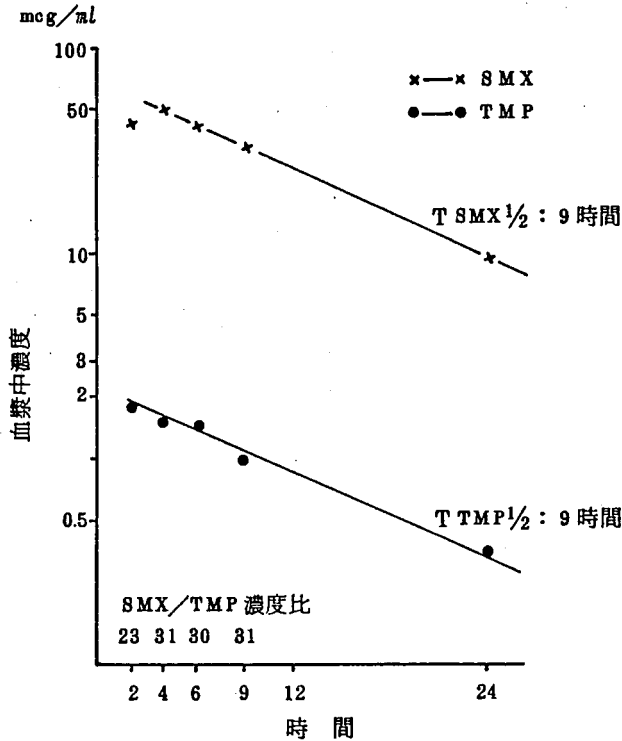
表4 Chequer Board Titration MethodにおけるFIC-index II

菌株	単剤のMIC		合剤のMIC		FIC		FIC-index	配合比
	a ₀	b ₀	a _c	b _c	a _c /a ₀	b _c /b ₀	a _c /a ₀ + b _c /b ₀	a _c :b _c
家畜症例由来 <i>E. coli</i> (No. 846)	12.5	0.4	3.12	0.006	0.250	0.015	0.265	520:1
			1.6	0.012	0.128	0.030	0.158	188:1
			0.8	0.025	0.064	0.063	0.127*	32:1
			0.4	0.05	0.032	0.125	0.157	8:1
			0.2	0.1	0.016	0.250	0.266	2:1
家畜症例由来 <i>E. coli</i> (No. E-3)	6.25	0.2	3.12	0.006	0.499	0.030	0.529	520:1
			1.6	0.006	0.256	0.030	0.286	266:1
			0.8	0.025	0.128	0.125	0.253*	32:1
			0.4	0.05	0.064	0.250	0.314	8:1
			0.2	0.05	0.032	0.250	0.282	4:1
家畜症例由来 <i>E. coli</i> (No. 15)	6.25	0.2	3.12	0.006	0.499	0.030	0.529	520:1
			1.6	0.006	0.256	0.030	0.286	267:1
			0.8	0.012	0.128	0.060	0.188*	67:1
			0.4	0.025	0.064	0.125	0.189*	16:1
			0.2	0.05	0.032	0.250	0.282	4:1

*最小 FIC-index

(注) 未発表: 高橋 勇 (日本獣医畜産大学)

a₀, b₀, a_c, b_c : 表3の注と同じ



(注) SMXはBRATTON-MARSHALL法で、TMPは分光蛍光光度法で測定

図4 ヒトにSMX 800 mg + TMP 160 mg / 人を1回経口投与した時のSMX, TMP血中濃度の推移 (小川ら⁷⁾)

2. 物理的・化学的性状

TMPおよびSMXの理化学的性質は表5に示すとおりである。

3. 吸収・分布・排泄

ST合剤〔組成は150g中にTMP 1gおよびSMX 5gを含有(表13)〕を飼料中に1% (最大常用量)の割合に混合し、子豚に72時間連続投与したときのSMXおよびTMPの血中濃度の推移は前に述べた図5のとおりであり、SMXおよびTMPとも投薬開始後徐々に血中濃度が上昇して6時間目でほぼ最高濃度に達し、以後投薬終了時までの間はほぼ同レベルの濃度を維持した。

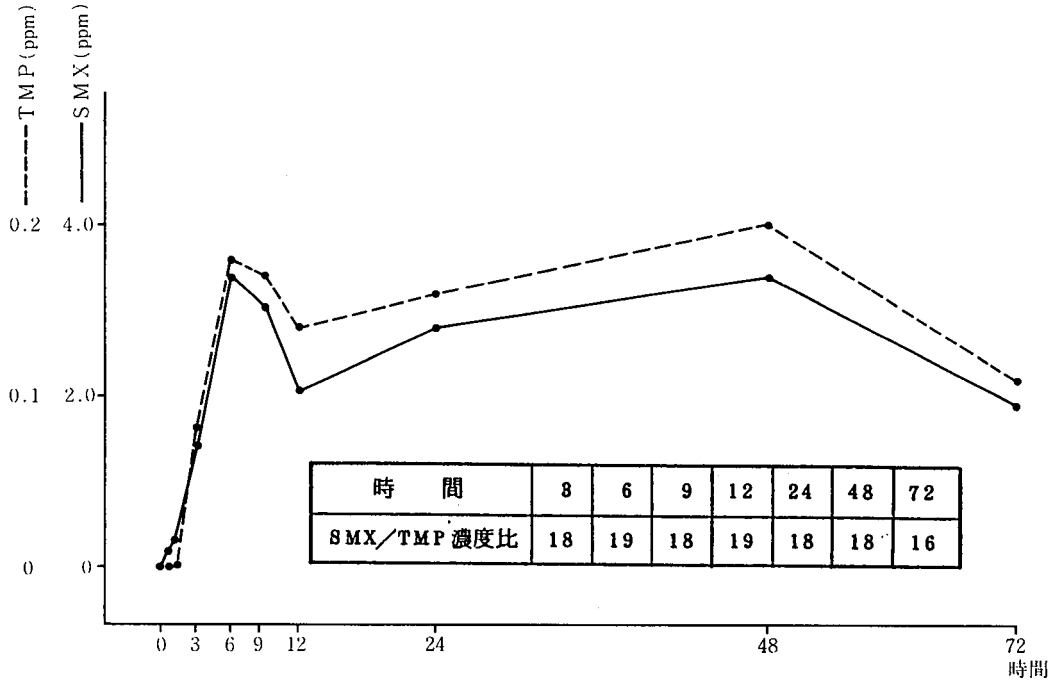
また、本剤を上記と同一の濃度で7日間子豚に連続投与終了直後における組織内濃度分布は、

表6のとおりである。SMX濃度は血漿中で最も高く、ついで腎>胃>筋肉≒心>脾≒小腸>肝≒脂肪の順であった。一方、TMP濃度は腎で最も高く、ついで肝>脾≒胃≒心>小腸≒筋肉>血漿>脂肪の順であった。

排泄については、ラットにST (5:1)を経口投与したとき、SMXは48時間以内に82%が尿中に、TMPは72時間以内に約80%が尿中にそれぞれ排泄された^{7,9)}。

4. 毒性

ST (5:1)の急性毒性を調べた結果は表7のとおりである³⁾。また、ラットにST (5:1)を180, 360, 600, 1800, 2700 mg/kg/日、1カ月間連日強制経口投与した亜急性毒性試験では、1800 mg/kg以上の群で体重の減少、死

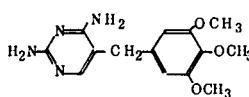
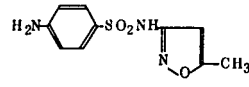


(注) 未発表：奥村 保 (塩野義製薬)

ST合剤の組成：150 g中，TMP 1 g，SMX 5 gを含有

図5 プタにST合剤1.0%飼料添加72時間連続投与時の血中濃度および濃度比

表5 TMP, SMXの理化学的性質

	構造式	分子式・分子量	溶解性	性状
トリメトプリム (TMP)	 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidine	$C_{14}H_{16}N_4O_3 = 290.38$	メタノール，クロロホルムにやや溶けにくく，エタノールまたはアセトンに溶けにくく，水にきわめて溶けにくく，エーテルにはほとんど溶けない。	白色の結晶又は結晶性粉末で，においはなく，味は苦い。粉末および製剤の状態極めて安定である。 mp. 198~203°C
スルファメトキサゾール (SMX)	 5-methyl-8-sulfanilamidoisoxazole	$C_{10}H_{11}N_3O_3S = 253.28$	アセトンに溶けやすく，エタノールにやや溶けやすく，水にきわめて溶けにくい。	白色の結晶又は結晶性粉末で，においはなく，味はわずかに苦い。粉末および製剤の状態極めて安定であるが光によって淡黄色に着色する。 mp. 168~172°C

(注) 社内資料：高岸 靖ほか

亡例が認められ，360 mg/kg以上9群で，用量依存性に甲状腺に対する影響が認められた。さらに，ラットにST(5:1)を150, 300, 600, 1200 mg/kg/日，6カ月間強制経口投与を

行った慢性毒性試験の結果は，甲状腺に対する影響が特徴的に認められたのみで，最大安全量は，300 mg/kg/日前後と判定された。

表6 子豚にST合剤を投与(7日間飼料添加連続投与)終了直後における組織内分布(ppm)

		SMX	TMP
肝	臓	0.41	0.83
腎	臓	2.89	1.77
心	臓	1.24	0.41
脾	臓	0.64	0.48
筋	肉	1.25	0.33
	胃	1.35	0.44
小	腸	0.63	0.39
脂	肪	0.34	0.15
血	漿	2.92	0.21

(注) 未発表: 早川龍雄, ほか(畜安研)

表7 ST(5:1)のLD₅₀(本多ら³⁾)

マウス (mg/kg)

投与法	雄	雌
経口投与	7200 (5950~8700)	6400 (5420~7550)
腹腔内投与	2010 (1890~2140)	2197 (2000~2420)
皮下投与	3000以上	3000以上

ラット (mg/kg)

投与法	雄	雌
経口投与	7300 (6600~8074)	7200 (6025~8604)
腹腔内投与	2450 (2130~2818)	1840 (1414~2392)
皮下投与	3000以上	3000以上

(注) ST(5:1): SMXとTMPを5:1の割合で配合した合剤

5. 試験管内抗菌力試験

おもなブタ由来細菌に対する抗菌スペクトラムは、表8に示したとおりで、ST(20:1)はサルファ剤耐性菌を含めてグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広いスペクトラムを示している。

また、対象疾病である細菌性下痢症の原因菌である*E. coli*(病豚由来48株)に対するST(20:1)のMIC分布は、図6のとおりで、

数種の薬剤に耐性を示す*E. coli*に対しても、STはすべて感受性を示し、そのMIC分布も使用した対照薬剤(TC, SM, KM, CP, APC, FZおよびSDM)のいずれのMIC分布に比べても低いMIC分布を示した。すなわち、ST(20:1)のMICは0.2 μ g/ml~12.5 μ g/mlを示し、80%の株をカバーするMICは3.12 μ g/mlであった。

表8 ブタ由来菌に対する抗菌スペクトラム

菌 種 (由来)	最小発育阻止濃度 (MIC) $\mu\text{g}/\text{ml}$		
	SMX	TMP	ST(20:1)*
<i>Escherichia coli</i> (ブタ大腸菌症)	>200	0.2	1.6
<i>Escherichia coli</i> (")	12.5	0.2	0.4
<i>Escherichia coli</i> (")	>200	0.1	1.6
<i>Salmonella typhimurium</i> (ブタ)	>200	0.2	3.1
<i>Salmonella typhimurium</i> (")	12.5	0.1	0.4
<i>Bordetella bronchiseptica</i> (ブタ萎縮性鼻炎)	>100	1.56	0.1
<i>Bordetella bronchiseptica</i> (")	0.025	0.025	0.025
<i>Pasteurella multocida</i> (ブタ肺炎)	3.13	0.2	0.2
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (ブタ肺炎)	12.5	0.1	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> (ブタ)	25	0.39	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> (")	25	0.1	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (")	25	0.78	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> (")	3.13	0.2	0.2

*ST(5:1)を投与すると血中での濃度比が20:1となるので、試験管内感受性試験ではST(20:1)を用いた。(注)未発表: 扇元敬司(東北大学)

6. 残留試験成績

定量法は、血漿および組織の各試料に適した抽出法および測定法を考慮し、各試料に応じて5種類の方法を設定した。すなわち、(i)血漿中のSMXおよびTMPは高速液体クロマトグラフ法(HPLC法)による同時定量法(I)、(ii)腎、肝、心、脾、筋肉、胃および小腸中のSMX(II)ならびに脂肪中のSMX(III)は蛍光測定法、および(iii)腎、脾、胃、小腸および脂肪中のTMP(IV)、ならびに肝、心および筋肉中のTMP(V)については、ジアベリジンを内部標準とするHPLC法によった。

以上の確立された方法による検出限界は0.01~0.02 ppmで、検量線もよい直線性を示した。また、添加回収試験の結果は、いずれの試料についてもほぼ80%以上の良好な結果が得られ

ている。以上をまとめると、表9のとおりである。

つぎに、設定された定量法によりSMXおよびTMPの残留を測定した成績を表10に示す。飼料中1%の割合に混合して7日間連続投与終了後、3日目でSMX、TMPともに各組織中濃度は検出限界以下となっている。

7. 臨床応用試験成績

本剤の対象疾病は、ブタの*E. coli*による細菌性下痢症である。ブタの*E. coli*による下痢症としては、生後間もなく発生する大腸菌性敗血症、2~3週齢に白痢を伴う大腸菌性下痢症が良く知られている。

しかし、最近、これら哺乳中の下痢に加えて、離乳後10日以内に集中してみられるいわゆる離乳後下痢(Weanling Diarrhea:WD)が目

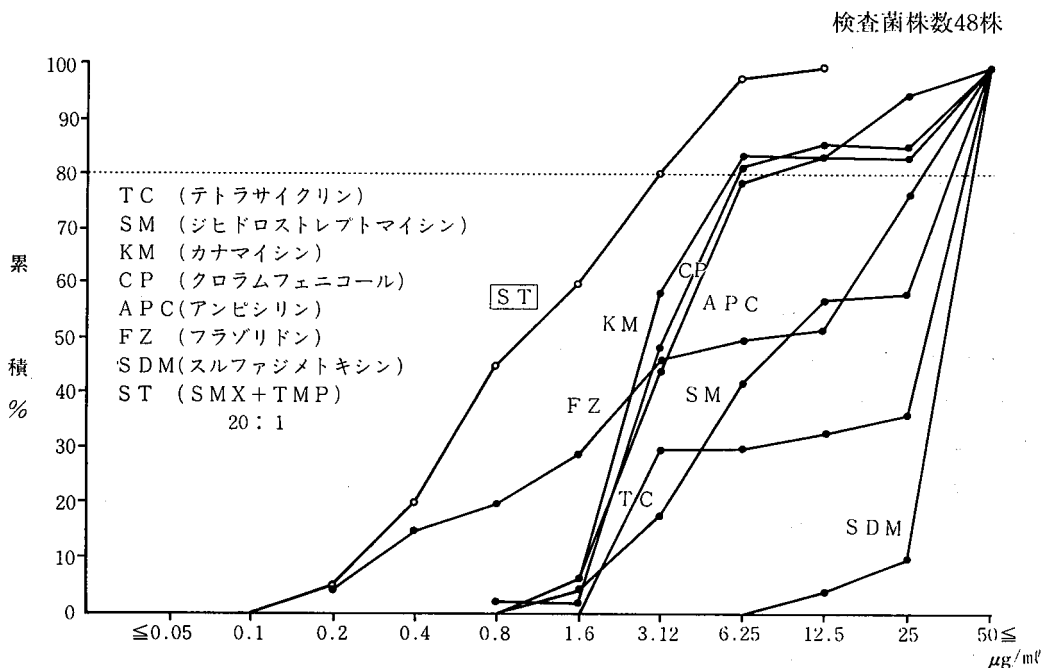


図6 各種抗菌物質の病豚由来 *E. coli* に対するMIC分布

表9 添加回収試験総括表 (添加量0.04-10ppm)

