ウナギのプリストホラ症に関する研究—II.

フマジリンの投薬方法と効果について

加納照正*・岡内哲夫*・福井晴朗*

(昭和 57 年 1 月 25 日受理)

Studies on *Pleistophora* Infection in Eel, *Anguilla japonica*—II. Preliminary Tests for Application of Fumagillin

Terumasa KANO*, Tetsuo OKAUCHI* and Haruo FUKUI*

*Takeda Chemical Industries Ltd., Research & Development Dep.,
Animal Health Products Div., Osaka, Japan

(Received January 25, 1982)

In the present study, we investigated the dosage and treatment period of fumagillin for the practical control of *Pleistophora* infection in eel.

We administered fumagillin to orally infected eels at 1.8 to 64.0 mg/kg B.W./day in feed for 5 to 90 days. The administration was started immediately after inoculation. The rate of infection during the medication was controlled within the range of 0-15% when administered at 5 mg/kg B.W./day for 60 days, 7.2 to 14.4 mg/kg B.W./day for 30 days or 50 mg/kg B.W./day for 20 days. Intermittent administration for a total of 20 days (5 days on, 5 days off) at 50 mg/kg B.W./day was also effective. However, when the administration was started from 6 days or more post inoculation, the effect of fumagillin was insufficient. Although fumagillin could inhibit the further development of lesions when administered to symptomatic fish, the development of the disease occurred again about one month after ceasing drug administration.

The disease spread to healthy fish when raised with diseased eels in the same aquarium and fumagillin was also found to be useful for prevention of the contagion.

Fumagillin had a significant effect on preventing the development of the parasite in the fish which had been held under low temperatures such as 13-14°C over 30 days after inoculation, if the drug was administered before the parasite began to develop by temperature elevation.

We discussed whether fumagillin was useful for the practical control of the microsporidiosis in eel culture.

緒 言

前報(加納ら, 1982)においてはウナギに *pleistophora anguillarum* 胞子を経口投与する方法, あるいはその胞子液に試験魚を浸漬する方法によりべこ病を実験的に作出することができること, また, それら感染魚に対してフマジリンを経口または薬浴で投薬することにより感染を予防できることを報告した。

今回, さらに実験的感染魚を用いてべこ病の予防, 治療に対するフマジリンの実用的な経口投薬法について検

討した。すなわち用法, 用量の検討と, 実際の養鰻池ではすでに発症した場面での投薬も十分考えられるので発症魚に対する治療効果, あるいは同居感染における予防効果, さらにシラス池入れ前の低水温時に感染している場合を想定して低水温下での感染魚に対する予防効果をみるため本実験を行った。

材料と方法

感染に用いた胞子の調整, 供試魚, 供試薬剤ならびに感染方法は前報の通りである。

実験 1 有効投薬量: 配合飼料 1g 当り 5.7×10^7 個の

* 武田薬品工業株式会社畜産研究開発部

胞子を含む飼料を3日間与えた経口感染魚(平均体重0.5 g)に対してフマジリン 3.2, 6.3, 32.0, 64.0 mg 力価/kg 魚体重/日(以下 mg と略)を感染翌日より30日間混餌投薬してその効果をしらべた。

供試尾数は各濃度40尾ずつとし、水温26~27°の流水で飼育した。

実験2 投薬開始時期の影響: (1) 配合飼料1g当り 9.4×10^7 個の胞子を含む飼料を3日間与えた経口感染魚(平均体重0.25 g)に対して感染1, 6, 11, 16, 21, 26日目からフマジリン64 mgの経口投薬を開始して5日間続け、その後は無投薬のままで感染30日後の感染率を求め最も適当な投薬開始時期を検討した。供試尾数は各区40尾で水温23.5~27.0°の流水で飼育した。

(2) 1.2×10^8 /mlの胞子懸濁液に24時間浸漬したウナギ(平均体重0.4 g)に対して感染後2, 7, 12日からフマジリン61 mgの経口投薬を開始して5日間続け、その後は無投薬のままで感染30日後の感染率を求めた。供試尾数は各区30尾とした水温22~24°の流水で飼育した。

