キノキサリン誘導体に対する Avian vibrio の感受性について

鎌田 正 信* 三 浦 四 郎*

(昭和 46 年 3 月 29 日受付)

Susceptibility of Avian Vibrio to a Quinoxaline Derivative

MASANOBU KAMATA and S. MIURA

(Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Sapporo)

SUMMARY

A total of 28 strains of avian vibrio showed a high sensitivity to the antibacterial quinoxaline derivative, carbacox (CD), and the antibacterial nitrofurant derivative, panazon (PZ), at a minimum inhibitory concentration (MIC) of less than 0.78 and 3.13 mcg/ml (unit omitted hereafter), respectively. Moreover, 57.1% of them exhibited an MIC less than 0.09.

Six strains of *Vibrio fetus*, 1 Strain of *V. bubulus*, and

3 strains of *V. coli* were also sensitive to the two drugs, showing almost the same MIC as the avian vibrio.

Twelve strains of *V. parahemolyticus* manifested a very low sensitivity or a resistance to both drugs. Most of them showed an MIC of 100 for CD and more than 200 for PZ. There was no difference in drug-sensitivity between strains of different origin or different biochemical properties.

鶏のビブリオ肝炎と思われるものを初めて報告したのは DELAPLANE et al.(1955)で、その後 HOFSTAD(1956)と PECKHAM (1958) によってビブリオ様の菌が検出され、後者によって本肝炎は Avian vibronic hepatitis と名づけられた。現在のところ本病の原因菌はいわゆる Avian vibrio (A.vibrio) と呼ばれ、*Vibrio fetus* (*V.fetus*) や *Vibrio coli* (*V.coli*) と生物学的性状が酷似している反面、*Vibrio comma* (*V.comma*) や *Vibrio parahemolyticus* (*V.parahemolyticus*) とは著しく異なっている。また、本菌は急性、あるいは慢性的に鶏の肝臓や胆のうに主に病変を引き起こすが、特異的な症状、病変は起こし難い。本菌は病鶏の胆汁、肝臓、糞、腸内容等から検出されるが、健康な鶏からも分離され、不顕性感染鶏も少なくない。さらに、白血病等、ある種の疾病での本菌の検出率が高いという報告⁶⁾もある。これらの点から、本菌が条件病原菌としての性格をもち、他の原因による本病の誘発、あるいは他の疾患の発病、増悪に拍車をかけ、経済的に相当の被害を与えているものと考えられる。

養鶏の近代化にともなって、わが国の鶏群を取り巻く外的な条件は著しく変貌しており、また、鶏群そのものの体質も著しく変わってきた。しかもこのような変化は疾病の多発、伝播には好都合で、鶏防疫を困難にしているにもかかわらず、旧態依然とした防疫処置、すなわち、もっぱら予防接種および飼料添加剤に頼っている現状である。

上述のような状況下では、本病の防疫対策も例外ではなく、さしあたって、効力、耐性、副作用等の点で優れ

た飼料添加剤が望まれているのも無理からぬものがある。しかし、本菌に対する化学療法剤の応用についての報告は少なく、現在ニトロフラン誘導体抗菌剤が本菌の予防治療に最も有効とされている。

そこで今回私どもは最近豚赤痢症の予防治療に好成績を示しているキノキサリン誘導体(商品名、カルバドックス)およびニトロフラン誘導体(商品名、パナゾン)に対する A. vibrio の *in vitro* における感受性を他種ビブリオと比較検討したので、その成績を報告する。

材料および方法

供試菌株: 昭和 44~46 年にかけて札幌市近郊の養鶏場由来の斃死、淘汰鶏や当教室に持ち込まれた病鶏、または一見健康な鶏の肝臓、胆汁、糞、小腸内容および盲腸内容から分離された教室保存の A. vibrio 27株と米国で分離された 1 株の計 28 株(表 1 参照)を実験に供した。