試料	S M X				T M P			
	回収率 (%)	変動係数 (%)	検出限界 (ppm)	定量法 ^{b)}	回収率 (%)	変動係数 (%)	検出限界 (ppm)	定量法 ^{b)}
血漿	81.8	7.9	0.02	I	89.1	10.7	0.02	I
腎臓	75.1 ^{a)}	8.5	0.02	II	84.4	5.0	0.02	IV
肝臓	83.2 ^{a)}	3.9	0.02	II	91.8	6.1	0.01	V
心臓	70.8 ^{a)}	8.6	0.02	II	95.9	2.7	0.01	V
脾臓	83.9 ^{a)}	6.2	0.02	II	78.6	4.5	0.02	IV
筋肉	86.4 ^{a)}	3.8	0.02	II	95.8	3.6	0.01	V
胃	70.6 ^{a)}	3.9	0.02	II	83.5	12.9	0.01	IV
小腸	88.4 ^{a)}	5.5	0.02	II	83.1	10.3	0.02	IV
脂肪	87.2	7.9	0.01	III	97.0	3.3	0.02	IV

a) 添加量、0.04-0.1ppm

b) I, IV, VはHPLC法、II, IIIは蛍光法。

(注) 未発表：早川龍雄ほか (畜安研)

されてきている。その発生原因については未だ不明の部分が多いが、その主体は大腸菌性下痢であることが確認されている。

ST合剤(D-ST)については、開発当初よりこの離乳後下痢に的をしぼり、その有効性

について臨床試験を実施した。

試験成績の1例を表IIに示す。この表から明らかのように、治療の対象としたのは離乳後10日以内の下痢発生豚で、区分け後5日間の投薬を行い、毎日の下痢の消長を観察して投薬5日

表10 プタ組織内残留

組 織	投与終了後のSMX残留濃度(ppm)				投与終了後のTMP残留濃度(ppm)			
	0日	1日	3日	5日	0日	1日	3日	5日
肝 臓	0.41	0.03	<0.02	<0.02	0.83	0.01 }<0.01	<0.01	<0.01
腎 臓	2.89	0.03	"	"	1.77	0.04 }<0.02	<0.02	<0.02
心 臓	1.24	0.03 }<0.02	"	"	0.41	0.01 }<0.01	<0.01	<0.01
脾 臓	0.64	0.03 }<0.02	"	"	0.48	<0.02	<0.02	<0.02
筋 肉	1.25	0.03 }<0.02	"	"	0.33	<0.01	<0.01	<0.01
胃	1.35	0.03 }<0.02	"	"	0.44	"	"	"
小 腸	0.63	0.03 }<0.02	"	"	0.39	<0.02	<0.02	<0.02
脂 肪	0.34	<0.01	<0.01	<0.01	0.15	"	"	"
血 漿	2.92	<0.02	<0.02	<0.02	0.21	"	"	"

(注) 未発表：早川龍雄ほか(畜安研)

1. ST合剤を飼料中1.0%の割合に混じて7日間連続投与。
2. 定量法は高速液体クロマトグラフ法および蛍光定量法。
3. 各数値は3頭の平均値。

目の治癒率、投薬期間中の下痢日数、増体重などで、有効性が証明された。すなわち、飼料中2%添加区で治癒率100%および平均下痢日数0.67日間、また飼料中1%添加区ではそれぞれ100%および0.56日間であった。これに対し、無投薬対照区では20%および4.3日間であり、投薬区で明らかな効果がみられている。

また増体重においても投薬区の1.4kg、1.7kgに対し、無投薬区は0.5kgと明らかな差がみられた。上記の試験を投与量を変えて繰り返し実施し至適投与量の設定を行った。

表12のとおり、D-STは飼料中0.5%以上の添加で有効性を示し、また飼料中1%⇒飼料中2%であったところから至適投与量として飼料中0.5~1%を設定した。

つぎに、設定した飼料中0.5~1%の投与量で、野外で拡大して臨床試験を実施した。その結果は、飼料中1%群(供試58頭)で95%、飼料中0.5%群(供試60頭)で88%の治癒率を示し、有効性が確認された。さらに、増体重(投薬5日間中の1頭当り平均増体重)の面から効果をみた場合も、無投薬群の0.6kgに対し、飼料中0.5%群1.2kg、飼料中1%群1.7kgと著しい差がみられた。

離乳後下痢については、従来、大腸菌による敗血症や大腸菌性下痢症ほどその被害については注目されていないが、今回の試験成績からその後の発育に重大な障害となることは明らかであり、その対策についてはもっと見なおしをされるべきであると考えられる。

表11 細菌性下痢症に対する臨床試験

区	ブタ No	(前)体重 (kg)	(後)体重 (kg)	増体重 (kg)	性	下痢症状の推移					下痢日 数(日)	飼料(薬剤) 摂取量
						投薬前日	第1日	第2日	第3日	第4日		
D-ST 飼料 中 2% 区	1	6.5	7.0	0.5	♂	+	+	+	-	-	2	飼料摂取量 56g/kg/日 D-ST摂取量 1120mg/kg/日
	2	6.4	8.4	2.0	♂	+++	+	-	-	-	1	
	3	5.5	7.1	1.6	♂	+	-	-	-	-	0	
	4	5.8	7.3	1.5	♀	+	-	-	-	-	0	
	5	5.9	7.5	1.6	♂	+	-	-	-	-	0	
	6	5.1	5.9	0.8	♀	+	+	+	+	-	3	
	7	4.8	5.9	1.1	♀	+++	+	-	-	-	1	
	8	6.7	7.9	1.2	♂	+	-	-	-	-	0	
	9	6.8	8.5	1.7	♂	+	-	-	-	-	0	
	10	5.4	7.4	2.0	♀	+	-	-	-	-	0	
	11	5.5	7.5	2.0	♀	+	-	-	-	-	0	
	12	5.6	6.5	0.9	♀	+	-	+	-	-	1	
	\bar{x}	5.8	7.2	1.4	治癒率 12/12 (100%)					0.67		
D-ST 飼料 中 1% 区	1	6.1	7.6	1.5	♂	+	+	-	-	-	1	飼料摂取量 59g/kg/日 D-ST摂取量 590mg/kg/日
	2	5.5	7.0	1.5	♀	+++	+	-	-	-	1	
	3	6.2	8.0	1.8	♂	+	-	-	-	-	0	
	4	6.8	8.5	1.7	♂	+	-	+	-	-	2	
	5	5.4	7.0	1.6	♂	+	-	-	-	-	0	
	6	5.9	7.0	1.1	♂	+	-	-	-	-	0	
	7	5.8	7.8	2.0	♀	+	-	-	-	-	0	
	8	5.0	6.6	1.6	♀	+	+	-	-	-	1	
	9	4.9	6.5	1.6	♀	+	-	-	-	-	0	
	\bar{x}	5.6	7.3	1.7	治癒率 9/9 (100%)					0.56		
無投薬 対照 区	1	5.8	5.6	-0.2	♂	+	+	+	+	+	5	飼料摂取量 50g/kg/日
	2	5.9	6.3	0.4	♂	+	+	-	+	+	4	
	3	6.0	6.9	0.9	♀	+	-	-	-	-	0	
	4	5.4	6.8	1.4	♀	+	+	+	-	-	2	
	5	5.5	6.4	0.9	♀	+	+	+	+	+	5	
	6	4.9	5.5	0.6	♀	+++	+++	+++	+	+++	5	
	7	5.9	5.3	-0.6	♂	+++	+++	+++	+	+	5	
	8	6.0	6.6	0.6	♂	+	+	+	+	+	5	
	9	7.6	8.2	0.6	♂	+	+	+	+	+	5	
	10	7.0	7.2	0.2	♂	+	+++	+	+	+	5	
	\bar{x}	6.0	6.5	0.5	治癒率 2/10 (20%)					4.3		

- : 正常便 + : 軟便 ++ : 泥状便 +++ : 水様性便
(注) 未発表 : 三船亮介ほか (京都府南丹家保)

表12 細菌性下痢症に対する臨床試験（至適投与量の設定）

下痢発症日数のまとめ

区	第1回	第2回	第3回	合計
D-ST 飼料中 2.0 % 区	12/12 ¹⁾ (100) ²⁾			12/12 (100)
" 飼料中 1.0 % 区	9/9 (100)	14/15 (93)		23/24 (96)
" 飼料中 0.5 % 区		9/12 (75)	8/10 (80)	17/22 (77)
" 飼料中 0.25 % 区			3/10 (30)	3/10 (30)
無投薬対照区	2/10 (20)	3/10 (30)	2/10 (20)	7/30 (23)

1) 下痢治癒頭数 / 供試頭数 2) 治癒率 (%)

2.0 % 区

NS	1.0 % 区		
NS	NS	0.5 % 区	
**	**	*	0.25 % 区
**	**	**	NS 無投薬区

NS : 有意差なし
* : P<0.05 で有意差あり
** : P<0.01 "

下痢治癒率のまとめ

区	第1回	第2回	第3回	平均
D-ST 飼料中 2.0 % 区	0.67 ¹⁾			0.67
" 飼料中 1.0 % 区	0.56	1.07		0.82
" 飼料中 0.5 % 区		1.30	1.0	1.15
" 飼料中 0.25 % 区			3.3	3.3
無投薬対照区	4.30	3.40	4.0	3.9

1) 一頭当たり平均下痢発症日数

(注) 未発表 : 三船亮介ほか (京都府南丹家保),
渡辺光雄ほか (藤沢市種豚センター)

2.0 % 区

NS	1.0 % 区		
NS	NS	0.5 % 区	
**	**	**	0.25 % 区
**	**	**	NS 無投薬区

NS : 有意差なし
* : P<0.05 で有意差あり
** : P<0.01 "

8. 安全性・副作用

S T 合剤 (表13) を 1, 5 および 10 % の濃度に添加した飼料を子豚に連続 7 日間投与して、子豚におよぼす影響を調べた。その結果、いずれの投薬群においても増体重、飼料摂取量、飼料要求率は対照群との間に差はなく、一般症状、尿検査、血液及び生化学的検査でも異常は認められなかった。

[参考]

S T 合剤の製剤名と承認事項および使用上の注意は表13のとおりである。

文 献

- Greenberg, J., Boyd, B. L., and Josephson, E. S.: Synergic effect of chlorguanide and sulfadiazine against *Plasmodium gallinaceum* in the chick. J. Pharmacol. exp. Ther., 94: 60-64 (1948)
- Havas, L., Hamza, B., Fernex, M. and Rehm, W.: Combination of folic acid and folinic acid antagonists in human and veterinary medicine. Brit. J. Pharmac. Chemother., 19: 179-195 (1973)

表13 製剤名と承認事項および使用上の注意

製 剤 名：動物用シノラル散

製 造 所 名：塩野義製薬株式会社

成 分 含 量：150g 中，トリメトプリム 1g，スルファメトキサゾール 5g を含有する。

用 法 用 量：通常飼料 1t 当たり本剤を 5kg～10kg の割合に均一に混じて 5 日間経口投与する。

効 能 効 果：適応症 豚：大腸菌による細菌性下痢症

使用上の注意：・本剤は 4 カ月齢を超える豚には使用しないこと。

・本剤の有効成分であるトリメトプリムは、実験動物で催奇形作用が認められているので、使用にあたっては慎重を期すこと。

・本剤投与後 5 日間は食用に供する目的で出荷等を行わないこと。

注意 — 獣医師の処方せん、指示により使用すること。

3) 本多一裕ほか：Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の急性および亜急性毒性試験. *Chemotherapy*, 21 : 175-186 (1973)

4) 伊藤隆太ほか：Sulfamethoxazole-Trimethoprim 配合物の慢性毒性試験. *東邦医学会誌*, 19 : 673 (1972)

5) 真山三賀雄ほか：Sulfamethoxazole と Trimethoprim の研究. *Chemotherapy*, 21 : 154-162 (1973)

6) 中澤昭三ほか：Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤に関する細菌学的評価. *Chemo-*

therapy, 21 : 88-103 (1973)

7) 小川保直ほか：Sulfamethoxazole と Trimethoprim の研究. *Chemotherapy*, 21 : 241-245 (1973)

8) Rollo, J. M.: The mode of action of sulphonamides, proguanil and pyrimethamine on *Plasmodium gallinaceum*. *Brit. J. Pharmac. Chemother.*, 10 : 208-214 (1955)

9) 佐藤善重ほか：Sulfamethoxazole と Trimethoprim の研究. *Chemotherapy*, 21 : 229-231 (1973)

<追 加 発 言>

子豚の離乳後下痢由来大腸菌の薬剤感受性

赤 塚 巧 (昭和産業)

子豚の離乳後下痢由来 *Escherichia coli* (105 株) の抗菌剤 (12 剤) に対する MIC 分布域を表 1 に示した。この表から明らかなように供試株すべてが APM, GM, CL, NA および TMP に対して感受性を示し、それらの MIC はすべて 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の範囲であっ

た。特に CL および TMP では、MIC 域が 0.20~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と高い感受性を示した。しかし、ABPC, TC, CP, SM および KM の MIC₉₀ は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、特に TC, SM および KM では、MIC₅₀ においても 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と耐性化の傾向を示していた。また、SA

表1 Minimal inhibitory concentrations (MICs) of antimicrobial agents against 50 and 90% of 105 strains of *E. coli*

Antimicrobial agents	Range (/ml)	For % of strains	
		50	90
ABPC	0.78 ~ >100	6.25	>100
TC	3.13 ~ >100	>100	>100
CP	3.13 ~ >100	12.5	>100
SM	1.56 ~ >100	>100	>100
KM	3.13 ~ >100	>100	>100
APM	3.13 ~ 12.5	3.13	12.5
GM	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
CL	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
BCM	25 ~ 100	25	56
NA	3.13 ~ 12.5	3.13	6.25
TMP	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
SA	6.25 ~ 800	>800	>800