実験3 投薬量と投薬期間の関係: (1) 配合飼料1g当り 5.5×10^7 個の胞子を含む飼料を2日間与えた経口感染魚(平均体重0.2 g)に対してフマジリン5または50 mgを感染翌日から10, 20または30日間混餌投薬し、感染30, 60日後の感染率を求め投薬量と投薬期間の関係についてしらべた。供試尾数は各区40尾で水温24~28°の流水で飼育した。

(2) 配合飼料1g当り 2.5×10^7 個の胞子を含む飼料を2日間与えた経口感染魚(平均体重0.34 g)に対してフマジリン1.8, 3.6, 7.2, 14.4 mgを感染翌日から30~90日間混餌投薬し、投薬終了時と終了30, 60日後の感染率ならびに発症率を求め、投薬終了後長期にわたり観察を継続した。供試尾数は各区40尾で水温24~29°の流水で飼育した。

(3) 配合飼料1g当り 7.0×10^7 個の胞子を含む飼料を2日間与えた経口感染魚(平均体重0.25 g)に対してフマジリン5.0 mgを感染後1, 6または11日から60日間連続投与するか、あるいは50 mgを感染後1, 6日から5日毎に投薬と休薬をそれぞれ4回繰返して混餌投薬し、感染60, 120日後の感染率、発症率を求めた。供試尾数は各区50尾で水温25~26°の循環水槽で飼育した。

実験4 同居(接触)感染に対する予防効果: 経口感染して1ヶ月経過した外観的に白斑病変の認められる、いわゆるべこ病発症魚(平均体重0.43 g)10尾と無感染

健康魚(平均体重0.27 g)40尾を水温24~26°の同一循環水槽で飼育し、飼育期間中フマジリン7.2 mgを配合飼料に混合して連続投与し、同居30, 60日後の感染率、発症率を無投薬区と比較した。

実験5 べこ病発症魚に対する治療効果: 経口感染1ヶ月後のべこ病発症魚(平均体重0.28 g)40尾にフマジリン5.0 mgを配合飼料に混合し30日間連続投与し、投薬終了時および一部の個体については投薬終了時からさらに30日後に発症率ならびに筋肉内胞子数を無投薬区と比較した。筋肉内胞子数の測定は内臓を除いた魚体に2倍重量の水を加え磨砕した後、ガーゼろ過、遠沈を行い沈渣(胞子)を再び一定量の水に浮遊させ、血球計算盤により筋肉1g当りの胞子数(形態的に成熟胞子とみなしたもののみ)を計測した。飼育は水温30~31°の循環水槽で行った。

実験6 低水温下感染魚に対する予防効果: 平均体重0.5 gのウナギ(各区120尾)に配合飼料1g当り 4.1×10^7 個の胞子を含む飼料を水温13~14°の低水温下で2日間投与してそれぞれ10, 20, 30, 60, 90日間そのまま低水温下で飼育した後3日間かけて水温を26~27°に昇温させ、それぞれにつき40尾ずつ3群に分けた。昇温10日後より何れも1群は無投薬対照区、他の2群はフマジリン投薬区とし5 mgを30日間あるいは100 mgを5日間配合飼料に混合して投薬した。飼育は循環水槽で行い投薬開始から30, 60日後に発症率を求めた。

結 果

実験1 結果をTable 1に示した。感染30日後の無投薬区の感染率92.3%に対して、投薬量が3.2, 6.3, 32.0, 64.0 mgであった投薬区の感染率はそれぞれ、48.6, 6.7, 10.3, 2.5%で投薬量3.2 mgと6.3 mgの間に差が認められた。なお、無投薬区の感染魚はほとんどが発症魚であったが、投薬区では肉眼的に白斑病変を認めるものは少なかった。

