小型ピロプラズマ病発症牛に対するブパルバコンの治療効果

尾沢宏朗^{*1)} 野上高端^{*1)} 富田正信^{*1)} 坂井郁雄^{*2)} 河本治瑯^{*2)}

田辺 稔^{*2)} 木村花代子^{*3)} 南 哲郎^{*4)}

(昭和 62 年 11 月 14 日受理)

Chemotherapy of *Theileria sergenti* Infection with Buparvaquone
HIROSAKI OZAWA (Okuetsu-Kogen Ranch, Prefecture of Fukui, Katsuyama, Fukui
911) TAKAYASU NOGAMI, MASANOBU TOMITA, IKUO SAKAI, JIRO KOUMOTO,
MINORU TANABE, KAYOKO KIMURA and TETSURO MINAMI

SUMMARY

The chemotherapeutic effect of buparvaquone on grazing cattle infected with *Theileria sergenti* was examined. Nineteen animals infected first treated with primaquine and others in vain. When treated with a single dose of 2.5 mg/kg of buparvaquone, they showed a reduction in parasitemia and clinical symptoms controlled.

要 約

小型ピロプラズマ病発症牛に対するブパルバコンの治療効果を検討した。供試発症牛は夏期預託牛のホルスタイン種 19 頭で、発症後ただちにプリマキンと各種対症療法剤による治療を行ったが治癒にいたらなかったものである。そこで、病畜舎へ収容後 23~43 日目にブパルバコン (2.5 mg/kg, 1 回) を投薬した。その結果、投薬後 5 日目からこれらの発症牛は赤血球容積の急速な上昇とともに回復に向かい、10~31 日目 (平均 19.3 日) には再放牧が可能となった。また、ブパルバコン投薬による臨床的副作用は観察されなかった。

小型ピロプラズマ病はわが国の放牧牛に大きな被害を与えている原虫病である。本病の原因療法としては通常 8-アミノキノリン製剤とジアジノン製剤が用いられてきた。しかし、詳細な報告はないが、近年になってとくに 8-アミノキノリン製剤の有効性に疑問が持たれるようになり⁷⁾、これに代わる治療薬の開発が望まれている。このような背景の中で、最近、新しい抗タイレリア剤としてナフトキノン誘導体が報告され^{1,2,6)}、野外応用への期待が寄せられている。

著者らは、ナフトキノン誘導体の 1 つであるブパルバコンを小型ピロプラズマ感染による野外発症牛に投薬し、その効果を検討する機会を得た。その結果、本剤は小型ピロプラズマ病の治療薬として有効と考えられたので、その概要を報告する。

1. 材 料 お よ び 方 法

1) 試 験 地

治療試験を実施した牧野は福井県奥越高原牧場である。この牧場は昭和 46 年に開牧され、福井県勝山市および大野市の標高 400~600 m の白山山系に属する高原に立地している。

牧野の規模は採草地 25 ha, 採草放牧兼用地 44 ha および放牧地 130 ha で、周年育成牛約 250 頭および夏期預託放牧牛約 100 頭を飼養している。

本牧場における小型ピロプラズマの感染率は昭和 51 年以降 100% となり、夏期預託牛では昭和 54 年以降毎年小型ピロプラズマ病による死亡事故⁸⁾が発生している (表 1)。

2) 供 試 牛

昭和 59 年に夏期預託牛として放牧されたホルスタイン育成牛のうち、小型ピロプラズマ病に罹患発症し、経過の悪かった 19 頭を治療対象牛とした。これらの供試牛はすべて、ブパルバコン投薬前にプリマキンおよび各種の対症療法を施したにもかかわらず治癒しなかった例で

*1) 福井県奥越高原牧場 (勝山市平泉寺町池ヶ原230)

*2) 福井県家畜保健衛生所 (福井市上北野町方27)

*3) 共立商事株式会社中央研究所 (茨城県稲敷郡基崎町高見原2-9-22)