TC : Oxytetracycline, SM : Dihydrostreptomycin

においてもMIC₅₀およびMIC₉₀において80 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高く、高度耐性株の出現の多いことが示された。表2に薬剤耐性型の検出率を示した。4剤耐性を示すものが最も多く、TC・

表2 Resistance patterns to major antimicrobial agents of 105 strains of *E. coli*

Resistance pattern	NO. of strains(%)
6	5 (4.8)
TC SA SM KM ABPC CP	5
5	31 (29.5)
TC SA SM KM ABPC	20
TC SA SM KM CP	9
others	2
4	46 (43.8)
TC SA SM KM	45
TC SA SM CP	1
3	14 (13.3)
TC SA SM	11
TC SA KM	1
others	2
1	3 (2.9)
sensitive strains	6 (5.7)
Total	105

SA・SM・KM耐性のものが45株(42.9%)あり、これにABPCやCP耐性が付加された5剤、6剤耐性も多く、このTC・SA・SM・KMを基幹とした4~6剤耐性型が全体の75%にもおよんでいた。

討 論 (座長：柏崎 守・家衛誠)

質問 (福安嗣昭・麻布大) : FIC index 値において、血清、腸管内溶液などが存在する場合FIC indexはどうか。

答 : 本件に関するデータは持ち合わせていない。

質問 (平井輝生・台糖ファイザー) (演題5の追加発言者赤塚氏へ) : 供試されました大腸菌は特定の病原性大腸菌ですか。または単に病豚の糞便から分離されたものですか。

答 : 供試株は離乳後3~10日の期間に下痢子豚から分離したものです。

毒素原性

ST+LT+	29	} うちK99+ 20株
ST+LT-	28	
ST-LT+	22	
ST-LT-	26	

105株

です。

質問 (佐藤静夫・全農家衛研) : 赤塚さんのデータで、離乳後下痢から分離される株の75%以上がTC、

SA・SM・KMを基幹とする4剤以上の多剤耐性であるとのことですが、これらに対してもトリメトプリムは有効であると考えてよろしいのでしょうか。

答 : 今回我々が調査した範囲では、TMPのMIC域は0.20~0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、このデータから推測する限り有効と考えられました。

質問 (橋本和典・家衛誠) (座長の柏崎氏へ) : 遅発性大腸菌症と離乳後下痢とのかかわりをお教え下さい。

答 : 両病型における関与大腸菌の差異はあきらかでない。後者はロタウイルスとの混合感染が多い。

質問 (中根淑夫・全農家衛研) : 1. 離乳後の大腸菌症の診断基準を教えてください。2. 出生直後の大腸菌症に対して実験室内または野外試験成績はあるか、教えてください。

答 : 1. もっぱら文献的考察により離乳後の下痢については大腸菌によるものが多いとの推察で判断した。2. 早発性大腸菌症、遅発性大腸菌症に関する野外試験成績はない。今後、強制経口投与方法等で検討したい。

6. ビコザマイシンについて

岡 野 圭 介

(藤沢薬品工業株式会社・特薬事業部)

Bicozamycin

Keisuke OKANO

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Chemicals Group

ビコザマイシンは、昭和46年藤沢薬品工業(株)中央研究所で発見された放線菌 *Streptomyces sapporonensis* が生産するまったく新しい構造を有する抗生物質で、グラム陰性菌に有効である。

本品は当初ビシクロマイシン (Bicyclomycin) として発表されたが、その後国際一般名はビコザマイシン (Bicozamycin) と定められた。

本品は *in vitro* での抗菌活性 (MIC) に比べて *in vivo* で優れた効果を発揮するユニークな性質をもち、かつ安全性の高い化合物である。

マウス、サルにおける腸内細菌の感染症に有効なことから、初め人の赤痢、サルモネラ症、Travelers Diarrhea 用治療剤として広く国内外で検討が進められた。しかし近年の世界的な消化器感染症の減少で、十分な需要が見込めず人体薬としての開発は断念した。

一方、畜産分野では、多発する子牛、子豚の大腸菌、サルモネラによる下痢症の治療に TC 系薬剤、CP、ABPC 等人畜共通抗生物質が繁用されてきたため、多剤耐性菌が大きな問題になっている。また飼料添加用抗菌剤の長期使用が、腸内細菌の耐性化を著しく助長することが問題視されている。

さらに、畜産物を介して摂取した薬剤の人体への影響あるいは耐性菌出現と耐性伝達による医療への悪影響が懸念され、いわゆる人畜分離

の立場から動物専用の抗生物質の開発が望まれてきた。

昭和50年には「飼料の品質改善に関する法律」が「飼料の安全性確保および品質の改善に関する法律 (飼料安全法)」に抜本的に改正され、引き続き飼料添加物が見直され、安全性が重視・評価されるようになってきた。

ビコザマイシンは動物専用として開発され、既存の医療用抗菌剤と交差耐性がなく、かつ効果が優れ、安全性も高いので、動物用抗菌剤として最適の薬剤の一つといえる。

以下にビコザマイシンの諸性質、成績の概要を報告する。

1. 物 性

ビコザマイシンは、ロイシンとイソロイシンが複合環を形成し、他に類を見ない化学構造を有する比較的低分子 (分子量302.28) の化合物である (図1)。

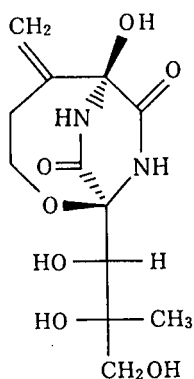
本品は水に易溶の無色の結晶または粉末で、有機溶媒には一般に難溶～不溶である。

原末は、温度、湿度および光に対して安定で、5年間経日してもほとんど力価の低下を認めない。

2. 生物学的性質

1) 抗菌スペクトラム

一般細菌に対する抗菌活性は、表1のとおり



6-hydroxy-5-methylene-1-(*threo*-1,2,3-trihydroxy-2-methylpropyl)-2-oxa-7,9-diazabicyclo[4.2.2.]decane-8,10-dione

$C_{12}H_{18}O_7N_2$ 302.28

図1 ビコザマイシン (Bicozamycin)

表1 一般細菌に対する抗菌活性 (Nishidaら¹⁰⁾) グラム陰性菌

細菌名	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	ビコザマイシン	SM	ABPC
<i>Escherichia coli</i> JC-2	25	6.25	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC-418	100	3.13	50
<i>Shigella flexneri</i> 1a EW-8	25	3.13	3.13
<i>S. flexneri</i> 1b Showa 15	12.5	6.25	1.56
" " 2a EW-10	12.5	3.13	3.13
" " 2a Komagome BIII	12.5	3.13	1.56
" " 3a EW-14	12.5	3.13	3.13
" " 4a Saigon-Arai	12.5	0.78	1.56
" " 5 Komagome A	25	3.13	3.13
<i>S. sonnei</i> 1 EW-33	50	6.25	3.13
" " Ohara	12.5	3.13	3.13
<i>Salmonella typhosa</i> T-287	25	25	1.56
<i>S. typhosa</i> O-901	25	50	1.56
<i>S. paratyphi</i> A 1015	25	50	1.56
" " B 8006	25	100	6.25
<i>S. typhimurium</i> 1406	25	25	0.39
<i>S. enteritidis</i> 1891	12.5	3.13	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1095	>800	50	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM-1095	>800	50	>100
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Matuura	25	1.56	<0.05
<i>N. meningitidis</i> 68	>800	6.25	<0.05

表2 動物由来細菌に対する抗菌活性

細菌名	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	ビコザマイシン	ABPC	TS
<i>Escherichia coli</i> K-1	25	3.13	>100
<i>E. coli</i> K-2	25	25	>100
" " WE-8202	50	6.25	>100
" " WE-8203	25	6.25	>100
<i>Salmonella typhimurium</i>	25	0.39	>100
<i>S. typhimurium</i> SB-1020	25	6.25	>100
<i>S. infantis</i> D49 301	25	1.56	>100
<i>S. sofia</i>	25	1.56	>100
<i>Pasteurella haemolytica</i> P0102 M 871	3.13	25	50
<i>P. haemolytica</i> P0102 S 801	6.25	0.78	50
<i>P. multocida</i> P0302 No 6	3.13	0.2	50
<i>Haemophilus somnus</i> 23N, 2359	1.56	≤ 0.1	6.25
<i>H. parasuis</i> CCM 5111	1.56	6.25	50
<i>H. pleuroneumoniae</i> SHOPE 4074	12.5	0.39	25
" " SHP-17	6.25	0.39	50
<i>H. paragallinarum</i> HK-1	1.56	≤ 0.1	6.25
<i>H. influenzae</i> 46	6.25	0.39	0.78
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	>100	>100	100
<i>F. necrophorum</i>	>100	100	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i> SSW-7	50	3.13	0.39

未発表：櫻田清彦，高木洋文（藤沢薬品）

で、グラム陰性菌のなかでも大腸菌，赤痢菌，サルモネラ等に有効である。

動物由来細菌に対するMICは表2のとおりで、腸内細菌群のほか、パストレラ，ヘモフィルスにも有効である¹⁰⁾。

2) 動物由来大腸菌およびサルモネラの感受性分布

野外より分離した大腸菌232株，サルモネラ93株の感受性分布を図2に示した。

ビコザマイシンのMICは、いずれの菌種においても12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあるが、対照薬としたABPC，KMには、耐性株が多く、大腸菌では25.4%，43.0%，サルモネラでは3.3%，2.4%が耐性株であった。CLには耐性株はなかった。

3) 耐性獲得

試験管内における耐性の獲得は段階的である。また実験室内の基礎試験で、大腸菌の本品に対

する耐性マーカーはR-plasmidに取り込まれる危険性のほとんどないことが確かめられている¹⁾。

金井ら⁵⁾は、TC系薬剤，SA，PCG等常用薬剤の多用で、既存の抗菌剤による治療が困難になった農家で発生した子豚の大腸菌症に、ビコザマイシンを10~20 mg/kg，3~4日間経口投与し、下痢の治療試験と大腸菌の耐性出現状況を調べ、次のように報告している。

すなわち、ビコザマイシンの投薬により、下痢は完全に治癒した。検出された大腸菌の薬剤耐性試験によると投薬前の分離株はすべて常用薬剤の1種以上に耐性を示していたが、投薬後には、耐性株の占める割合は82%に減少した。また試験開始当初、耐性株のうちR-plasmid保有株が46%を占めていたが、1ヵ月後には36%に減少していた。

飼料安全法に係る「試験の手引き」V. 耐性菌出現に関する試験に基づき、プロイラーにビ

コザマイシンの5または20 ppm添加飼料を60日間給与し、糞便中大腸菌の耐性株率を調べたが、増加の傾向は認められなかった。

またビコザマイシン添加飼料で飼育した豚(0～4週：40 ppm, 4～8週：20 ppm添加)の糞便中大腸菌の感受性の変化を2週間間隔で定期的に調べたが、本剤耐性大腸菌は出現せず、かつOTC, KM, ABPC, CPの耐性大腸菌は減少していた。

以上の結果から、本品は耐性菌の出現しにくい薬剤であるといえる。

3. 毒性および一般薬理

1) 急性毒性

マウス、ラット、イヌおよび鶏におけるビコザマイシンの急性毒性試験の結果は表3のとおりで、いずれも可及的最大量の投与で死亡例はなく、非常に毒性の低い化合物である。

2) 亜急性・慢性毒性

ラットに3ヵ月および6ヵ月間、イヌに1ヵ月および6ヵ月間ビコザマイシンを経口投与し毒性を調べたところ、最大投与群(2g/kg)では通常抗菌剤の毒性試験でもみられる軟便～下痢と盲腸の肥大を認めたのみで、体重、飼料摂取量、一般状態、血液・尿の諸検査、剖検、病理検査等で本品に起因すると思われる異常所見はみられなかった。

3) 催奇形性

妊娠マウス、ラットにビコザマイシンを経口投与し、胎仔および新生仔の異常を調べたが、特に本品に起因すると思われる所見はみられなかった。

4) 遺伝的安全性

本品は、*Bacillus subtilis* のDNA組換え修復欠損株を用いるRec-assayで、DNAの損傷性を認めなかった。

また変異原に感受性を有する *Salmonella typhimurium* および *Eschevichia coli* を用い復帰変異性を調べたが、いずれも誘発されなかった。更にAmes試験によっても復帰変異は誘発されなかった。

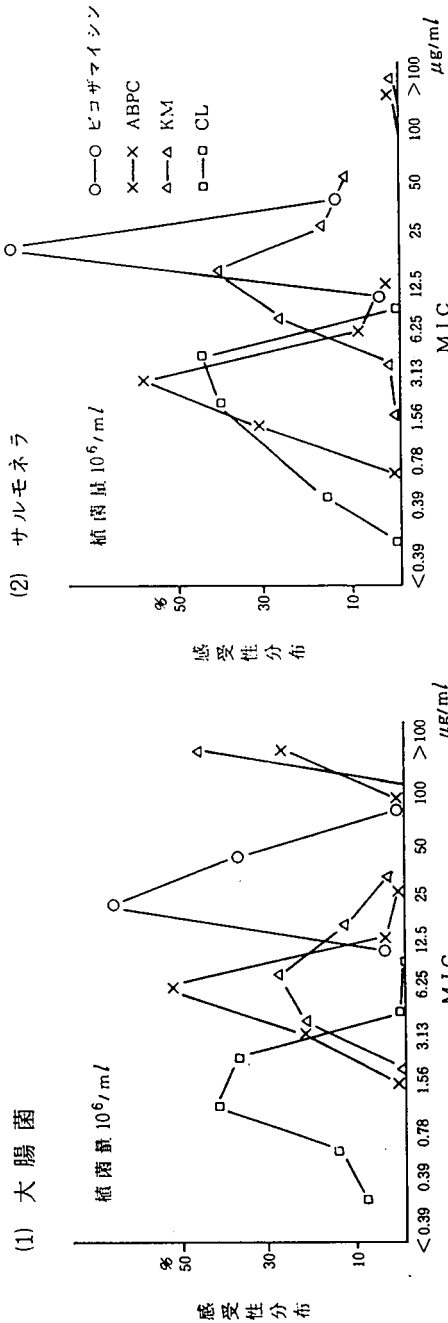


図2 ビコザマイシンに対する動物由来菌の感受性分布
 (注) 菌株数：ビコザマイシン、ABPC及びCLは93株、KMは83株
 (注) 菌株数：ビコザマイシン、ABPC及びCLは232株、KMは230株
 社内成績：峯靖弘、横田好子、高乘仁、西田実、1977

(1) 大腸菌

(2) サルモネラ

表3 ビコザマイシンの急性毒性

動物種	品 種	観察期間	1群当り動物数	投与方法	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	JCL-ICR	7日	雄10	静脈内	>4,000
				腹腔内	>4,000
			雌10	皮下	>4,000
				経口	>4,000
ラット	JCL-Sprague -Dawley	7日	雄10	静脈内	>2,000
				腹腔内	>4,000
			雌10	皮下	>4,000
				経口	>4,000
イヌ	雑	7日	雄3 雌3	経口	>1,000
鶏	アーバーエーカー	7日	雄10 雌10	経口	>3,200