対照には *V.fetus* 6 株(家畜衛生試験場分与 5 株-661, 684, K1136, D317, UM: 米 国 分 離 株-053318), *V. bubulus* 1 株(家畜衛生試験場分与-846), *V. coli* 3 株(120, 199, 251)および *V. parahemolyticus* 12 株(道立衛生研究所分与 9 株-8, 15, 37, 38, 41, 42, 43, K2, K11: 北大獣医公衆衛生分与の 3 株-No. 3, No. 4, No. 10)を用いた。

供試薬剤: 供試薬剤はキノキサリン誘導体(カルバドックス以下 CD)およびニトロフラン誘導体(パナゾン以下 PZ)である。本実験では両薬剤を Dimethylsulfoxide (DMSO) に溶解(2,000 mcg/ml)し、これを原液

* 北海道大学獣医学部(札幌市北区北 9 条西 9 丁目)

として2倍希釈系列を作り、それぞれを培地に加えた、試験用培地へのDMSOの添加量は原則として菌の発育抑制のまったく認められない1%とした。ただし、*V. parahemolyticus* に関しては、両薬剤に対する菌の感受性が低いこと、DMSOに対する両薬剤の溶解度が低いこと、および5% DMSO添加培地でも菌は十分発育できることから、試験用培地へのDMSO添加量を5%に調製した。

感受性試験および培養法：感受性試験用培地としてDifcoのブレインハートインフュージョン(BHI)寒天培地を用いた。感受性の測定は日本化学療法学会標準法⁴⁾に準拠した寒天平板希釈法による最小発育阻止濃度(MIC)によった。培養は混合ガス法(CO₂10%, N₂75%, 空気15%)により、MICの判定は原則として37℃, 48時間培養後に行なわれた。ただし、*V. parahemolyticus* に関しては3%食塩加BHI寒天培地を試験用培地とし、好氣的に37℃, 48時間培養後MICの判定をした。

また、試験用培地への菌の接種はつぎの手順に従った。すなわち、*V. parahemolyticus* では3%食塩加BHI寒天培地で、その他の菌では1.8%寒天加アルビミブルセラ平板培地で培養し、その菌を生理食塩水に浮遊しMcFA-RLAND No. 20の濁度に調製したものを白金耳で画線塗抹した。

成 績

A. vibrio に対するCDおよびPZのMIC分布は表1と表2に示したとおりである。全供試菌株ともMICがCDには0.78 mcg/ml以下、PZには3.13 mcg/ml以下にあり、両化学療法剤に対して感受性を示した。とくに、CDに対しては全株の57.1%が0.09 mcg/ml以下のMICにあることがわかった。そこでMICが0.09 mcg/ml以下にある16株についてさらに低濃度における感受性を調べてみたところ、MICが0.09 mcg/mlのものが4株、0.05 mcg/ml 4株、0.02 mcg/ml 3株、0.01 mcg/ml以下5株という極めて高い感受性を示す成績が得られた。なお、表から明らかなように由来別、生化学的性状別による感受性の差はみられない。

つぎに対照菌群に対する両化学療法剤のMICの分布を表3および表4に示した。*V. fetus*, *V. bubulus* および *V. coli* は両薬剤に対して *A. vibrio* とほぼ同程度の感受性を示し、また、PZに比べてCDに対しより高い感受性を示している。しかし、*V. parahemolyticus* は両薬剤に対して感受性が低く、大部分の菌株のMICはCDには100 mcg/ml, PZには200 mcg/ml以上で、耐性であった。