*4) 農林水産省家畜衛生試験場 (茨城県筑波郡谷田部町観音台3-1-1)

表1 小型ピロプラズマ病による被害発生状況

年度	預託頭数*	感染頭数 (%)	発病頭数 (%)	放牧事故頭数 (死亡)	小型ピロプラズマ病による死亡頭数
46	173	0(0)	0(0)	2	0
47	92	0(0)	0(0)	1	0
48	106	78(73.6)	0(0)	3	0
49	105	96(91.4)	0(0)	1	0
50	92	92(100)	7(7.6)	2	0
51	93	93(100)	9(9.7)	1	0
52	129	129(100)	23(17.8)	1	0
53	134	134(100)	24(17.9)	2	0
54	120	120(100)	45(37.5)	3	2
55	121	121(100)	32(26.4)	3	2
56	109	109(100)	42(38.5)	5	5
57	87	87(100)	12(13.8)	1	1
58	112	112(100)	38(33.9)	5	5
59	101	101(100)	34(33.7)	5	4

注) *: 夏期預託の乳用牛

ある。

3) 臨床血液学的検査

臨床的には、病畜舎に収容後毎日、元気、食欲、体温などの変化を観察し、血液学的には赤血球数、赤血球容積(PVC)および平均赤血球容積(MCV)を調べた。また、原虫については赤血球1,000個あたりの原虫寄生赤血球数を百分率で示し、これを寄生赤血球率とした。

4) 抗原虫剤および対症療法

ブバルパコン投薬前および投薬後における治療剤としては、プリマキン、ジミナゼン、オキシテトラサイクリンおよび各種補液剤(電解質溶液、メチオニン製剤、ビタミン剤など)を用いた。また、19頭中12頭に対しては輸血(100~1,100 ml/回)を1~3回実施した。

ブバルパコンの化学名は 2-trans (4-t-butylcyclohexyl) methyl-3-hydroxy-1, 4-naphthoquinone である²⁾。供試品は 1 ml あたりに有効成分ブバルパコンを 50 mg 含有し、体重 1 kg あたり 2.5 mg を臀部筋肉内に注射した。なお、ブバルパコン投薬時における対象牛の体重は 230~440 kg で、注射量は 11.5~22.0 ml となったが、同一部位の注射量としては 10 ml を限度とした。

2. 成績

当該牛群は昭和 59 年 4 月 25 日に入牧した 101 頭の一部で(表 1)。絶食を取り入れた馴致を 3 週間行った後、5 月 15 日から昼夜放牧に移行した。昼夜放牧開始後 21 日目の 6 月 5 日に抽出検査(25 頭)を行ったところ、PCV は平均 31.8%、小型ピロプラズマ陽性頭数は 16 頭(陽性率 64.0%) および寄生赤血球率は平均 0.22% であった。昼夜放牧後 29 日目に一斉検査を行い、プリマキンを投薬した。この時点において PCV は平均 27.3%