注) 社内成績: 福原幸輝, 渡辺信夫, 荒川皓ら

以上の事実から本品は変異原性はないと判断できる。

5) 一般薬理

実験動物を用いた一般薬理試験は、中枢神経系、循環器系、自律神経系、呼吸および胃運動等に対して一定した作用を示さず、急性の副作用、異常を認めなかった。

4. 生体内分布

1) ラットにおける吸収・排泄・体内分布

ビコザマイシンを50 mg/kg 1回筋肉内投与したときの血清中濃度および尿中排泄は図3のとおりで、投薬30分後で最高血清中濃度に達し、投薬3時間後には、定量限界(0.6 μg/ml)以下となった。また尿中へは、最初の3時間で投薬量の約86%が活性型のまま移行・排泄された。

また50 mg/kg 及び100 mg/kg 筋肉内投与30分後の生体内分布は表4のように、各組織への移行は良好で、特に腎に多く、次いで肝、肺に高濃度に分布していた¹¹⁾。

2) 家畜における成績

表5に新生子豚にビコザマイシンを10 mg/kg および50 mg/kg 経口投与したときの血中濃度の推移を示したが、投薬4~6時間後に最高血中濃度に達した。

ビコザマイシンは成豚では経口吸収はあまり良好ではないが、新生子豚では、消化管からよく吸収されるので、敗血症を伴う早発性大腸菌症の予防・治療に応用できる。

下痢を伴う遅発性大腸菌症の子豚にビコザマイシンを10 mg/kg 経口投与したときの消化管内の通過時間は約6時間であったが、各部位での最高濃度は、100~500 μg/ml と高い濃度であった(表6)。これらの濃度は、動物由来大腸菌、サルモネラに対するMICの数倍~数十倍と高い値であり、本品の消化管内感染症への有効性を裏付けている。

鶏にビコザマイシンを500 mg/kg 経口投与したときの臓器中濃度は表7のとおりで、血清中濃度、各組織中濃度とも投与4時間後に最高となり、腎>肝臓>血清>血液の順に高い値を示した。

5. 薬効薬理

1) 実験動物における感染試験

マウスにおける大腸菌の実験的感染症に対するビコザマイシンの予防効果を表8に示した。

1群10匹のマウスに1昼夜培養した人の疾病由来大腸菌を腹腔内に接種し、1時間後に各種抗生物質を1回皮下投与し、ED₅₀を求めた。

大腸菌 336, 312, 324, 323 株では、ビコザ

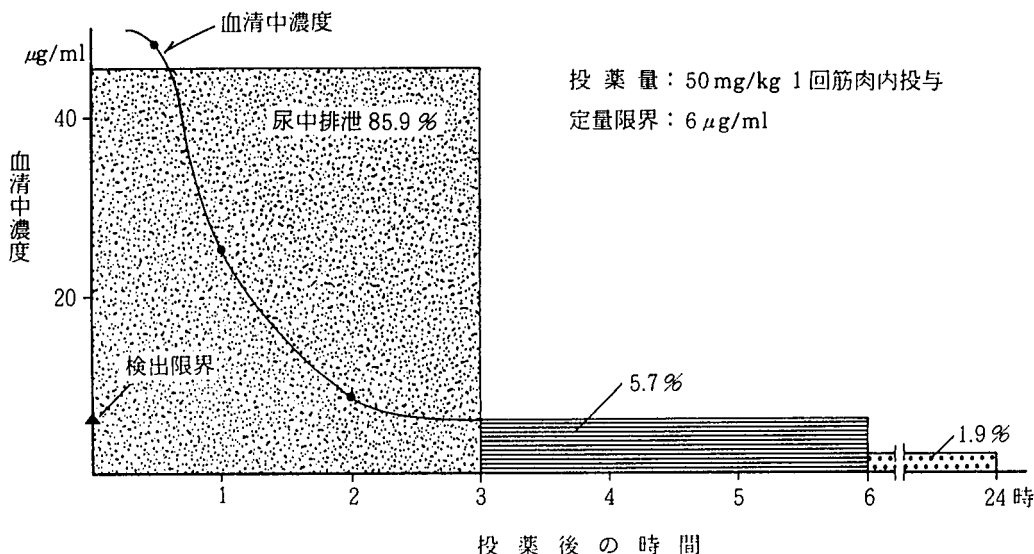


図3 ラットにおけるビコザマイシンの吸収・排泄 (Nishida ら¹¹⁾)

マイシンのMICは、ABPCの4～8倍であるにもかかわらず、感染予防効果(ED₅₀)は、ABPCに匹敵している。大腸菌312, 324, 323, 320株は、それぞれCP, TC, ABPCとKM, SMの耐性株であるが、これらの菌株に対しても有効であった¹⁰⁾。

このようにビコザマイシンは、*in vivo*でも他剤耐性株に有効であり、かつ*in vitro*の抗菌力に比べ、*in vivo*での効果が非常に優れ、ABPCに匹敵する極めて特殊な抗生物質である。

表4 ラットにおけるビコザマイシンの体内分布 (Nishida ら¹¹⁾)

組 織	50 mg/kg	100 mg/kg
肺	21.6	42.0
肝 臓	23.4	62.4
腎 臓	144.0	403.5
脾 臓	< 16.0	22.8
心 臓	< 16.0	26.1
血 清	41.4	93.0

投薬量: 50 mg/kgまたは100 mg/kg 1回筋肉内投与
と殺時点: 投与30分後
単位: μg/g (ml)

表5 新生子豚におけるビコザマイシンの血中濃度

投 薬 量 mg/kg	投 与 終 了 後 (時 間)					
	1	2	4	6	12	24
10	1.1	2.3	3.7	3.2	1.3	-
50	8.0	13.0	15.5	18.0	8.2	2.0

投薬量: 10 mg/kg または 50 mg/kg 1回経口投与
単位: μg/ml
- : 定量限界(0.6 μg/ml)以下

未発表: 波岡茂郎, 村田英雄 (北海道大学), 荒川 皓 (大阪府立大学),
櫻田清彦, 岡野圭介, 大島健雄 (藤沢薬品)

表6 ビコザマイシン10mg/kgを下痢豚に1回経口投与した時の腸内通過濃度

投薬後の時間	豚番号	ビコザマイシンの濃度 ($\mu\text{g/g}$)						
		十二指腸	空腸	回腸	盲腸	結腸	直腸	胆のう ^e
1 h	1 A(4) ^a	32	18	0 ^b	0	0	0	41
	1 B(4)	315	0	0	0	0	0	110
	1 C(5)	200	81	0	0	0	0	112
	1 D(3)	0	15	0	14	0	0	85
3 h	3 A(5)	29	55	476	188	0	0	78
	3 B(\times) ^c	27	64	310	196	0	0	59
	3 C(4)	31	42	n. m. ^d	166	17	0	81
	3 D(5)	18	41	89	200	160	0	24
6 h	6 A(3)	0	0	0	47	98	126	29
	6 B(5)	15	0	0	0	353	484	60
	6 C(\times)	18	0	0	15	310	162	26
	6 D(5)	0	0	0	0	454	n. m.	n. m.
12 h	12 A(5)	20	28	45	188	194	0	66
	12 B(4)	20	22	n. m.	149	211	55	23
	12 C(4)	0	14	27	47	301	419	28
	12 D(3)	42	14	54	277	0	0	77

a : 糞便の性状の肉眼的所見 : (1)硬い便, (2)湿った便 (正常), (3)軟便, (4)水様便, (5)完全水様便

b : 検出感度以下 ($< 12 \mu\text{g/ml}$)

c : (\times) = 糞便の硬度観察ができなかった。

d : n. m. = 十分な検体量がとれなかった。

e : 胆のう欄の数値は, ビコザマイシン単独ではなく胆汁自体の持つ高い抗菌活性を含む。

未発表 : E. Batt, W. Sackmann ら (Ciba-Geigy Limited)

図4にサルを用いた赤痢の実験感染症の治療経過を示した¹²⁾。

1群5~7頭のアカゲザルに *Shigella flexneri* 2a 5503 のブイヨン培養を10ml (1×10^{10} CFU/ml) 直腸内接種により感染させ, 24時間後よりビコザマイシンまたはKMを1日1回40mg/kg 5日間経口投与した。

KM投薬群(5頭)では, 赤痢症により1頭死亡したが, ビコザマイシン投薬群(7頭)では死亡例はなかった。

またビコザマイシン投与群では粘液性血便が正常便に回復するまでの期間が, KM投与群に比べ平均で約半に短縮し, 排菌も約2日早く消失した。さらに試験開始20日後に消化管内から

赤痢菌の回収を試みたところ, KM群では斃死例と生存例の1例の消化管より菌を検出したが, ビコザマイシン投与群では赤痢菌はまったく検出されなかった。

2) 家畜における感染試験

初乳を飲んでいない新生子豚にビコザマイシンを50mg/kg 1回経口投与したのち病原性大腸菌を経口接種した。無投与対照豚2頭は, 発症時の血液から大腸菌が分離されたのに対して, 投与していた豚3頭は, 発症せず, 実質臓器からも菌は回収されなかった。

またエンテロトキシン産生性の溶血性大腸菌を経口感染させ, 発症した下痢豚を2群に分け, 試験群に本品10mg/kgを6時間間隔で7回経

表7 鶏におけるビコザマイシンの血液、組織および臓器中濃度

組 織	投与終了後 (時間)			
	1	4	8	24
血 液*	10.3	16.5	4.0	-
血 清	12.5	19.2	4.2	-
肝 臓	10.6	20.0	5.1	-
腎 臓	14.7	24.9	6.0	-
筋 肉	0.7	1.6	1.1	-
脂 肪	-	1.0	-	-

投薬量：500 mg/kg 1回経口投与

単 位： $\mu\text{g/g}$ (ml)

*：全血を処理して測定

-：定量限界以下 血液、血清は $1.25 \mu\text{g/ml}$ 以下
他は $0.62 \mu\text{g/g}$ 以下

未発表：大江 治，作本妙子，櫻田清彦（藤沢薬品）

表8 ビコザマイシンによるマウスの大腸菌感染予防効果 (Nishida ら¹⁰⁾)

大 腸 菌*	抗 生 物 質**	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
336	ビコザマイシン	25	0.95
	アンピシリン	3.13	0.55
312	ビコザマイシン	25	3.05
	アンピシリン	6.25	0.63
	クロラムフェニコール	>100	>28
324	ビコザマイシン	25	0.69
	アンピシリン	6.25	0.63
	テトラサイクリン	>100	>28
323	ビコザマイシン	25	4.05
	アンピシリン	>100	>28
	カナマイシン	>100	>28
320	ビコザマイシン	25	0.87
	ストレプトマイシン	>100	17.09
335	ビコザマイシン	50	0.88
	ナリジキシン酸	12.5	0.54

* 各群10匹のマウス(ICR系27~30g)に1昼夜培養液0.5 mlを腹腔内注射した。

** 感染1時間後1回皮下に抗生物質を投与した。

口投与し、対照豚（プラセボ投与）との下痢の持続期間および糞便からの菌の回収を比較した（図5）。ビコザマイシン治療区では下痢の持続期間は対照区の $\frac{1}{2}$ に短縮し、感染させた大腸菌の消失も早かった。

ビコザマイシン添加飼料を給与しているヒナに *Salmonella typhimurium* を経口投与

し、経時的に糞便中への排菌を調べてサルモネラの消化管への定着阻止試験を実施した。

ビコザマイシンの5 ppm 添加では、若干の定着阻止の傾向を示し、10~20 ppmでは、無添加区より1~2週間菌の消失が早くなり、80 ppmでは糞便への排菌が認められなかった。

したがってビコザマイシンの飼料添加は、サ

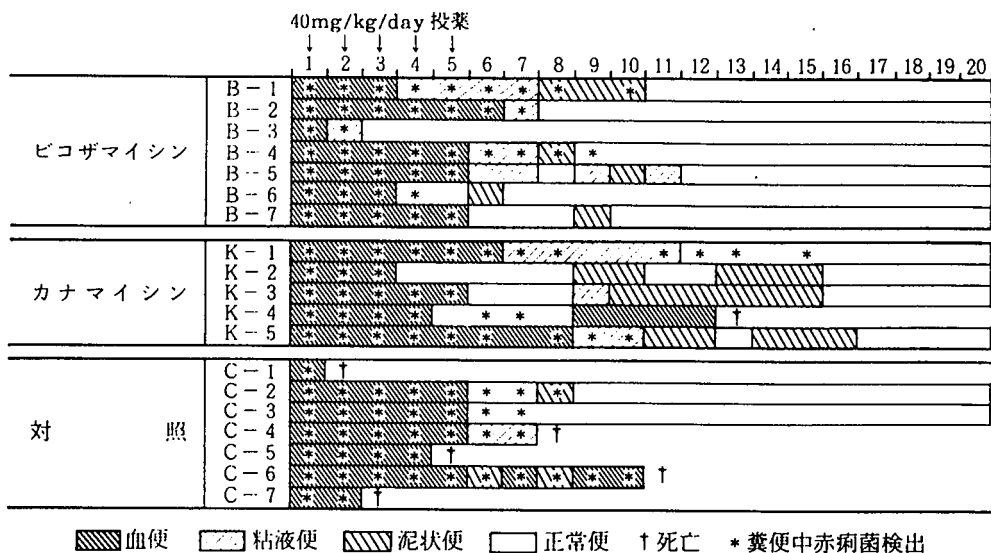
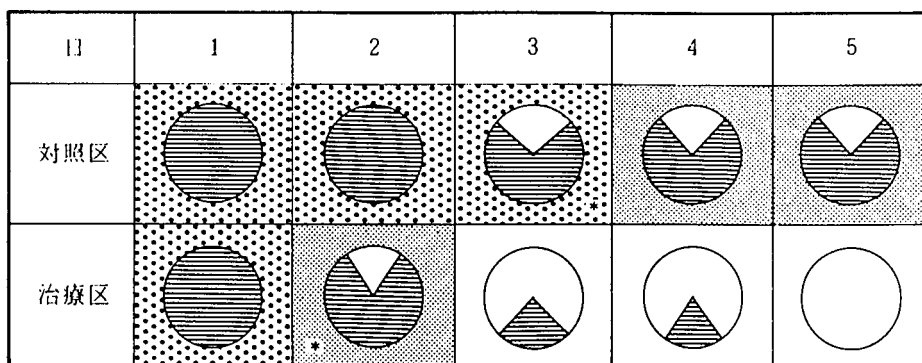


図4 ビコザマイシンのサルに於ける赤痢菌感染治療効果 (Nishida ら¹²⁾)



大腸菌：O-149, K-88, E-65

投薬量：10 mg/kg 6時間間隔で7回経口投与

使用頭数：各区17頭

● 40%以上下痢 ● 10%以上下痢 ⊕ 菌分離頻度 * 平均下痢持続期間

未発表：M. Maurer, K. Vosbeck, (Ciba-Geigy Limited)