実験2 (1) 結果をTable 2に示した。経口感染後フマジリンの投薬開始時期をずらして5日間投薬した結果、感染30日後の無投薬区の感染率が95.0%に対して、投薬区では75.7~100%の値を示し何れの投薬開始区においても高い感染率を示した。しかし、投薬が早期に行われた区ほど白斑病変を有する発症魚の割合は低かった。

(2) 結果をTable 3に示した。浸漬感染後フマジリンの投薬開始時期をずらして5日間投薬した結果、感染30日後の無投薬区の感染率が94.7%であったのに対し

Table 1. Relationship between fumagillin dosage and its activity against *Pleistophora*

Fumagillin dosage (mg/kg B.W./day)	No. of fish		Rate of Infection (%) (30 days after inoculation)
	examined	infected	
3.2	35	17	48.6
6.3	30	2	6.7
32.0	39	4	10.3
64.0	40	1	2.5
Control	39	36	92.3

Inoculation: 5.7×10^7 spores/g diet for 3 days.

Table 2. Influence of the beginning time of fumagillin treatment on the rate of *Pleistophora* infection in oral inoculation

Treatment days after inoculation	No. of fish		Rate of Infection (%) (30 days after inoculation)
	examined	infected	
1-5	35	30 (2)*	87.5
6-10	37	28 (7)	75.7
11-15	38	36 (6)	94.7
16-20	40	40 (16)	100.0
21-25	34	34 (12)	100.0
26-30	40	39 (22)	97.5
Control	40	38 (22)	95.0

* Figures in parenthesis: No. of heavily infected fish with external lesions.
Inoculation: 9.8×10^7 spores/g diet for 3 days.
Fumagillin dosage: 64 mg/kg B.W./day.

て、感染 2, 7, 12 日後から投薬したそれぞれの感染率は 26.3, 26.0, 71.4% であり、経口感染魚と同様に投薬が早期に行われたものの感染率が低かった。

実験 3 結果を Table 4 に示した。感染 30 日後の無投薬区の感染率が 95.1%、発症率は 78.0% であったのに対してフマジリン 5 mg を感染翌日から 10, 20, 30 日間与えた区の発症率はそれぞれ、17.5, 0, 0% と無投薬区とは何れも大きな差がみられた。50 mg 投薬の場合も投薬期間が長いほど感染率、発症率とも低かった。感染 60 日後の観察では感染率、発症率とも何れの投薬期間においても 30 日後の観察結果より高かったが、投薬期間が長いほど比較的低い傾向は 30 日後の観察時と変わらなかった。

Table 3. Influence of the beginning time of fumagillin treatment on the rate of *Pleistophora* infection in immersed inoculation

Treatment days after inoculation	No. of fish		Rate of Infection (%) (30 days after inoculation)
	examined	infected	
2-6	19	5 (0)*	26.3
7-11	23	6 (0)	26.0
12-16	21	15 (1)	71.4
Control	19	18 (3)	94.7

* Figures in parenthesis: No. of heavily infected fish with external lesions.

Inoculation: Exposed to 1.2×10^6 spores/ml suspension for 24 hrs.

Fumagillin dosage: 61 mg/kg B.W./day.

(2) 結果を Table 5 に示した。同一投薬量においては投薬期間が 30 日より 60 日の方が投薬終了時の感染率は低かった。また、投薬期間が 30 日間短い場合、投薬量の多い方が何れも感染率は低かった。投薬終了 30 日後の感染率は投薬終了時とほとんど変わらなかったが、投薬終了 60 日後の感染率は 30 日後のそれより高くなっていた。しかし、この時点においても投薬量が多かったものの感染率、発症率は低かった。

(3) 結果を Table 6 に示した。フマジリン 5 mg 投薬で投薬期間を 60 日間にしても、投薬開始時間が遅れるほど感染率は高くなった。また、50 mg を 5 日間隔で 4 回繰返した間欠投与法においても投薬開始は早い方が感染率は低かった。感染 120 日後の発症率でみた場合、無投薬区が 50% であったのに対して、5 mg 投薬区のそれは投薬開始が感染翌日、6 日目、11 日目から行われた区ではそれぞれ、0, 5.0, 25.8% であり、50 mg 投薬区のそれは投薬開始が感染翌日、6 日目それぞれ、11.4, 41.3% と前者の投薬区がすぐれていた。