表2 ブバルパコンの投薬前と投薬後における血液学的所見

比較項目	投 薬 前							投 薬 後									
	31	26	23	20	16	14	12	8	5	3	0	2	5	9	12	16	19
赤血球数 ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	6.5 (0.5)	4.9 (1.0)	4.9 (1.2)	4.3 (1.1)	3.6 (2.6)	2.6 (0.9)	2.0 (0.8)	2.1 (1.0)	2.0 (0.7)	1.6 (0.3)	1.6 (0.3)	1.5 (0.1)	2.7 (0.4)	3.4 (0.5)	3.9 (0.7)	4.4 (0.4)	4.8 (0.5)
PCV (%)	29.0 (2.0)	23.1 (3.9)	24.6 (3.9)	23.0 (6.2)	19.7 (9.0)	16.4 (4.4)	18.5 (3.5)	16.0 (3.7)	15.3 (3.2)	14.3 (3.7)	13.1 (1.9)	14.3 (1.7)	19.6 (3.7)	22.9 (3.9)	25.7 (3.0)	29.2 (1.9)	28.3 (3.0)
MCV (μm^3)	42.0 (1.0)	58.0 (21.3)	53.1 (12.9)	58.2 (8.8)	63.5 (17.7)	72.4 (9.8)	95.0 (28.3)	71.2 (12.5)	85.0 (17.4)	92.0 (13.7)	89.9 (12.7)	96.1 (10.7)	76.4 (6.5)	73.4 (6.2)	65.3 (4.6)	65.0 (5.2)	58.9 (3.7)
寄生赤血球率 (%)	0.2 (0.3)	4.0 (2.9)	4.1 (2.5)		2.8 (0.4)	0.6 (0.8)			4.2 (3.4)	3.0 (6.0)	1.0 (1.4)	0.2 (0.2)	0.04 (0.1)	0.05 (0.1)	0.1 (0.1)	0.2 (0.1)	0.1 (0.1)

注) 平均値(標準偏差), n=3~15

に低下し、寄生赤血球率は平均 4.7% に上昇していた。そこで PCV 20% 以下の牛を順次病畜舎に収容し、重症牛に対しては補液を主とする対症療法を施した。しかし、19 頭ではなお経過が悪く、病畜舎収容後 23~43 日目にブバルパコンを投薬した。

表 2 にはブバルパコン投薬日を 0 日とした場合の投薬前と投薬後における血液所見の平均値を示した。治療効果は投薬後 5 日目から認められるようになり、PCV、MCV および寄生赤血球率は 5 日目にはそれぞれ 19.6%, 76.4 μm^3 および 0.04%, さらに 19 日目には 28.3%, 58.9 μm^3 および 0.1% に達する急速な回復徴候が観察された。

また、ブバルパコン投薬後の補液剤の投与も、7 頭において 1~3 日間におおむね 2 種類程度の治療剤で十分であり、全頭とも投薬後 10~31 日、平均 19.3 日目には再放牧が可能となった。なお、No. 13 と No. 19 にはそれぞれ 11 日目と 16 日目に寄生赤血球率が 0.4% および 0.2% と若干上昇したため、ジミナゼンを投薬した (表 3)。

図 1 発症牛 (No. 16) に対するブバルパコンの治療効果

表 3 ブバルパコンの投薬前と投薬後における治療内容

牛番号	投薬前日数	投薬後日数
	43-30 26 24 23 21 18 17 16 15 14 13 12 11 9 7 6 5 4 3 2 1 0 1 2 3 10 11 15 16 18 19 21 23 25 28 31	
1		⊕
2		●
3		⊕
4		⊕
5		⊕
6		●
7		●
8		●
9		⊕
10		⊕
11		⊕
12		⊕
13		⊕
14		⊕
15		⊕
16		⊕
17		⊕
18		⊕
19		⊕

注) ○: プリマキン
△: ジミナゼン
⊕: 補液剤

●: 輸血
●: 輸血・補液剤

→: 再放牧

率の低下とともに血液所見の急速な改善がみられ、投薬後 19 日目には再び昼夜放牧に移されるまでに回復した。

3. 考 察

ブバルパコンは *Theileria parva* や *T. annulata* の抗シント剤としてバルパコンに次いで開発された薬剤で、2.5~5.0 mg/kg の 1 回投薬で有効とされている^{1,5)}。わが国では小型ピロプラズマ感染牛を用いて検討され、赤内型原虫に対しては 2.5 mg/kg 以上の 1 回筋肉内注射で有効であるという⁶⁾。

著者らは、上記の知見を野外で確認するため、小型ピロプラズマ病発症牛のうち、従来の治療法によっても治療にいたらなかった 19 頭に対してブバルパコンの投薬を試みた。この試験では前述したように、ブバルパコン投薬前に各種の対症療法が施されていたため、投薬時における寄生赤血球率の平均は 1.0% で、必ずしも高いわけではなかった。しかし、その時点での PCV はなお平均 13.1% という低い値を示していた。このような低い PCV 値もブバルパコン投薬後は急速に上昇し、投薬後平均 19.3 日目には供試牛全頭が再放牧可能となった。