図5 ビコザマイシンの豚の大腸菌性下痢症感染治療効果

ルモノラの消化管への定着・増殖の防止に有効であった。

3) 腸内細菌叢への影響

健康なサルにビコザマイシンの20 mg/kg 1日2回25日間連続経口投与し、小腸上部、下部、盲腸、結腸および直腸の生菌数および細菌叢を調べたが、著明な変化はみられなかった。しか

しKMの20 mg/kg投与では下痢を起こし、*Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp.が、いずれの部位からも激減した。

約1ヵ月齢の豚を8週間ビコザマイシン添加飼料(0~4週:40 ppm, 4~8週:20 ppm添加)で飼育し、直腸便中の腸内細菌数の推移を調べた。

表9 ビコザマイシンによる豚の腸内菌叢の推移

菌 種	無添加対照区			ビコザマイシン添加区**		
	0 週	4 週	8 週	0 週	4 週	8 週
<i>Bacteroidaceae</i>	9.4	10.2	10.5	9.2	10.2	10.1
<i>Bifidobacteria</i> sp.	8.2	9.1	8.8	8.8	8.9	8.7
<i>Catenabacteria</i>	8.7	8.9	7.9	9.3	8.7	7.6
Peptostreptococci	9.1	9.5	9.0	9.0	9.4	9.1
Lactobacilli	9.7	9.9	9.9	9.7	10.0	9.9
Streptococci	9.7	10.1	10.3	9.5	10.1	9.2
<i>Enterobacteriaceae</i>	6.6	5.3	7.3	6.7	3.9	4.3
Staphylococci	4.0	2.9	3.5	3.9	3.0	2.9
<i>Bacillus</i> sp.	4.0	3.0	—	3.8	3.1	—
Yeasts	2.7	4.5	4.0	2.6	3.5	3.2
Moulds	3.8	4.4	4.0	3.6	4.3	3.8
Curved rods	8.9	9.5	9.4	8.8	9.7	9.5
Megasphaera	8.4	9.5	9.9	8.9	9.3	9.3
Anaerobes	8.9	9.2	9.4	7.7	9.2	9.3
TOTAL	10.3	10.8	10.9	10.3	10.8	10.5
DHL*	5.1	5.3	6.1	5.1	3.9	4.3

* DHL寒天平板上に生育した菌(好気培養)を計算した。

(単位: log/g)

** 0-4週40ppm添加飼料給与

4-8週20 "

未発表: 金井久, 五十嵐丈人(群馬県家畜病鑑)

寺田厚, 内田和夫(日本獣医畜産大学)

大島健雄, 澤田純一ら(藤沢薬品)

結果は表9に示したように総菌数は無添加とほとんど差がなく, *Enterobacteriaceae* のみが著しく減少していた。しかし有用菌といわれている *Bacteroidaceae*, *Bifidobacteria* sp. 等嫌気性菌にはまったく影響を与えず, 糞便も正常であった。

6. 安全性

牛, 豚に100 mg/kg 3日間経口投与した安全性試験では, 一般状態, 血液学的検査および血液の臨床学的検査で何ら異常を認めなかった。

また生後1, 7, 14日齢の哺乳豚に80 mg/kg 3日間経口投与したが, 一般状態, 糞便等に何ら影響を与えず, 初生豚に投与しても安全で

あった。

ビコザマイシンを20, 100, 500 ppm 飼料に添加して子豚を13週間飼育したが, 一般状態, 血液検査, 尿検査, 剖検等において何ら異常を認めなかった。なお飼料摂取量から算出した薬剤の摂取量は, 1日体重1 kg当たりそれぞれ0.91, 4.25, 22.06 mgに相当した。

7. 残留

組織中のビコザマイシンは, 抽出, 除蛋白後精製し, 大腸菌ATCC 27166からの変異株である大腸菌BS-10を用いて, 測定した。本菌の感度限界は0.2 μ g/ml であるが, 本試験での定量限界は0.1 mg/g (ml)であった。

表10 牛におけるビコザマイシンの残留

組 織	投薬後の経過時間 (時間)				
	2	8	24	48	72
血 液	0.3	0.6	-	-	-
心 臓	0.56	2.5	0.6	-	-
肝 臓	1.0	2.6	-	-	-
腎 臓	4.4	10.0	0.17	0.22	-
筋 肉	0.2	1.0	0.1	-	-
胃	4.6	1.5	0.1	0.1	-
小 腸	3.0	9.0	0.22	0.22	-
大 腸	1.0	30.0	0.5	0.36	-

投薬量: 100 mg/kg 1回経口投与

単 位: $\mu\text{g/g}$ (ml)- : 定量限界 ($0.1 \mu\text{g/ml}$) 以下

未発表: 向阪正信, 櫻田清彦ら (藤沢薬品),

水上清, 宮沢壽廣, 中野栄 (和歌山県畜試)

子牛および豚に100 mg/kg 1回経口投与し、経時的に屠殺、主要組織中での残留を調べた結果、子牛では24時間後においては、血液、肝臓から、48時間後においては、心臓、筋肉からビコザマイシンは消失し、72時間後ではいずれの組織にも残留を認めなかった (表10)。

豚においては、24時間後の検体はすべて残留を認めたが、48時間後には血液、胃、小腸から消失し、72時間後にはすべての組織からビコザマイシンは検出されなかった (表11)。

8. 臨床応用試験

1) 牛の大腸菌性下痢症の治療

下痢発症牛8頭にビコザマイシンを10 mg/kg 3日間経口投与した。投薬前、投薬終了後4日目の直腸便中の総菌数および大腸菌数を測定し、併せて正常牛3頭についても検査した。下痢牛は全頭3日以内に治癒した。総菌数は下痢発症牛の投薬前後、正常牛ともほとんど同じであったが、大腸菌数は投薬後減少し、総菌数に占める比率も投薬前の9.77%に比べ、2.67%と低下し、正常牛の2.88%に近い値となった (図6)。

また1群14~15頭の下痢発症子牛 (体重約50 kg) に、1頭当たり125, 250, 500 mg 3日間経口投与し、有効性を調べた。500 mg区では、1回の投薬でいずれも軟便~正常便に復し、投薬終了後1日目では、125 mg区の2頭を除き、他はすべて治癒し、投薬量と有効性の間にはほぼ正の相関性があった (表12)。

2) 豚の大腸菌性下痢症の治療

遅発性大腸菌症の子豚をビコザマイシンで治療し、同一群のなかから下痢豚、治癒豚および正常豚各3頭を屠殺し、小腸上部内容物および直腸便中の大腸菌数、総菌数を比較測定した。下痢豚では、小腸上部に大腸菌が $10^{6.1}$ 個/gと増殖していたが、治癒豚では $10^{2.7}$ 個/gと著しく減少し、正常豚の菌数 $10^{2.6}$ 個/gとほぼ同じで、Kashiwazakiら⁶⁾の報告と同様の結果であった。また糞便中の総菌数はいずれの豚もほとんど同じであったが、大腸菌数は治癒豚では少なく、総菌数に占める比率も 2.5×10^{-3} %と下痢豚の約1/160の値であった (図7)。

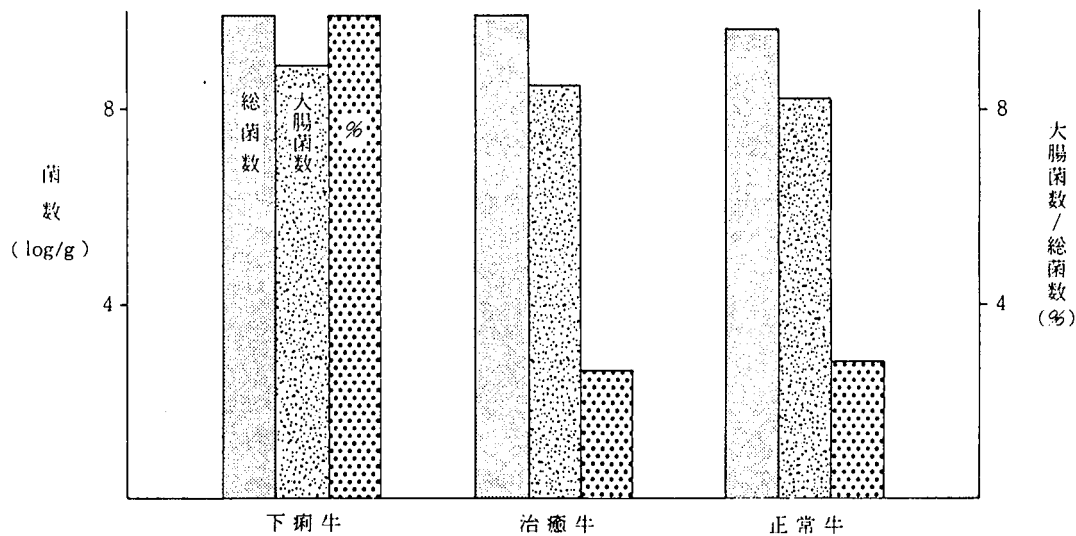
遅発性大腸菌症の子豚384頭を用い、ビコザマイシンを5~20 mg/kg 3日間経口投与して投与量と治癒率を調べた。下痢の治癒率は無投与対照区の2.7%に比べ、5 mg/kg区86.8%、

表11 豚におけるビコザマイシンの残留

組 織	投薬後の経過時間 (時間)				
	2	8	24	48	72
血 液	0.8	1.2	0.2	-	-
心 臓	0.8	0.4	0.4	0.2	-
肝 臓	3.5	3.4	0.5	0.2	-
腎 臓	11.6	26.0	1.4	0.5	-
筋 肉	-	0.5	0.2	-	-
胃	60.0	2.5	0.4	-	-
小 腸	15.0	13.0	0.2	-	-
大 腸	0.7	1.3	4.0	0.2	-

投薬量：100 mg/kg 1回経口投与
 単 位：μg/g (ml)
 - : 定量限界 (0.1 μg/ml) 以下

未発表：田阪正信，櫻田清彦ら（藤沢薬品），
 水上清，宮沢壽廣，中野栄（和歌山県畜試）



注) 未発表：田島久嗣，山口公二，山田徹，福井佐一（豊橋市酪農協）
 番馬久雄，海沼敏彦，谷口清水（愛知県西三河家保）

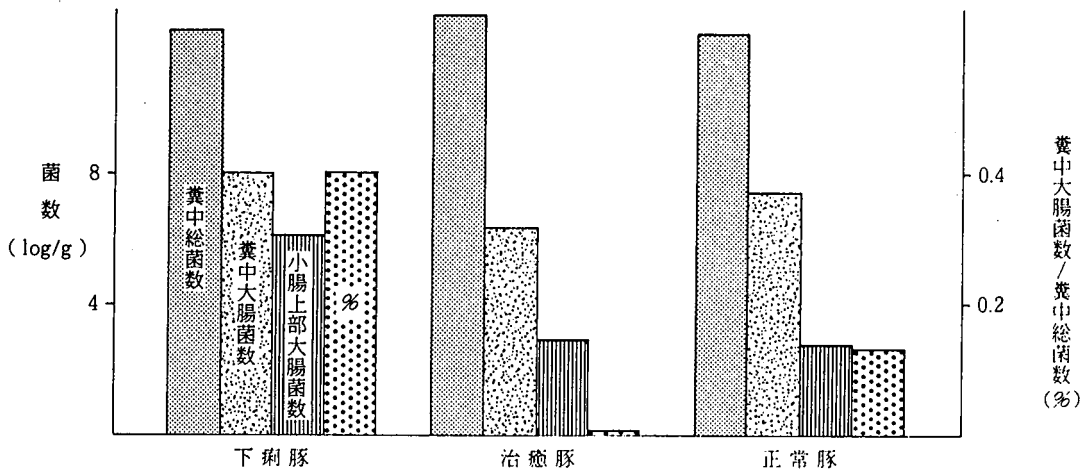
図6 牛における糞便中の菌数比較

表12 ビコザマイシンによる牛の大腸菌性下痢症の治療試験成績

経過	投薬 効果	125 mg/頭			250 mg/頭			500 mg/頭		
		下痢便	軟便	正常便	下痢便	軟便	正常便	下痢便	軟便	正常便
治療経過	発症日*	13**	2		14			14		
	2日目*	8	6	1	4	9	1	1	11	2
	3日目*	3	6	6	1	4	9		2	12
	4日目	1	1	13			14			14
合計		14/15(93.3)			14/14(100.0)			14/14(100.0)		

* : 観察後投薬
 ** : 例数
 有効例数 / 例数 (有効率%)

未発表 : 山口佳男, 成田修司 (北海道中札内村共済)



未発表 : 浦重義, 寺田厚, 内田和夫 (日本獣医畜産大学)

図7 豚における菌数比較

10 mg/kg区 87.6%, 20 mg/kg区 94.4%と優れた治療効果を示し, 投与量が多いほうが好結果であった。

3) 牛のサルモネラ性下痢症の治療

野外で発生した *Salmonella typhimurium* による子牛の下痢症にビコザマイシンを5日間経口投与したときの成績は, 表13のとおりで, 下痢は20例中18例が治癒した (治療率90%)。

細菌検査により, 投薬後敷料からサルモネラの検出されなかった10 mg/kg区の牛の糞便からは菌はまったく検出されなかった。しかし敷料が汚染していた5 mg/kg区および20 mg/kg区では, 直接培養ではサルモネラは分離されなかったが, 糞便の増菌培養で検出され, 完全消失には至らなかった。したがってサルモネラ対策としては, ビコザマイシンによる適確な治療の他畜舎環境の浄化が必要であることが示唆さ

表13 ピコザマイシンによる子牛のサルモネラ症治療試験成績

区	治療効果 有効例/例数(有効率%)	サルモネラの検出(陽性/検査数)						
		投薬前	3日後	4週後	5週後	6週後	敷料	
投薬区	5 mg/kg	2/3 (66.7)	1/2	実施せず	1/3	1/2	2/2	+
	10 mg/kg	2/2 (100.0)	1/2	実施せず	0/2	0/2	0/2	-
	20 mg/kg	14/15 (93.3)	4/4	4/4	2/7	1/2	1/4	+
	合計	18/20 (90.0)	6/8	4/4	3/12	2/6	3/8	
対照区	1/4 (25.0)	2/2	2/2	1/2	2/2	1/2	+	

* : 5日間経口投与 + : サルモネラ陽性 - : サルモネラ陰性

未発表 : 渡辺甲子男, 小松崎政男, 矢田谷健 (栃木県氏家保)

表14 サルモネラ汚染農家における月間斃死頭数とピコザマイシンの効果

区分	月	4	5	6	7	8	9	10	11
導入頭数 (頭)		56	52	120	106	125	75	83	112
斃死数 (頭)		22	9	13	13	28	4	5	11
斃死率 (%)		39.3	17.3	10.8	12.3	22.4	5.3	6.0	9.8

—— : ピコザマイシン投薬 (10 mg/kg 3日間)