実験 4 結果を Table 7 に示した。同居感染 30 日後の観察では感染魚は全く認められなかったが、60 日後の観察では同居させた健康魚の 75% にわずかではあるが、シストが顕微鏡観察により認められた。シストの多くは肛門前部の腹部軀幹筋に形成されたが、まれには腹部以外の軀幹筋にシストを認める個体もあった。一方、フマジリン 7.2 mg を同居開始時から試験終了時までの 60 日間連続投与したところ、健康魚への感染は全く認められなかった。

実験 5 結果を Table 8 に示した。体表に白斑病変

Table 4. Influence of the treatment period of fumagillin on the rate of *Pleistophora* infection

Dosage (mg/kg B.W./day)	Treatment days after inoculation	Rate of Infection (%)	
		Days after inoculation	
		30	60
5	1-10	90.0 (17.5)* [40]**	97.5 (50.0) [40]
	1-20	48.6 (0) [37]	75.0 (41.7) [36]
	1-30	15.4 (0) [39]	46.2 (10.3) [39]
50	1-10	44.4 (0) [36]	75.0 (36.1) [36]
	1-20	2.6 (0) [39]	20.5 (0) [39]
	1-30	0 (0) [40]	10.5 (0) [38]
Control		95.1 (78.0) [41]	97.5 (82.5) [40]

* Percentage of heavily infected fish with external lesions.

** No. of fish examined.

Inoculation: 5.5×10^7 spores/g diet for 2 days.

Table 5. Influence of fumagillin dosage and the treatment period on the rate of *Pleisto-phora* infection

Dosage (mg/kg B.W./day)	Treatment days after inoculation	Rate of Infection (%)		
		Days after final administration		
		0	30	60
1.8	1-90	52.0 (20.0)* [25]**	—***	—
3.6	1-30	34.3 (8.6) [35]	33.3 (13.3) [30]	35.7 (25.0) [28]
	1-60	22.6 (0) [31]	7.7 (0) [26]	—
7.2	1-30	14.7 (0) [34]	14.3 (0) [28]	30.8 (11.5) [26]
	1-60	15.2 (0) [33]	10.3 (10.3) [29]	—
14.4	1-30	5.1 (2.6) [39]	5.4 (5.4) [37]	11.4 (8.6) [35]
Control		94.4 (74.4) [39]	100.0 (63.6) [37]	100.0 (78.6) [28]

* Percentage of heavily infected fish with external lesions.

** No. of fish examined.

*** Not examined.

Inoculation: 2.5×10^7 spores/g diet for 2 days.

Table 6. Influence of fumagillin dosage and the treatment period on the rate of *Pleisto-phora* infection

Dosage (mg/kg B.W./day)	Treatment days after inoculation	Rate of Infection (%)	
		Days after inoculation	
		60	120
5.0	1-60	0 (0)* [44]**	0 (0) [39]
	6-65	0 (0) [47]	25.0 (5.0) [40]
	11-70	19.4 (0) [36]	64.5 (25.8) [31]
50.0	1- 5, 11-15	0 (0) [48]	11.4 (11.4) [44]
	21-25, 31-35		
	6-10, 16-20	62.4 (6.0) [50]	71.7 (41.3) [46]
	26-30, 36-40		
Control		100.0 (62.5) [48]	90.0 (50.0) [40]

* Percentage of heavily infected fish with external lesions.

** No. of fish examined.

Inoculation: 7.0×10^7 spores/g diet for 2 days.

Table 7. Effect of fumagillin on contagion of *Pleistophora*

Group	Rate of Infection (%)		
	Days after contact		
	0	30	60
Control	0 (0)** [40]***	0 (0) [40]	75.0 (7.5) [40]
Treated*	0 (0) [40]	0 (0) [40]	0 (0) [40]

* Fumagillin dosage: 7.2 mg/kg B.W./day for 60 days.