考 察

化学療法剤に対する *A. vibrio* の感受性について調べ

表1 *A. vibrio* に対するCDとPZの最小発育阻止濃度

菌株名	由来	性状	供試薬剤	
			CD	PZ
85	胆汁	1%グリン感受性	≤0.09	≤0.09
101, 440	"	"	0.19	0.78
219	"	"	0.19	0.39
317	肝臓	"耐性	≤0.09	0.78
8302*	"	"?	≤0.09	0.19
1118	小腸内容	"耐性	≤0.09	0.19
604	盲腸内容	"	0.19	3.13
605	"	"	0.39	3.13
615	"	"	≤0.09	≤0.09
630	"	"	≤0.09	0.19
631	"	"	0.39	3.13
636	"	"感受性	≤0.09	0.39
661, 662, 1110	"	"耐性	≤0.09	0.39
665	"	"	≤0.09	0.19
709	"	"	≤0.09	≤0.09
922, 970	"	"	≤0.09	0.78
941	"	"	≤0.09	1.56
1104	"	"	0.19	3.13
1203	"	"感受性	0.78	1.56
1207	"	"耐性	≤0.09	0.78
926	糞	"感受性	0.39	1.56
1053	"	"耐性	0.19	0.39
D7-2	"	"	0.19	0.78
E1-2	"	"	≤0.09	≤0.09

注) *: 米国分離株、表中の数字は最小発育阻止濃度 mcg/ml を示す。

表2 *A. vibrio* に対するCDとPZの最小発育阻止濃度の分布

供試薬剤	最小発育阻止濃度 mcg/ml					
	≤0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13
CD	57.1%	28.6%	10.7%	3.6%		
PZ	14.3	14.3	25.0	21.4	10.7	14.3

注) 供試株数: 28株

た報告は少なく、鶏のビブリオ肝炎の最初の報告者である DELAPLANE et al.(1955) は、本病原体がストレプトマイシンには感受性であるが、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリンおよびペニシリンには耐性であると簡単に報告している。しかし、氏らと同様に発育鶏卵を用いて感受性を調べた WINTERFIELD et al.(1958) の報告によれば、*A. vibrio* はオキシテトラサイクリン、マグナマイシン、フラゾリドンおよびジヒドロストربتマイシンに感受性で、クロルテトラサイクリンにもかなりの感受性を示すが、ペニシリンG、ポリミキシン

表3 対照菌群に対するCDとPZの最小発育阻止濃度

菌 名 株 名	供試薬剤	
	CD	PZ
	mcg/ml	mcg/ml
<i>V. fetus</i>	661	0.19
	684	0.39
	K1136	≤0.09
	UM	0.19
	D317	≤0.09
	O53318*	0.19
<i>V. bubulus</i>	846	0.78
<i>V. coli</i>	120	0.39
	199	0.19
	251	0.78

注) *: 米国分離株

表4 *V. parahemolyticus* に対するCDとPZの最小発育阻止濃度

菌 株 名	供 試 薬 剤	
	CD	PZ
No. 3	100 mcg/ml	≥200mcg/ml
4	100	50
8, 10	100	≥200
15, 38	50	50
37	25	≥200
41, 43, K2, K11	100	≥200
42	100	50

B, バシトラシン, クロラムフェニコールには低感受性, あるいは耐性を示すという。また, クロルテトラサイクリン, オキシテトラサイクリン, フラゾリドン, ジヒドロストレプトマイシン, スルファメサジンおよびスルファキノキサリンの高濃度投与は, 予防治療に効果的で, とくにフラゾリドン, ついでジヒドロストレプトマイシンが優れていたとの報告もしている。いっぽう, PECKHAM (1958) は感受性ディスクを用いた試験から, *A. vibrio* はオキシテトラサイクリン, クロルテトラサイクリン, ストレプトマイシン, フラゾリドンに感受性を示し, ポリミキシンB, ペニシリン, バシトラシンには低感受性, または耐性を示すと報告した。

今回の成績でも *A. vibrio* の全供試株ともPZに対してMICが3.13 mcg/ml以下とかなりの感受性を示した。いっぽう, CDに対しては全株ともMICが0.78 mcg/ml以下にあり, さらに全供試株の57.1%が0.09 mcg/ml以下とPZに対する以上に高い感受性を示している。

この成績をそのまま臨床効果と結びつけられないが,

一応PZより低濃度, もしくは同程度の投与量でも野外において本菌を防圧し得る可能性が示唆されるものと考えられる, また, 両薬剤とも上述の成績に加え, 由来別, 生化学的性状別とは無関係に一樣に抗菌力を発揮している点からみて, 野外で予防治療の目的で使用される際, 投与量を考慮すれば比較的耐性菌の出現や保菌鶏が残存する機会を減少できるものと推測される。