未発表 : 岩代尚行 (阿蘇牧場), 宮本義幸, 勝田守博 (熊本県阿蘇家保)

表15 ピコザマイシンの臨床試験成績

家畜	区	大腸菌性下痢	サルモネラ性下痢	その他下痢	合計
牛	投薬	142/151(94.0)	84/107(78.5)	67/71 (94.4)	293/329(89.1)
	無投薬	0/11 (0.0)	1/4 (25.0)	0/2 (0.0)	1/17 (5.9)
豚	投薬	469/509(92.1)	7/9 (77.8)	228/238(95.8)	704/756(93.1)
	無投薬	2/78 (2.6)	-	21/75 (28.0)	23/153(15.0)

牛 : 10 試験機関の合計

豚 : 9 試験機関の合計

有効例数 / 例数 (有効率%)

未発表 : 藤沢薬品

れた。

表14は典型的なサルモネラ汚染肥育農家の治療例である。この農家は生後1週齢前後の乳用雄子牛を毎月定期的に導入しているが、サルモネラ症が継続的に発生し、ひどい月には導入牛の40%近くが死亡していた。そこで9月および10月の導入牛のうち下痢を発症したものに、本品10 mg/kgを3日間経口投与し治療を進めたところ、斃死率は5~6%に激減した。

4) 臨床試験のまとめ

表15に牛(10試験機関)329例(無投薬対照区17例), 豚(9試験機関)756例(同153例)の大腸菌, サルモネラなどによる細菌性下痢症等に対するピコザマイシンの投薬成績を示した。

無投薬対照区其自然治癒率は, 牛で5.9%, 豚で15%であったが, 投薬区の治癒率は, それぞれ89.1%, 93.1%といずれも高い治療効果を示した。

表16 鶏におけるビコザマイシンの飼料添加効果

項目	対 照 ¹⁾	効果指数 ²⁾ (ビコザマイシン濃度 ppm)					
		対 照	2.5	5	10	20	40
増 体 重	2,049 g	100	102	103*	104**	105**	105**
飼料摂取量	4,678 g	100	99	101	100	100	100
飼料要求率	2.29	100	97	97	96	95**	95*

1) : 5 試験機関の平均

試験期間 : 8 週間

2) : 対照を100とした場合の比率

* : P < 0.05

** : P < 0.01

未発表 : 藤沢薬品

表17 豚におけるビコザマイシンの飼料添加効果

項目	対 照 ¹⁾	効果指数 ²⁾ (ビコザマイシン濃度 ppm)					
		対 照	2.5	5	10	20	40
増 体 重	45.0 kg	100	103	107**	107**	107**	109**
飼料摂取量	109.0 kg	100	102	103	103	104	105*
飼料要求率	2.42	100	99	97**	96**	97*	97**

1) : 5 試験機関の平均

試験期間 : 12 週間

2) : 対照を100とした場合の比率

* : P < 0.05

** : P < 0.01

未発表 : 藤沢薬品

5) 成長促進効果

本品は、飼料安全法により鶏、豚用の飼料添加物として第4欄に指定されている。

表16および17に鶏および豚の飼料添加による成長促進試験の成績を示したが、いずれも5 ppm以上の添加で、優れた成長促進効果および飼料効率改善効果が得られ、統計的にも有意差を認めた。また、本品を添加した飼料で飼育した豚は、被毛、体色がよくなるという報告もみられた。

(参考)

最後にビコザマイシンの動物用医薬品および飼料添加物の承認・指定の内容を表18に示す。

参考文献

- 1) 深田志計実, 横田 健: グラム陰性桿菌の Bicyclomycin 耐性と R 因子. *Chemotherapy*, 24 : 493~497 (1976)
- 2) Harford, P.S., Murray, B.E., Du pont, H.L., and Ericsson, C.D. : Bacteriological studies of the enteric flora of patients treated with bicozamycin (CGP3543/E) for acute non-parasitic diarrhea. *Antimicrob., Agents Chemother.*, 23 : 630~633 (1983)
- 3) Kamiya, T., Maeno, S., Hashimoto, M., and Mine, Y. : Bicyclomycin, A new antibiotic II. Structural Elucidation and acyl derivatives. *J. Antibiotics*, 25 : 576~581 (1972)
- 4) 金井 久 : 同一集団の下痢症子牛糞便由来大腸菌の各種化学療法剤感受性とバクテロン散投与による治療のころみ. *畜産の研究*, 36 : 1251~1254 (1982)
- 5) 金井 久, 岸 利男, 金岡五男, 斉藤喜代司, 藤原之寿, 五十嵐丈人, 清水 健 : Bicozamycin 投与による子豚白痢の治療と耐性大腸菌の推移. *日獣会誌*, 36 : 524~528 (1983)

表18-1 ビコザマイシンの動物用医療品としての承認事項及び使用上の注意

製剤名：バクテロン散5%、バクテロン散10%
 製造所名：藤沢薬品工業株式会社
 成分含量：バクテロン散5%—100g中にビコザマイシンを5g(力価)含有する。
 バクテロン散10%—100g中にビコザマイシンを10g(力価)含有する。
 用法用量：通常1日1回、体重1kg当たり、ビコザマイシンとして下記の量を強制的に経口投与するか、又は飲水に溶かして若しくは飼料に均一に混じて経口投与する。
 牛(3か月齢を超える牛を除く)：5~10mg(力価)
 豚(5か月齢を超える豚を除く)：5~10mg(力価)
 ただし、重症例には上記量を1日2回又は上記量の倍量まで増量する。
 効能効果：有効菌種 大腸菌、サルモネラ
 適応症 細菌性下痢症
 使用上の注意：本剤投与後、下記の期間は食用に供する目的で出荷等を行わないこと。
 牛：3日
 豚：3日

表18-2 ビコザマイシンの飼料添加物としての指定内容

対象品名称：ビコザマイシン

用途及び用量：

適応— 飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進(ブロイラー及び豚の成長促進並びに大腸菌、サルモネラ等の病原菌の経口感染の抑制)

用量—

対象飼料	添加量
ブロイラー肥育前期用	5~20 g(力価)/トン
ブロイラー肥育後期用	5~20
は乳期子豚育成用	10~40
子豚育成用	5~20

休業期間：ブロイラー：7日

豚：7日

6) Kashiwazaki, M., Namioka, S., Watanabe, H., and Fujiwara, H. : Analytical studies on reproduction of hypersensitivity by hysterectomy-produced colostrum-deprived (HPCD-piglets with special reference to pig

scours. Cornell Vet., 59 : 622~634 (1969)

7) 峯 靖弘, 浅野英夫, 野々山重男, 西田実, 五島嵯智子, 桑原章吾: サルの腸内細菌叢に対するBicyclomycinの影響. Chemotherapy, 23 : 2585~2588 (1975)

- 8) Mine, Y., Nonoyama, S., Nishida, M., Goto, S., Kuwahara, S. : Antigenicity of bicyclomycin and its cross-reactivity with benzylpenicillin. Jap. J. Antibiot., 27:456 ~ 462 (1974)
- 9) Miyoshi, T., Miyairi, N., Aoki, H., Kohsaka, M., Sakai, H., and Imanaka, H. : Bicyclomycin, A new antibiotic I. Taxonomy, isolation and characterization. J. Antibiotics, 25 : 569~575 (1972)
- 10) Nishida, M., Mine, Y., and Matsubara, T. : Bicyclomycin, A new antibiotic III. *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activity. J. Antibiotics, 25:582~593(1972)
- 11) Nishida, M., Mine, Y., and Matsubara, T. : Bicyclomycin, A new antibiotic IV. Absorption, excretion and tissue distribution. J. Antibiotics, 25:594~601(1972)
- 12) Nishida, M., Mine, Nonoyama, S., Kamimura, T., and Fukada, S. : Therapeutic efficacy of bicyclomycin for shigellosis experimentally induced in rhesus monkeys. J. Antibiotics, 27:976~983(1974)
- 13) Oku, T., Nishino, T., and Tanino, T. : A study on antibacterial action of bicyclomycin on *Escherichia coli*. Jap. J. Bacteriol., 34: 191, 52nd meet. Jap. Soc. Bacteriol. Apr/4 ~ 6 (1979)
- 14) Someya, A., Iseki, M., and Tanaka, N. : Binding of bicyclomycin to inner membrane proteins of *Escherichia coli*. J. Antibiot., 31 : 712~718 (1978)
- 15) Someya, A., Iseki, M., and Tanaka, N. : Morphological changes of *Escherichia coli*. induced by bicyclomycin. Antimicrob. Agents Chemother. 16 : 87~91(1979)
- 16) Sugimoto, C., Mitani, K., Nakazawa, M., Sekizaki, T., Terakado, N., and Isayama, Y. : *In vitro* susceptibility *Haemophilus somnus* to 33 antimicrobial agents. Antimicrob., Agents Chemother., 23 : 163~165 (1983)
- 17) Tanaka, N., Iseki, M., Miyoshi, T., and Imanaka, H. : Mechanism of action of bicyclomycin. J. Antibiot., 29 : 155 ~ 168 (1976)
- 18) Tanaka, N., Iseki, M., Miyoshi, T., and Imanaka, H. : A study on action mechanism of bicyclomycin. Jap. J. Antibiot., 31:163 (1976)
- 19) Wang, C. T., and Namioka, S. : Effects of bicyclomycin on piglet diarrhea (*E. coli*). J. chin. Soc. Vet. Sci., 9 : 177~186(1983)
- 20) Watt, B., and Brown, F. V. : The activity of bicyclomycin against anaerobic bacteria of clinical interest. J. Antimicrob. Chemother., 12 : 549~553(1983)

討 論 (座長：橋本和典・家衛試)

質問 (平井輝生・台糖ファイザー) : 1. 「薬剤耐性が伝達されない」ということは、耐性を支配する遺伝子はChromosome上にあるということですか、あるいは非伝達性のPlasmid上にあるのですか?

2. 薬剤耐性の機構は分かっているのでしょうか?

3. 残留試験で検出限界が0.2 $\mu\text{g/ml}$ となっていました、これ以下は測定できないのですか?

答 : 1. 不明です。

2. 不明です。

3. 本品の検定菌は *E. coli* BS-10 (*E. coli* ATCC 27166の変異株) でかるうじて測定できる程度です。抽出倍率によって、もう少し低濃度まで測定可能です。

質問 (佐藤静夫・全農家衛試) : ビコザマイシンはMICからみると、12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ と、かなり通常の薬剤の場合の耐性限界に近い薬剤と思われるが、生体

ではかなり有効であるとの成績を示されている。生体内での本剤の作用機構について、抗菌活性以外に何か生体側の防衛機転との関連する成績があったら教えてほしい。

答：本品は殺菌作用で、細胞壁の合成阻害です。しかし、MICに比べ *in vivo* の効果が優れている点についての作用機作は不明です。

質問（中根淑夫）：牛の下痢症の治療の際は代用乳や全乳を中止してからビコザマイシンを投与しているのか。それとも代用乳や全乳にビコザマイシンを混ぜてやったのか。

答：今回の試験におきましては、代用乳に混合・溶解して投与しました。

質問（村田昌芳・広島大）：牛（？）の臨床的サルモネラ下痢におけるサルモネラの血清型はどういうものがありましたか？

答： *Salmonella typhimurium* です。

（座長：橋本和典）：BCZの動物専用抗生物質、飼料添加剤としての特徴、有用性等について述べられたわけですが、*in vitro* のMICの数値と *in vivo*

における有効性、並びにPlasmidについて若干さらにdataを重ねて載くことを期待します。野外試験をおやりになった群馬の金井先生、何かコメントをお願いします。

答（群馬県・金井 久）：本薬剤は市販常用薬剤に比較して決してMICが優れているとは言えず、私もはじめて本剤の試験依頼を受けたころは半分ちゅうちょした。しかし当時から多剤耐性菌が多く、その対策について模索していたので、とりあえず臨床試験に応用してみたところ、かなり有効であることが明らかとなった。牛、豚の症例に応用したがいずれの例でも効果を認めた。

本薬剤の耐性機構についてはいまだ明らかでなく今後の研究にまっところ大であり、*in vitro* よりも *in vivo* で著効を示す点についても同様である。

私は本薬剤について、① 人畜分離型薬剤である。② Rプラスミドの支配を受けない。③ 多剤耐性菌に有効である。④ 排泄がすみやかである、等の点から獣医畜産領域への導入は意義あるものと思量する。

● 抗菌性物質に関する情報 ●

最近許可された新しい抗生物質 (成分として新規に承認された薬剤の製剤のみを収録)

1.1 セデカマイシン

製造所名 武田薬品工業株式会社 (大阪府)
成分含量 セデカマイシン
用法用量 } 製剤原料
効能効果 }
(再審査期間 昭和66年6月26日まで)

1.2 タケラン 10

製造所名 武田薬品工業株式会社 (大阪府)
成分含量 本剤1kg中, セデカマイシン10g (力価), その他。
用法用量 通常飼料1t当たりセデカマイシンとして下記の量を均一に混ぜて5~10日間経口投与する。
豚: 25~75g (力価)
効能効果 有効菌種 トレポネーマ ハイオディセンテリー
適応症 豚赤痢
(再審査期間 昭和66年6月26日まで)

1.3 タケラン 20

製造所名 武田薬品工業株式会社 (大阪府)
成分含量 本剤1kg中, セデカマイシン20g (力価), その他。
用法用量 } タケラン10と同じ。
効能効果 }
(再審査期間 昭和66年6月26日まで)

1.4 タケラン 50

製造所名 武田薬品工業株式会社 (大阪府)
成分含量 木材1kg中, セデカマイシン50g (力価), その他。
用法用量 } タケラン10と同じ。
効能効果 }
(再審査期間 昭和66年6月26日まで)

2.1 メシリナム (MECILLINAM)

製造所名 レオ ファーマシューティカル プロダクト社 (デンマーク国)
輸入販売業者 武田薬品工業株式会社 (大阪府)
成分含量 メシリナム
用法用量 } 製剤原料
効能効果 }
(再審査期間 昭和66年6月26日まで)

2.2 注射用メタシリン

製造所名 武田薬品工業株式会社 (大阪府)
成分含量 本剤1バイアル中, メシリナム
用法用量 本剤は, 用時日本薬局方注射用蒸留水又は日本薬局方生理食塩液で溶解し, 1当たりメシリナムとして25~100mg (力価) に調整して用いる。
通常1日1回体重1kg当たりメシリナムとして下記の量を筋肉内に注射する。
牛: 2.5~5.0mg (力価)
豚: 2.5~5.0mg (力価)
効能効果 有効菌種
本剤感性 大腸菌, ヘモフィルス
適応症
牛: 細菌性下痢症
豚: 細菌性下痢症, 肺炎
(再審査期間 昭和66年6月26日まで)

3.1.1 アブラランソリブル (APRALAN SOLUBLE POWDER)