** Percentage of heavily infected fish with external lesions.

*** No. of fish examined.

Table 8. Therapeutic effect of fumagillin on *Pleistophora* infection

Group	Days	Av. body wt.	Rate of fish with external lesions	No. of spore in muscle ($\times 10^7$ /g)	
				Fish with external lesions	Fish without external lesions
Control	0	0.28	100.0 [40]***	—****	—
	30	0.98	69.4 [36]	3.98 $\pm$ 1.70 [5]	0.28 $\pm$ 0.37 [5]
	60**	1.49	93.8 [16]	8.71 $\pm$ 10.48 [5]	0.46 $\pm$ 0.32 [5]
Treated*	0	0.28	100.0 [40]	—	—
	30	1.12	0 [34]	—	0.13 $\pm$ 0.11 [10]
	60	1.95	35.7 [14]	3.99 $\pm$ 3.88 [5]	0.10 $\pm$ 0.08 [5]

* Fumagillin dosage: 5.0 mg/kg B.W./day for 30 days.

** 30 days after the last administration.

*** No. of fish examined.

**** Not examined.

Table 9. Effect of fumagillin on *Pleistophora* infection of eel inoculated in the condition of low temperature

Fumagillin administration*	Duration of low temperature condition** (Days after inoculation)	Rate of fish with external lesions (%)	
		Days after raising temperature	
		40	70
Untreated	0	75.0 [40]***	51.4 [37]
	10	28.1 [32]	25.0 [32]
	20	30.8 [39]	21.6 [37]
	30	36.4 [33]	29.0 [31]
	60	2.9 [34]	9.4 [32]
	90	5.7 [35]	12.1 [33]
5 mg/kg B.W./day for 30 days	0	0 [37]	0 [36]
	10	0 [33]	3.2 [31]
	20	0 [39]	5.4 [37]
	30	0 [39]	2.6 [39]
	60	0 [37]	6.3 [32]
	90	0 [36]	0 [35]
100 mg/kg B.W./day for 5 days	0	0 [33]	0 [31]
	10	0 [33]	6.1 [33]
	20	12.8 [39]	10.8 [37]
	30	2.5 [40]	20.0 [40]
	60	2.9 [34]	9.4 [32]
	90	2.9 [35]	2.9 [35]

* Started from the 10th day after setting water temperature at 26–27°C.

** Water temperature: 13–14°C.

*** No. of fish examined.

Inoculation: 4.1×10^7 /g diet for 2 days.

を有する発症魚にフマジリン 5.0 mg を 30 日間連続投与したところ、白斑病変は消失し発症魚として確認できる個体は 1 尾もいなくなった。一方、無投薬区においても試験開始 30 日後には一部の個体は自然治癒による白斑病変の消失を認めたが、なお発症魚は 69.4% の比率を占めていた。これら発症魚の筋肉 1 g 当りの孢子数をしらべた結果、平均 3.98×10^7 個で投薬無発症魚の 0.13×10^7 個に比較すると約 30 倍の値を示した。無投薬無発症魚の孢子数は平均 0.28×10^7 個で投薬無発症魚の約 2 倍の値を示した。しかしながら、投薬を終了して 30 日後（試験開始 60 日）に再び発症率と筋肉内孢子数をしらべた結果、投薬区の 35.7% の個体に発症を認め、また、無投薬区でも発症魚の割合が 93.8% と増加していた。投薬区の発症魚の筋肉内孢子数は $3.99 \times 10^7/g$ と増加していたが、無発症魚は $0.1 \times 10^7/g$ と投薬終了時と変わらなかった。これに対し、無投薬区では発症魚で $8.71 \times 10^7/g$ 、無発症魚で $0.46 \times 10^7/g$ と筋肉内孢子数はともに増加していた。