つぎに, 対照菌のうちCDに対する*V. coli*の感受性試験や予防治療試験については最近報告されている^{2,8,10}。すなわち, 寺門らは34株の*V. coli*と31種の化学療法剤を用いて, *in vitro*における感受性を検討し, その結果, ニトロフラン誘導体に最も感受性が高く, ついでテトラサイクリン系抗生物質, クロラムフェニコールとつづき, またCDに対しても大部分の供試菌が比較的感受性であり, なかでも臨床効果が期待されるものとしてクロルテトラサイクリン, ニトロフラン誘導体およびCDを挙げている。

今回の成績でも*V. coli*はPZに対する以上にCDに高い感受性を示したものの, 氏らの成績と同様の傾向を示した。

いっぽう, 化学療法剤に対する*V. fetus*, *V. bubulus*の感受性については, 一般に*in vitro*でクロラムフェニコール, エリスロマイシン, ジヒドロストレプトマイシン, ネオマイシン, テトラサイクリン等に感受性を持つが, ペニシリン, ポリミキシンB, ノボビオシン, コリマイシン, カナマイシン, ニトロフラントインに低感受性で, バシトラシンに耐性を示すといわれる。また, ストレプトマイシン, クロラムフェニコール, エリスロマイシンにはとくに感受性が高いため, 治療に用いられている⁵。

今回の成績から*V. fetus*はPZ, CDに対しても高い感受性を示しており, *V. fetus*の予防治療にも両薬剤が十分効力を発揮するであろうと推測される。

以上生物学的性状の酷似する*A. vibrio*, *V. coli*, *V. fetus*, *V. bubulus*の4種の菌はPZ, CDに対してほぼ同じ様な感受性を示すことがわかった。

いっぽう, 生物学的性状の全く異なる*V. parahemolyticus*はCD, PZに対して極めて低感受性か, あるいは耐性を示し, 上記4種の菌との間に明確な違いが認められた。したがって両化学療法剤がいわゆる人間由来の*V. comma*等のビブリオに対しても無効ではないかとも予想される。

いずれにしても今回の試験成績からみて, 両薬剤は類似の抗菌スペクトルを持っているように思われる。したがって両薬剤は今後投与方法等の検討しだいによっては, *A. vibrio*や抗菌スペクトルの類似する菌の予防治療に大いに貢献できるものと期待される。

要 約

キノキサリン誘導体 CD とニトロフラン誘導体 PZ の2種の薬剤を用いて、両薬剤に対する *A. vibrio* および4種の対照群 (*V. fetus*, *V. bubulus*, *V. coli*, *V. parahemolyticus*) の感受性を調べて、つぎのような知見を得た。

1. *A. vibrio* の全供試株は CD に対して MIC が 0.78 mcg/ml 以下、PZ に対しても 3.13 mcg/ml 以下と両薬剤に高い感受性を示した。とくに、CD に対しての感受性が高く、全株の 57.1% が MIC 0.09 mcg/ml 以下であった。

2. *V. fetus*, *V. bubulus* および *V. coli* は *A. vibrio* と同様に両薬剤に感受性を示し、MIC もほぼ同じであった。