ブバルパコンの副作用については主に流涎、流涙、呼吸速迫、神経症状などを観察対象としたが、投薬後にこれらの症状を発現した例は認められなかった。また、注射時の疼痛による逃避や注射部位の熱感もほとんど観察されず、本剤の臨床的副作用は既存の抗タイレリア剤と比べて同等、またはむしろ軽微と考えられた。しかし、筋肉内における変化の有無については、剖検例がなかったため明らかではない。

さらに、ブバルパコンは 8-アミノキノリン製剤抵抗性の原虫株に対してでも有効といわれているが⁹⁾、著者らの試験対象牛はすべてプリマキンに対して反応のみられなかったもので、この見解を支持する結果となった。この

ように, 本剤は小型ピロプラズマ病の治療薬の1つとして今後有望であると考えられた。

今回の試験では, 昼夜放牧開始後 46~66 日というかなり遅い時期に, かつ投薬方法としては 2.5 mg/kg の 1 回投薬という条件のみを検討したにすぎない。今後, プバルバコンが実用化されるにあたっては, さらに投薬時期, 投薬回数, 投薬量などとともに, 従来の抗タイレリア剤との併用効果や薬剤耐性獲得の有無, 難易などについて一層の検討が必要と思われる。

引用文献

- 1) DHAR, S., MALHOTRA, D. V., BHUSHAN, C., et al.: *Vet. Rec.*, 119, 635~636 (1986).
- 2) HUDSON, A. T., RANDALL, A. W., FRY, M., et al.:

Parasitology, 90, 45~55 (1985).

- 3) 石原忠雄: 家畜衛試研究報告, No. 62, 128~146 (1971).
- 4) 松田隆一, 宮崎孝司, 野上高靖, ほか: 畜産の研究, 36, 416~422 (1982).
- 5) McHARDY, N., WEKESA, L. S., HUDSON, A. T., et al.: *Res. Vet. Sci.*, 39, 29~33 (1985).
- 6) MINAMI, T., NAKANO, T., SHIMIZU, S., et al.: *Jpn. J. Vet., Sci.*, 47, 297~300 (1985).
- 7) 農林水産省家畜衛生試験場北陸支場: 第 10 回北陸信越家畜衛生協議会要旨, 30~32 (1983).
- 8) 尾沢宏朗: 福井県家畜保健衛生業績発表会集録, 昭和 58 年度, 25~31 (1984).
- 9) 高橋清志: 臨床獣医, 5(3) 69~75 (1987).
- 10) 照井信一: 日獣会誌, 30, 481~487 (1977).

健保略称
強ミノC

慢性肝疾患の 肝機能異常を改善する...

健保適用

- 適応症 「慢性肝疾患における肝機能異常の改善」
- 用法・用量 1 日 1 回, 40ml を静脈内に注射する。
年齢, 症状により適宜増減する。

■グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲンシー

包装 20ml 5 管・30 管, 5ml 5 管・50 管, 2ml 10 管・100 管

→使用上の注意などについては, 添付文書をご参照下さい。

財 合資会社 ミノファーゲン製薬本舗 営業本部 〒107 東京都港区赤坂8-10-22 TEL(402)6201

動物用医薬品

肝疾患・皮膚疾患治療剤

パンカル[®]G(顆粒)

○パンカルG(顆粒)は

急性・慢性肝炎, 脂肪肝, ケトーシス, 肝硬変, 黄疸症の治療剤です。

○パンカルG(顆粒)は

皮膚炎, 湿疹, 蕁麻疹, 飼料疹, アレルギー性皮膚疾患の治療剤です。

第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋三丁目14番10号