実験 6 結果を Table 9 に示した。水温 $13 \sim 14^\circ$ で孢子を経口感染させ、翌日より徐々に水温を上昇させ 3 日後から $26 \sim 27^\circ$ で飼育した無投薬区の昇温 40 日後の発症率は 75.0% と高かったのに対し、感染後水温 $13 \sim 14^\circ$ の低水温下で 10, 20, 30 日間飼育した無投薬区の昇温 40 日後の発症率はそれぞれ、28.1, 30.8, 36.4% さらに低水温で 60 日間、あるいは 90 日間飼育した無投薬区の同じく 40 日後の発症率はそれぞれ、2.9, 5.7% と孢子投与後の低水温飼育期間が長くなるに従って水温上昇後の発症率は低下した。また、昇温 70 日後に再び観察を行った結果、感染後 0, 10, 20, 30 日間低水温下で飼育した区ではそれぞれ、51.4, 25.0, 21.6, 29.0% と発症率は減少したが、低水温下で 60, 90 日間飼育した区では 9.4, 12.1% と 40 日後の観察結果よりもわずかに上昇していた。

このように低水温下で感染させ、そのまま低水温で 0~90 日間飼育したウナギに水温上昇 10 日後からフマジリン 5 mg の 30 日間投与、あるいは 100 mg の 5 日間投与を行った結果、投薬区の発症率はいずれも無投薬区よりも低い値を示し、特に 5 mg, 30 日間投与でその効果が顕著であった。

考 察

ウナギのプリストホラ症に対する最適なフマジリンの投薬法としての投薬量、投薬期間、投薬開始時期は次のように要約することができる。Tables 2, 3, 6 から投薬の

開始時期はできるだけ早い時期から開始するのがよい。

投薬量と投薬期間の関係は Tables 4, 5, 6 の投薬終了時の結果からみれば、感染をかなり低く抑制（感染率約 15% 以下）するには 5 mg では少なくとも 60 日間以上、7.2~14.4 mg で 30 日間、50 mg で 20 日間以上の投薬が必要である。また、Table 4 で示したように、50 mg を 10 日間投薬したものと 5 mg を 20 日間投薬したものとほぼ同等の効果を示し、総投薬量からみると 100 mg 投薬区と 500 mg 投薬区が同等の成績を示したことになる。すなわち、フマジリンの効果は投薬量よりも投薬期間の長短に強く依存するといえることができる。なお、Tables 5, 6 を比較した時、低濃度で長期間投薬した場合のデータにバラツキがあり、Table 5 の方が有効性が低い。この原因は明らかでないが感染率、薬剤摂取量のバラツキなどによるものと思われる。

フマジリンは投薬を中止すると再び寄生体の増殖が始まり、感染率、発症率の増加を生じた (Tables 4, 5, 6)。Table 6 からみると、投薬中止 60 日後でも、5 mg の 60 日間投薬で感染、発症の両者を完全に阻止しているが、Tables 4, 5 の結果からみると、7.2 mg の 60 日間投薬あるいは 50 mg の 30 日間投薬でも感染、発症を完全に阻止できないことがわかる。前記のバラツキを考慮に入れると、感染、発症の完全な抑制のためにはさらに高濃度、長期間の投薬が必要であろう。

間欠投薬法も連続投薬法の場合とはほぼ同様な効果が認められた (Table 6) が、有効性に関して連続投薬法と本質的に異なる点はなく、その優位性は認められなかった。

アユのグルゲア症に対するフマジリンの有効性については高橋ら (1976) が報告し、種々の投薬試験の結果からフマジリン・ジシクロヘキシルアミン塩 12.5 mg を感染後 6 日目より 10 日間投薬するか、50 mg を感染後 11 日目より 3 日間投薬することにより効果が発揮されたとし、ウナギの場合とは異なる結果を示している。

Table 3 に示したように浸漬感染法の場合は 5 日間投薬を感染時からやや遅れて開始しても、経口感染の場合ほど高い感染は生じなかった。このことは、前報の組織学的検討結果で述べたように感染方法の違いによる寄生部位と感染の程度の差異とフマジリンの体内分布の関係から生じた結果と思われる。