3. *V. parahemolyticus* は両薬剤に対してきわめて低感受性、あるいは耐性であった。

4. 今回の試験では *A. vibrio* の由来や生化学的性状の違いによる薬剤感受性の差は認められなかった。

終わりに薬品を提供くださった台糖ファイザーKKに深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) DELAPLANE, J. P., SMITH, H.A. and MOORE, P. W.: *South western Vet.*, 8, 356~361 (1955).
- 2) 藤原, 小池, 迫田: 畜産の研究, 25, 1501~1502 (1971).
- 3) HOFSTAD, M.S.: *Report of Progress in Veterinary Medical Reseach. Iowa Stat College*, pp.15 (1956). [HOFSTAD, M. S., MCGEHEE, E.H. and BENNETT, P.C.: *Avian Dis.*, 2, 358~364 (1958).]
- 4) 石山, 上田, 桑原, 小酒井, 古屋, 紺野, 藤井: *chemotherapy*, 16, 98~99 (1968).
- 5) 喜多英治: 最新家畜伝染病 (越智勇一), 初版, 423~430, 東京, 南江堂 (1970).
- 6) 大野: 北海道大学大学院獣医学研究科修士論文 (1970).
- 7) PECKHAM, M. C.: *Avian Dis.*, 2, 348~358 (1958).
- 8) 寺門, 畦地, 中村, 米沢, 柏崎, 波岡: 日獣会誌, 23, 763~767 (1970).
- 9) WINTERFIELD, W., SEVOIAN, M. and GOLDMAN, C.L.: *Avian Dis.*, 2, 19~39 (1958).
- 10) 米山, 中川, 尾田, 千葉, 神野, 五十嵐, 古川, 五木: 第69回日本獣医学会, 東京 (1970).

資 料

外遊リポート <II>

山 極 三 郎*

II

アンカレッジの向うだったかこっちだったか忘れたが、機上食に巨大なビフテキが出た。日頃、熱いラーメンに浮んでいる豚肉菲薄片に親しんでいる私は無税のワインの方をえらんだ。では先を急ごう。

屠畜場について

1) 屠畜数 (表2)

表 2

	西独 (1967)	ハンブルグ屠畜場 における1日屠殺 数の最高記録	北海道 (1970)
牛	376万頭	1,344頭 (9.10.69)	
子牛	150万頭	399頭 (25.3.69)	
豚	2,185万頭	4,149頭 (19.12.69)	
計	2,711万頭	—	75万**5,263頭***

**内訳 乳牛: 5,036頭 (帯広), 2,563頭 (池田), 2,322頭 (北見), 1,935頭 (釧路), 1,744頭 (稚内), 1,175頭 (名寄), 1,171頭 (中標津), その他。

豚: 7万5,100頭 (札幌), 5万4,400頭 (旭川), 2万3,000頭 (帯広), 2万2,000頭 (北見), 2万頭 (室蘭), 1万9,000

* 北海道獣医師会会長 (北海道大学名誉教授, 北海道家畜産物衛生指導協会会長)

頭 (岩見沢), 1万9,000頭 (上富良野), 1万7,000頭 (網走) 1万5,000頭 (十勝清水), 1万5,000頭 (深川), 1万4,000頭 (富川), 1万4,000頭 (八雲), 1万3,000頭 (富良野), 1万2,000頭 (小樽), 1万2,000頭 (釧路), その他。

***参考: 北海道開発第3期計画終了時 (1980) 182万7,008頭 (牛22万8,304頭, 犢19万0,041頭, 豚140万8,663頭)

数の上であちらと張合う気はないので、日本全土の数字は省いたが、ハンブルグ屠畜場の数字と北海道個々の屠畜場のそれを比較するならば、屠畜場のもつ性格差は直ちに了解することができる。つまりあちらは大工場、こちらは手工業というわけである。

2) 屠畜の質: 駆け足旅行記でヴィスバーデン, フライブルグ, ミュンヘン, ハンノーファー, ヴィーンなど5屠畜場の模様を報じたが、一言でいうと「屠畜場は文字通りの精肉を衛生的に取得する場所である」のである。西独においても英国においても責任者たちが口を描えていることは、家畜衛生サービスが徹底しさえすれば、屠畜場では屠肉そのものを衛生的に取得する努力を払えば事足りるとするのである。もちろんわれらの理解している屠畜検査は形のごとく立派にやってはいるが、私の見聞した限りでは、食適不適はサルモネラ菌による食中毒と並んで豚のトリヒナ病とに問題がしばられているようである。極端にいうと、教科書風の訓練をうけたわれらはかの地の疫屠畜場 *Seuchenschlachthof* を主屠畜場にあてはめて考えているものと察せられる (屠畜場のことは駆