製造所名 イーライリリー社 (米国)
イーライリリー社 (英国)
輸入販売業者 日本イーライリリー株式会社 (兵庫県)
成分含量 本剤1g中, 硫酸アブラマイシン400mg (力価), その他。
用法用量 通常1日体重1kg当たりアブラマイシンとして下記の量を飲水に均一に溶かして経口投与する。
豚 (4か月齢を超える豚を除く.): 7.5~12.5mg (力価)
効能効果 有効菌種 大腸菌
適応症 豚: 細菌性下痢症
(再審査期間 昭和66年6月26日まで)

3.1.2 アブラランソリブル「タケダ」

(APRALAN SOLUBLE POWDER)
製造所 イーライリリー社 (米国)
イーライリリー社 (英国)
輸入販売業者 武田薬品工業株式会社 (大阪府)
成分含量 本剤1g中, 硫酸アブラマイシン400mg (力価), その他。
用法用量 通常1日体重1kg当たりアブラマイシンとして下記の量を飲水に均一に溶かして経

口投与する。

豚（4か月齢を超える豚を除く。）:7.5～

12.5mg（力価）

効能効果 有効菌種 大腸菌

適応症 豚：細菌性下痢症

（再審査期間 昭和66年6月26日まで）

3.2.1 アブラランプレミックス（APRALAN 100 PREMIX）

製造所名 イーライリリー社（米国）

イーライリリー社（英国）

輸入販売業者 日本イーライリリー株式会社（兵庫県）

成分含量 本剤1kg中、粗硫酸アブラマイシン100g（力価）、その他。

用法用量 通常飼料1t当たりアブラマイシンとして下記の量を均一に混じて経口投与する。

豚（4か月齢を超える豚を除く。）:100g（力価）

効能効果 有効菌種 大腸菌

適応症 豚：細菌性下痢症

（再審査期間 昭和66年6月26日まで）

3.2.2 アブラランプレミックス「タケダ」（APRALAN 100 PREMIX）

製造所名 イーライリリー社（米国）

イーライリリー社（英国）

輸入販売業者 武田薬品工業株式会社（大阪府）

成分含量 本剤1kg中、粗硫酸アブラマイシン100g（力価）、その他。

用法用量：通常飼料1t当たりアブラマイシンとして下記の量を均一に混じて経口投与する。

豚（4か月齢を超える豚を除く。）:100g（力価）

効能効果 有効菌種 大腸菌

適応症 豚：細菌性下痢症

（再審査期間 昭和66年6月26日まで）

4.1 動物用ジョサマイシン 20

製造所名 コーキン化学株式会社（大阪府）

成分含量 本剤1g中、ジョサマイシン20mg（力価）、その他。

用法用量 通常、飼料1t当たりジョサマイシンとして下記の量を均一に混じて7日間経口投与する。これを7～14日間の休薬期間をはさんでくり返し投与する。

豚：50～100g（力価）

効能効果 有効菌種

マイコプラズマ・ハイオニューモニエ、マイ

コプラズマ・ハイオシノビエ、マイコプラズマ・ハイオリニス

適応症

豚：流行性肺炎

（再審査期間 昭和66年6月26日まで）

4.2 動物用ジョサマイシン 100

製造所名 コーキン化学株式会社（大阪府）

成分含量 本剤1g中、ジョサマイシン100mg（力価）、その他。

用法用量 } 動物用ジョサマイシン20と同じ。

効能効果 }

（再審査期間 昭和66年6月26日まで）

4.3 動物用ジョサマイシン 20

製造所名 山之内製薬株式会社（東京都）

成分含量 } 動物用ジョサマイシン20と同じ。

用法用量 }

効能効果 }（製造所：コーキン化学株式会社）

（再審査期間 昭和66年6月26日まで）

4.4 動物用ジョサマイシン 100

製造所名 山之内製薬株式会社（東京都）

成分含量 } 動物用ジョサマイシン100と同じ。

用法用量 }

効能効果 }（製造所：コーキン化学株式会社）

（再審査期間 昭和66年6月26日まで）

5.1 ナナオマイシン協和

製造所名 協和醸酵工業株式会社（東京都）

成分含量 ナナオマイシンA

用法用量 } 製剤原料

効能効果 }

（再審査期間 昭和66年6月26日まで）

5.2 ナナオマイシン油剤協和

製造所名 協和醸酵工業株式会社（東京都）

成分含量 本剤100ml中、ナナオマイシンA10mg（力価）、その他。

用法用量 牛：通常1回本剤を患部に100cm²当たりナナオマイシンAとして0.05～0.1mg（力価）、（本剤0.5～1.0ml）を刷毛等を用いて塗布する。重症の場合は塗布1週間又は2週間後再塗布する。

効能効果 有効菌種 トリコフィートン・ペルコーザム

適応症 牛：皮膚糸状菌症

（再審査期間 昭和66年6月26日まで）

抗菌性物質に関する用語解説

本号から、抗菌性物質に関する用語の解説欄を設けることとした。これは次のような趣旨に基づいている。

すなわち、この会報や抗菌性物質関係の専門雑誌、書籍などで、しばしば用いられ、研究者にとっては日常語のようになっている用語であっても、初学者や会員の大半を占めている臨床方面等の実務家にとっては、必ずしも十分理解されていないものがある。そして、そのような用語の意味を専門書や辞典類などで調べてみても、ごく簡単な記載しかなかったり、まったく記載されていない場合もあるであろう。

そこで、この会報では、そういった用語について、初学者であっても十分理解できるよう、逐次解説を加えてゆくこととした次第である。今回はとりあえずの試みとして、代表的な2つの用語について以下に解説する。次号以降は、会員から要望の強い用語を逐次とりあげる方針なので、会員は掲載希望用語をはがき等により本会あて連絡いただきたい。

(編集部)

M I C

この用語は最もしばしば用いられるが、英語の minimum inhibitory concentration (最小発育阻止濃度) のそれぞれの単語の頭文字をとった略語である。

M I C とは、試験管内においてある抗菌性物質 (例えばストレプトマイシン) が、ある菌種 (例えばサルモネラ) に対して、その発育を阻止することができる最小の濃度のことをいう。M I C の値は、通常 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (μg は $1/1000\text{mg}$) の単位であらわしているが、ペニシリン G など一部のものは U/ml (U は unit) であらわしている。

M I C の測定方法は、被検抗生物質を溶解して2倍希釈系列 (例えば $100\mu\text{g}/\text{ml}$, $50\mu\text{g}/\text{ml}$, $25\mu\text{g}/\text{ml}$... $0.78\mu\text{g}/\text{ml}$ とした培地に、一定量の被検菌を接種し、一般細菌の場合には、 37°C で18~24時間培養後、各濃度の薬剤加培地における接種菌の発育の有無を調べ、接種菌の発育が完全に阻止された最小の薬剤濃度をもって M I C の値と判定する。

ある菌種に対して、何種類かの抗菌性物質の M I C を測定してみると、薬剤の種類によって、M I C の値に大小が認められることが多い。その値が小さなものほど、その菌に対する抗菌力が強いことを示し、またその反対に、M I C の値が大きなものほど、抗菌力が弱いことを意味する。一方、これを細菌側からみれば、

前者の薬剤に対しては感受性が強いと表現し、後者の薬剤に対しては感受性が低い、と表現する。

また通常、同一菌種に対するある一つの抗菌性物質の M I C の値は、菌株による若干の差はあれ、ほぼ一定の範囲に分布する。ところが同一菌株のなかでも菌株によっては、一般の菌株の M I C の値の範囲をはるかに越える高い薬剤濃度 (著しい例では64倍ないしそれ以上) において、はじめて阻止されるものが認められることがある。これが薬剤耐性菌 (これのことに関しては次号以降に詳しく解説予定) である。

一方、ある一つの薬剤について、異なる菌種に対する M I C を測定すると、菌種間でその値に差が認められる場合が多い。その差が大きな例を2、3あげると次のとおりである。例えば、カナマイシンの M I C は、同じグラム陽性菌のうちでもブドウ球菌に対しては、 $0.2\mu\text{g}/\text{ml}$ であるが、レンサ球菌に対しては $50\mu\text{g}/\text{ml}$ で、前者の256倍の値である。同様のことはペニシリン G の M I C でも認められ、ブドウ球菌に対しては $0.01\text{U}/\text{ml}$ ときわめて小さい値であるのに、大腸菌に対しては $25\sim 50\text{U}/\text{ml}$ である。

以上のようなことから、抗菌性物質の M I C の値は、その薬剤の臨床応用 (生体内効果) の価値を判断するとき、すなわち薬剤の選択の場合に、大きな参考要因となる。さらに実際の治療にあたって、体内濃度は M

ICの値以上になるようにする必要があるといわれ、人の敗血症の場合などは、MICの8倍の生体内濃度とする必要があるとされるなど、MICの値は薬剤の臨床応用との関係が深い。ただし、試験管内におけるMICの値が、必ずしも臨床効果と併行しない場合も

ある（例えば体内で代謝により不活化されやすい薬剤その他）ので注意しなければならない。なおこの点に関する詳細は本会で1984年および1985年に配布した参考飼料「高橋勇著、家畜に対する抗菌性物質の適正利用」を参照されたい。

(高橋 勇)

MBC

この用語は、MICほどには用いられていないが、関連があるのであわせて述べる。

MBCとは minimum bactericidal concentration (最小殺菌濃度)のそれぞれの単語の頭文字をとった略語であり、抗菌性物質が、試験管内において、細菌を殺す濃度のことをいう。

上述のMICの場合には、細菌が薬剤の作用をうけて、増殖を阻止された状態となる濃度をいうのに対して、MBCは以下に説明するとおり、薬剤により菌が殺される濃度のことをいう。

その測定法は、液体培地を用いて、前項のMICの測定法のところで述べたと同様の試験を実施し、まずMICを判定した後に、肉眼的に菌の発育が認められなかった試験管、すなわちMICおよびそれ以上の濃度の薬剤が加わった培地から、その一定量を、薬剤を

加えていない培地へ移す。そしてこれを37℃で1夜おく。もし上記の試験で、MICあるいはそれ以上の濃度の薬剤を加えた培地において、接種菌が単に発育を阻止されているだけで生残していたのであれば、それから薬剤を加えていない培地に移されると、当然の結果として薬剤により発育を阻止されていた菌がふたたび発育してくる。このようにして、どの薬剤濃度まで菌が発育してこないかを測定し、それをMBCと判定するのである。

一般に殺菌的抗菌性物質（ペニシリン系など）はMICとMBCは同一であるが、静菌的抗菌性物質（テトラサイクリン系やマクロライド系など）の場合には、両者の値にはある程度の開きがある。その幅は薬剤や対象菌種のちがいにより若干異なる。

(高橋 勇)

会 務 報 告

1. 昭和60年度定期総会の報告

昭和60年度定期総会は、第99回日本獣医学会開催期間の4月8日午前10時から明治神宮外苑の日本青年館で下記のシンポジウムとともに開催された。

最初に柴田理事長から挨拶があり、同氏が議長になり、議事に入った。事務局から議案が提出され、審議が行われた。

(1) 昭和59年度事業報告

年度内に実施された主要な事業は次のとおりであると報告された。1) 会報第6号の発行・配布, 2) 家畜への抗菌性物質の適正利用に関する資料(7点合本)の配布, 3) 動物由来菌の薬剤耐性関係文献(欧文)のリストの発行・配布, 4) 本年からの新しい企画として、抗菌性物質の家畜感染症への有効性および残留性に関する国内文献、欧文文献リストの発行・配布, 5) 下記の第12回シンポジウムの開催, 6) 家畜における抗菌剤の基礎と応用に関する情報の収集、その他である。

(2) 昭和59年度収支決算報告

別表1のように、決算報告があり、引続き監査報告が行われた。

以上2議案を一括審議の上、承認。

(3) 昭和60年度事業計画

昭和60年度の事業計画は、上期前年度の事業の1)~6)を継承して、さらにこれを充実させてゆくこととしたい旨事務局から説明があり、さらに会の事業面で日本抗生物質学術協会の協力を受けること、これまで事務局でやってきた会報の発行業務が、著しく負担荷重となっているので、外部の出版社へ委託したいとの補足説明が行われた。

(4) 昭和60年度収支予算案

(5) 会費の値上げについて

事務局から、別表2の予算案が提出されたが、これは次の議題(5)の会費値上げを前提としているので一括提案したい旨要望があり、一同諒

承の上、説明に入る。個人会費は、昭和55年に2,000円に値上げした(賛助会費は5,000円のまま据置き)が、以後5年間収入面ではほぼ横ばい状態であるのに対し、支出の方は事業の拡充と諸物価の上昇に伴い、諸経費が増大している。このままでは財政が窮乏し、会の事業運営が困難となることが目に見えている。さらに、上記の事業計画で述べたとおり、会報の発行業務の外部委託による発行費の大幅な増大(前年度より165,000円増)がある、などの理由で、個人会費は3,000円に、賛助会費は1口10,000円(各社2口以上を要望)にそれぞれ値上げしたい旨、予算案とあわせて提案された。

以上(3)~(5)を一括審議の上、これを可決した。

(6) 会則の一部改正について

本会事業発展の実態に合わせるため、会則のうちで、次の点を改正したいと事務局から提案があった。

1) 第2条の目的に、家畜の抗菌剤(抗菌性物質)の基礎面と応用面ならびに応用上の………(以上同文)を加えたい(傍線が追加、改正点。以下同じ)

2) 第3条の事業の項について、次の一部改正と追加を行いたい。すなわち、1号を家畜抗菌剤の基礎的ならびに薬剤耐性菌……(以下同文)と改正したい、2と3号をまとめて2号とする。4と5号をそれぞれ3と4号に繰上げる、5号に新しい事業として、抗菌剤の畜産物への残留に関する文献、情報の収集、を加える。

3) 第8条の役員任期は、これまで2年であったが、実情に即して3年に改めたい。

以上の点について、審議の上、可決し、実施は同日付とした。

なお会則は巻末に全文を掲載した。

(7) 役員改選について

これまでの会則で、役員改選の年にあたるので、改選者の原案が事務局から提出され、別表3の新役員(任期昭和63年3月まで)が選出さ

れた。なお理事は28名中重任24名、新任4名、また監事2名は重任である。理事長、副理事長の再選がその場で行われ、柴田重孝氏が理事長に、春田三佐夫氏が副理事長に、それぞれ重任選出された。

2. 第12回シンポジウムの開催

上記の総会に引続き、同所で約80名の参加の下に、シンポジウムが行われた。

まず特別講演として、吐山豊秋氏（東京農工大）により、「感染症と薬物体内動態」の題名で一時間にわたり講演が行われ、きわめて有意義であった。

引続き、「最近開発された家畜の細菌性呼吸器病および消化器病用抗菌性物質の基礎面と応用面」のテーマのもとで、シンポジウムが行われ、3時間半にわたり、6題の講演があった。この講演の要旨は本号に掲載した。

今回の企画は、はじめての試みであったが、本会の目的である、「抗菌剤の基礎面と応用面に関する技術、知識の普及」という主旨にそい、時宜をえたものとして、有意義であった。今後もつぎつぎと新薬が開発されてある数に達したならば、一括して同様のシンポジウムを開催してゆきたい（内容要旨は本号に集録）。