Pleistophora のウナギへの感染は養鰻池だけでなく、シラス池入れ以前にすでに生じている可能性がある。このような状態を想定して低水温下感染魚を種々の期間放置し、投薬を水温上昇後に行ったときペコ病の発症がど

のような挙動を示すかについてしらべた (Table 9)。その結果、低水温下で感染し、かなりの期間経過していても昇温後すぐに投薬すれば、べこ病の感染、発症は抑制することができ、このような場面が野外で起こってもフマジリンの効果は発揮されるものと思われる。

同居感染では、ほとんどの感染魚が腹部を中心にシストを有しており、前報で得た知見をもとにすると伝播の主体は経口感染と考えられる。養鰻池における感染の伝播形式はさらに複雑であろうが、実験的に同居感染直後から投薬を開始すると健康魚への感染は阻止できた (Table 7) ことから、すでにべこ病が発症している池でもフマジリンを投薬することにより、病魚から健康魚への感染の伝播は阻止され、被害を軽減できる可能性があるといえよう。なお、今回のように実験的感染魚でなく、養鰻池で自然発生したべこ病発症魚を使用して水槽内で同居感染した場合のフマジリンの投与効果について、すでにいくつかの知見がある (第7回養鰻研究協議会要録 1978: 7-15, 第8回同要録 1979: 26-35)。結果については顕著な効果のみられた例もある反面、自然治癒、斃死などの要因を含めると判然としない例もあり、べこ病発生池におけるフマジリンの投薬効果についてはさらに試験の蓄積が必要である。

発症魚に対するフマジリンの治療効果は Table 8 に示したように投薬中は白斑病変が見かけ上消失したが、投薬終了後、再発症することから、その効果は十分でなく治療効果は期待できないと判断される。これは前述の投薬開始時期、投薬期間の影響をしらべた結果からも十分推察されるものである。自然発症魚に対する投薬試験としては岡 (1980)、小山 (1980) の報告がある。前者は養鰻池と実験水槽でいずれも発症率 92.3% の群に対してフマジリン 5 mg を約 50 日間連続投与し、後者は実験水槽にて発症率 83% の群に 100 mg, 5~10 日間投与を 20~30 日間隔で3回行い、他に発症率 32% の群に 50 mg, 6~10 日間投与を 20 日間隔で2回行っている。その結果、両者とも発症率の低下ないしは症状の回復を認めたとしている。

しかしながら、投薬終了後に発症率の上昇がいずれの場合にも認められており、50 mg の短期間投与の場合、その傾向が特に顕著であったと報告している。

微孢子虫症におけるフマジリンの作用ステージについては、ミツバチに寄生する *Nosema apis* に関して、細胞に侵入する前の初期ステージ (スポロプラズム) を殺滅するとする KATZNELSON ら (1952) の報告や、シズントを殺滅するとする BAILEY (1953) の報告がある。

アユのグルギア症の場合、高橋ら (1976) はフマジリンは非常に初期のキセノマとシストとして形成されはじめる段階を除く時期、すなわち、キセノマが活発なシゾゴニーを繰返し、肥大しつつ移動し、定着するアメーバ的な時期に作用すると考えられるとしている。

ウナギのべこ病の場合には投薬時期は早いほどよいという点からみると、KATZNELSON らの考え方と同様、フマジリンは宿主細胞への侵入あるいは寄生体の極く初期の増殖発達を阻害するものと考えられ、この点においてはアユの場合と若干異なっている。しかし、発症魚にフマジリンを投薬したとき、投薬している間は孢子の増加が認められなかった現象 (Table 8) を考えると、シゾゴニーあるいはスポロゴニーの段階での分裂増殖を抑制する作用を有しているということができ、その作用点が *Pleistophora* の生活史の複数のステージにわたっているものと推察される。