3. 家畜の抗菌剤および耐性菌関係資料の会員への配布

本年度の会員への配布資料として①家畜由来菌の薬剤耐性菌関係文献リスト、②抗菌性物質の家畜への有効性と残留性に関する国内文献および欧文文献リストを本号と同時に会員に配布する。なお、抗菌性物質に関する参考資料は都合により今回は割愛した。

4. 会報の編集および発行業務について

会報の編集、発行業務は、これまですべて事務局で行ってきた。しかし、専任職員もおらず、事務負担が荷重となってきたので、本号から編集委員会を設け、さらに印刷上の修辭、レイアウト、校正業務などを、前述のように外部の専門出版社に委託することとした（巻末の奥付参照）。

本号は、昨年秋に発行を予定していたが、原稿が出揃うのがおそくなったことと、以上のような事情で、編集委員の委嘱、編集方針の協議、各著者の原稿の校閲と訂正依頼などかなりの日数を要した。また従来の会報の約2倍半の大冊となった関係で印刷にも日数がかかったことなどの関係で、ついに発行が3月まで持ち越しとなったことをお詫びしたい。

会員へのお願い

1. 会員の拡充についてご協力をお願い

昨年もお願したところであるが、本会の会員の内訳は、これまでのところ、家畜衛生や公衆衛生関係官公庁や製薬、飼料会社の勤務獣医師が大半であり、臨床関係者はあまり多くはない。

しかし、この5、6年本会の目的と運営方針が、抗菌性物質の適正利用の面に重点をおくようになったことから、牛、豚、鶏の臨床面や、小動物の臨床面にたずさわっている獣医師にも、入会をお願いして、抗菌性物質に関して、正しい認識をもち、適正な利用をされるように情報を提供することが会の使命として重要であると考えるし、これとともに、実際応用の面で生じている種々の問題点を提起していただくことが、今後の会の運営に大切であろうと思われる。会員は周囲の方々に入会を呼びかけていただいて、

会の活動をより活発なものとして行きたい。

2. 家畜由来菌の薬剤感受性や耐性菌、家畜への抗菌剤の応用等関連事項の情報収集についてご協力をお願い

本会はこの数年来家畜への抗菌剤の応用面の問題を積極的に会の事業にとり入れていくこととしてきたが、会の情報収集能力には限度があるので、関係者の方々の一そうのご協力をお願いしたい。

また会員が上記の件に関し研究発表や総説等を発表されたときには、その別刷あるいはコピーを本会あてにお送りいただきたい。また、会員の周囲の方で本件に関して、発表された場合や関係文献等で目にふれた適当なものがあれば、ご一報いただきたい。これらを機会をみて会員に紹介してゆきたいと考える。

(別表1)

昭和59年度収支決算書

収入の部

科 目	予算額	決算額	比 較		備 考
			増	減	
個人会費	480,000	427,000		53,000	2,000×215人+1,000 22社, 54口分
賛助会費	280,000	270,000		10,000	
繰越金	149,131	149,131	0	0	
雑収入	60,000	141,451	81,451		シンポジウム参加費, 預金利息等
合 計	969,131	987,582	81,451		

支出の部

科 目	予算額	決算額	比 較		備 考
			増	減	
事務費	150,000	145,532		4,468	小, 大封筒印刷代ほか 会費督促(2回)ほか 事務員交通費ほか
事務手当	70,000	59,900		10,100	
印刷費	20,000	42,740	22,740		
通信費	20,000	17,680		2,320	
消耗品費	20,000	4,352		15,648	
交通費	10,000	17,160	7,160		
雑費	10,000	3,700		6,300	
会議費	70,000	48,573		21,427	2回分
総会費	10,000	4,244		5,756	
役員会議費	40,000	34,100		5,900	
専門部会会議費	20,000	10,229		9,771	
事業費	720,000	757,840	37,840		資料印刷代(3点)送料 講師謝礼, 抄録印刷, アルバイト代 会報6号印刷代, 5号別刷代
資料配布費	220,000	275,450	55,450		
講演会費	120,000	133,590	13,590		
会報発行費	320,000	318,700		1,300	
資料収集費	30,000	30,100	100		
その他の事業費	30,000	0		30,000	
雑 費	10,000	0		10,000	
予備費	19,131	0		19,131	
(小) 合 計	969,131	951,945		17,186	
次年度へ繰越		35,637			
合 計		987,582			

繰越金(35,637)内訳 { 郵便振替 0 銀行預金 10,394
郵便貯金 3,486 現 金 21,757

監査の結果以上のとおり相違ありません。

昭和60年3月29日

監事 大 熊 俊 一 (印)

黒 川 和 雄 (印)

(別表2)

昭和60年度収支予算書(案)

収入の部

科 目	昭和60年度予算額	昭和59年度予算額	比 較		備 考
			増	減	
個人会費	600,000	480,000	120,000		3,000円×200名分 10,000円×45口分
賛助会費	450,000	280,000	170,000		
繰越金	35,637	149,131		113,494	
雑収入	100,000	60,000	40,000		
合 計	1,185,637	969,131	216,506		

支出の部

科 目	昭和60年度予算額	昭和59年度予算額	比 較		備 考
			増	減	
事務費	165,000	150,000	15,000		会費納入通知等
事務手当	80,000	70,000	10,000		
印刷費	25,000	20,000	5,000		
通信費	20,000	20,000		5,000	
消耗品費	15,000	20,000			
交通費	15,000	10,000	5,000		
雑費	10,000	10,000			
会議費	70,000	70,000			
総会費	10,000	10,000			
役員会議費	40,000	40,000			
専門部会会議費	20,000	20,000			
事業費	915,000	720,000	195,000		印刷代180,000, 送料60,000 印刷代, 編集代(40P)375,000 送料60,000, 6号別刷50,000
資料配布費	240,000	220,000	20,000		
講演会費	120,000	120,000			
会報発行費	485,000	320,000	165,000		
資料収集費	50,000	30,000	20,000		
その他の事業費	20,000	30,000		10,000	
雑 費	10,000	10,000			
予備費	25,637	19,131	6,506		
合 計	1,185,637	969,131	216,506		

(別表3)

昭和60年4月改選による

家畜抗菌剤研究会役員名簿 (順不同, 敬称略)

	(顧問)	小野浩臣 (日獣畜大)
二宮幾代治		※桜井健一 (埼玉県大宮家保)
坂崎利一 (予研)		※難波江 (厚生省)
	(理事長)	※窪田三郎 (日獣畜大)
柴田重孝 (麻布大・畜産物安全研)		杉浦邦紀 (麻布大)
	(副理事長)	畦地速見 (動薬協)
春田三佐夫 (日大)		緒形宗雄 (国際協力事業団)
	(理事)	吐山豊秋 (東京農工大)
高橋勇 (事務局・日獣畜大)		橋本和典 (農水省家衛試)
上田雄幹 (公衆衛生院)		※柏崎守 (農水省家衛試)
清水健 (全農家衛研)		中根淑夫 (全農家衛研)
今泉清 (予研)		八木沢守正 (抗生物質学協)
佐藤静夫 (全農家衛研)		加藤正浩 (第一製薬)
鈴木昭 (国立衛試)		斉藤敏純 (協和醸酵)
原茂 (全酪)		山崎俊幸 (武田薬品)
米沢昭一 (動薬検)		(以上28名)
光岡知足 (東大)		(監事)
五十嵐幸男 (埼玉県獣医師会)		大熊俊一 (埼玉短大)
井上勇 (日大)		黒川和雄 (日獣大)

(備考) 任期3年(昭和63年3月まで) ※印は新任。他は重任, 所属は昭和60年4月現在

賛助会員名簿 (順不同)

(製薬関係)	コーキン化学株式会社
武田薬品工業株式会社	日本動物薬事協会
第一製薬株式会社	山之内製薬株式会社
協和発酵株式会社	藤沢薬品工業株式会社
台糖フアイザー株式会社	日本化薬株式会社
デンカ製薬株式会社	住友製薬株式会社
三共株式会社	日本抗生物質学術協議会
明治製薬株式会社	(飼料関係)
東洋醸造株式会社	武田科学飼料株式会社
田辺製薬株式会社	全農飼料畜産中央研究所
科薬抗生物質研究所	全農家畜衛生研究所
塩野義製薬株式会社	旭化成株式会社
昭和薬品化工株式会社	科学飼料研究所
大日本製薬株式会社	(以上26団体)
アップジョンファーマーシカールリミテッド	

家畜抗菌剤研究会会則

第1章 総 則

(名 称)

第 1 条 本会は「家畜抗菌剤研究会」と称する。

(目 的)

第 2 条 本会は家畜の抗菌剤（抗菌性物質）の基礎面と応用面並びに薬剤耐性菌（以下耐性菌と略称）に関する研究調査，知識および技術の普及を行い，家畜衛生ならびに公衆衛生上の問題点を検討し，もって薬剤使用の適正化をはかり，畜産振興に寄与することを目的とする。

(事 業)

第 3 条 本会は前条の目的を達成するため次号の事業を行う。

1. 家畜抗菌剤の基礎的並びに応用上の問題点に関する検討および文献，情報の収集。
2. 家畜・家禽等の耐性菌の実態調査ならびに耐性菌出現機序およびその防止策の検討。
3. 細菌の薬剤感受性および耐性菌に関する文献，情報および菌株の収集。
4. 細菌の薬剤感受性および耐性菌に関する検査技術基準の作成。
5. 抗菌剤の畜産物への残留に関する文献，情報の収集。
6. 関連学会および専門家との交流。
7. 上記各号における事業の成果については講演会，研究発表会の開催および参考資料の配布等を行い，その知識技術の普及をはかる。
8. その他本会の目的を達成するために必要な事業。

第2章 会 員

(会 員)

第 4 条 本会会員は次の者で構成する。

1. 個人会員

家畜衛生，臨床，公衆衛生，畜産，飼料および動物用医薬品等に関する技術者その他本会の趣旨に賛同する者。

2. 賛助会員

法人もしくは団体であって，本会の趣旨に賛同する者。

(入 会)

第 5 条 本会に入会しようとする者は入会申込書によって申し込むものとする。

(会 費)

第 6 条 個人会員および賛助会員は総会で定められた個人会費あるいは賛助会費を納入しなければならない。

(会員の資格の喪失)

第 7 条 会員は次の事項に該当するときは会員の資格を失うものとする。

1. 会員の意志による退会。
2. 会員の死亡または解散。
3. 会費未納の場合。
4. 理事会が会員として不相当と認めた場合。

第 3 章 役 員

(役 員)

第 8 条 本会に次の役員をおく。

理事長	1名
副理事長	1名
理 事	30名以内
監 事	2名

任期は3年とし、重任を妨げない。

なお、若干名の顧問をおくことができる。

(役員を選出)

第 9 条 役員を選任は次の各号による。

1. 理事長、副理事長は理事の互選により決定する。
2. 理事、監事は会員の中から選出する。

(役員の仕事)

第 10 条 役員の仕事は次の各号による。

1. 理事長は本会を代表し、会務を統括する。
2. 副理事長は理事長を補佐し、事故あるときはその職務を代行する。
3. 理事は理事会を組織して会務を審議する。
4. 監事は本会の会計監査にあたる。

第 4 章 会の運営

(総 会)

第 11 条 総会は通常総会および臨時総会とする。

1. 通常総会は年1回開催し、次の事項について議決する。
 - ア. 事業計画および収支予算の決定。
 - イ. 事業報告および収支決算の承認。
 - ウ. 会費および賛助会費等の経費の決定。
 - エ. 会則の変更。
 - オ. 理事および監事の選出。

2. 臨時総会は理事会が特に必要と認めたときに開催する。
3. 総会の議決は出席者の過半数できめる。

(組 織)

第 12 条 本会に理事会，専門部会，事務局をおく。

1. (理事会)

理事会は理事長が招集し，本会の目的達成のために必要な運営方針の決定，事業計画の立案およびその実施にあたる。

2. (専門部会)

専門部会は理事会が委嘱する研究者およびこれに準ずる者若干名で構成し，専門事項に関し，理事会に意見を具申し，理事会の指示にもとづき，調査研究をおこなう。

3. (事務局)

事務局は理事会の指定する場所におき，理事会の指示にもとづき本会の庶務を担当する。

第 5 章 経 理

(経 費)

第 13 条 本会の経費は会費，賛助会費，補助金およびその他の収入をもってあてる。

(会計年度)

第 14 条 本会の会計年度は毎年 4 月 1 日に始まり翌年 3 月 31 日をもって終わるものとする。

附 則

(附 則)

本会則は昭和 60 年 4 月 8 日より実施する。

会報第6号および文献リストの一部訂正とお詫び

前回(1985年3月)発行の会報第6号および文献リストの一部に誤りがありましたので、下記のとおり訂正の上、お詫び致します。

<会報第6号>

(ページ)	(欄)	(行)	(誤)	(正)
14		↓ 7	Faculty of <u>B</u> iological.....	Faculty of <u>A</u> ppplied Biological...
15	左	↓ 17	<i>M. syoviae</i>	<i>M. synoviae</i>
17	右	↑ 10	<u>処</u> 代数	<u>継</u> 代数
17	左	↑ 4	マイクロタ <u>ニ</u> ター法	マイクロタ <u>イ</u> ター法
18	右	↓ 5	<u>invit</u> oro	<u>in vitro</u>

<抗菌性物質の家畜感染症への有効性および残留性に関する国内文献リストならびに
欧文文献リスト>

1. 国内文献

(ページ)	(欄)	(行)	(誤)	(正)
No 2	→ 4	↓ 2	<i>M. sy<u>h</u>oviae</i>	<i>M. synoviae</i>
"	→ 4	↓ 1	<i>S. <u>A</u>ureus</i>	<i>S. aureus</i>
No 5	→ 4	↓ 1	Ureaplasma <u>_</u>	Ureaplasma <u>_</u>
No 7	→ 4	↓ 3	<i>M. hy<u>o</u>neumoniae</i>	<i>M. hyopneumoniae</i>
"	→ 4	↓ 7	<i>Mycoplasma hyor<u>i</u>nis</i>	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>
No 8	→ 4	↓ 8	<i>Staphylococcus ep<u>i</u>didermis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>

2. 欧文文献

Efficacy の項No 2, No 3 → Residures の項へ
Residures の項No 2, No 3 → Efficacy の項へ

家畜抗菌剤研究会報 第7号

昭和61年3月15日発行

発行所 家畜抗菌剤研究会

(〒180)東京都武蔵野市境南町1-7-1

日本獣医畜産大学獣医微生物学教室内

電話(0422)31-4151

振替 東京4-145535

発行者 柴田重孝

編集 佐藤 静夫(全農家衛研) 橋本 和典(農水省家衛試)

委員 井上 勇(日大) 柏崎 守(農水省家衛試)

山本 孝史(東大) 高橋 勇(日獣畜大)

製作 株式会社 近代出版

東京都渋谷区渋谷1-10-1

電話(03)499-5191