フマジリンの作用機作についてはほとんど報告がないが、わずかに、RNA 合成には影響を与えないが DNA 合成を阻害するとする HARTWIG ら (1972) の報告と、逆に RNA 合成を阻害するとする JARONSKI (1972) の報告があり明確な結論は得られていない。フマジリンの投薬を中止した時、再び感染率、発症率が増大する事実は、フマジリンが *Pleistophora* に対し殺滅的でなく発育抑制的に作用することを示していると考えられる。

フマジリンは今まで予防、治療の方法がなかったべこ病の化学療法的防除に有力な手段を提供するものと考えられる。しかし、投薬中止後再発する場合がある事実は養鰻現場にフマジリンを応用する場合、かえって被害を大きくする可能性もある。すなわち、幼魚期に発生した場合、病魚を取り除くことによりべこ病の被害を最小限にとどめることができるが、フマジリン投薬により成魚まで成長させ、投薬中止後に再発した場合には被害が著しく大きくなる。従って、べこ病の感染機構、感染時期など生態学的側面とフマジリンの作用機作が十分理解された上でないとフマジリンの一般的な応用にはかなりのリスクが伴い、実用化に当たってはさらに検討が必要である。

要 約

P. anguillarum 実験的感染 ウナギを使用し感染予防薬としてのフマジリンの効果的な投薬法について検討した。

(1) 感染直後からフマジリンを 1.8~64.0 mg 力価/kg 魚体重/日の投薬量、5~90 日間の投薬期間の範囲で

投薬した結果、投薬終了時に感染率が 15% 以下となる最少投薬量は 5 mg であり、投薬期間は投薬量 5 mg で少なくとも 60 日間、7.2~14.4 mg で 30 日間、50 mg で 20 日間必要であった。また、50 mg は間欠投薬として 5 日間隔で 4 回繰返した場合も効果がみられた。

(2) 感染後 5 日以上経過してから投薬を開始した場合、いずれの投薬方法においても感染直後から投薬した場合よりもフマジリンの効果は劣っていた。また、投薬終了後、時間の経過とともに感染率、発症率とも上昇する傾向が認められた。

(3) 発症魚にフマジリンを投薬した場合、投薬中は症状の回復がみられたが、投薬終了後の発症率は再び高くなった。

同居感染において、健康魚への感染の伝播が高率に起こったが、同居開始時からフマジリン 7.2 mg を連続投薬することにより感染の伝播は完全に阻止された。

(4) 水温 13~14° の低水温下で感染させ飼育した群は、感染後かなり時間が経過していても水温上昇とともにフマジリンを投薬すれば、ペコ病の発症は極めて低く抑えられた。

これらの実験結果をもとにフマジリンの作用機作、実用性について考察した。

文 献

- BAILEY, L. (1953): The effect of Fumagillin upon *Nosema apis* (ZANDER). *Nature*, **171**, 212.
- HARTWIG, A. and A. PRZELECKA (1972): Nucleic acid in the intestine in *Apis mellifera* infected with *Nosema apis* and treated with Fumagillin D. C. H.: Cytochemical and autoradiographic studies. *J. Invert. Pathol.*, **18**, 331-336.
- JARONSKI, S. T. (1972): Cytochemical evidence for RNA synthesis inhibition by Fumagillin. *J. Antibiotics*, **25**, 327-331.
- 加納照正・福井晴朗 (1982): ウナギのプリストホラ症に関する研究 I. 実験的感染法の検討と fumagillin の効果について. 魚病研究, **16**, 193-200.
- KATZNELSON, H. and C. A. JAMIESON (1952): Control of nosema disease of honey bees with Fumagillin. *Science*, **115**, 70-71.
- 岡 英夫 (1980): VM-3458 によるペコ病治療の試み. 第 9 回養鰻研究協議会要録, 42-44.
- 小山鉄雄 (1980): ペコ病に関する研究, 第 9 回養鰻研究協議会要録, 45-50.
- 高橋 誓・江草周三 (1967): アユのグルギア症に関する研究 II. 防除法の検討 (1) フマジリン経口投与の効果. 魚病研究, **11**, 83-88.