クリンダマイシンによる *Babesia gibsoni* 感染犬の治療並河和彦[†]

須永藤子

麻布大学獣医学部 (〒229-8501 相模原市淵野辺1-17-71)

(2005年10月24日受付・2006年1月6日受理)

要 約

Babesia gibsoni 重症感染犬に対して、クリンダマイシン 50mg/kg を強肝剤と併用しながら1日2回筋肉内注射した。その結果、クリンダマイシン投与群では無投与対照群と比較して貧血の回復が見られ、原虫増殖が抑制されることが明らかになった。さらに注射部位の変化や、投与に伴う臨床的変動などの副作用は見られなかったことから、重症例に対する投与方法として有用であると考えられた。——キーワード：*Babesia gibsoni*，クリンダマイシン，犬。

日獣会誌 59, 339～342 (2006)

犬の *Babesia gibsoni* 感染症は、マダニによって媒介された *B. gibsoni* 原虫が犬の赤血球に感染して溶血を起す病気で、重症例では食欲が廃絶し嘔吐や黄疸などが発現して死亡することがある [1-4, 7, 11]。

本病の治療薬にはジミナゼン製剤 [3, 4] が用いられてきたが、注射部位の疼痛や神経症状などの副作用を示すことがあり、さらに現在製造が中止されていることから入手不可能になっている。近年、アトバコン (1, 4-ヒドロキシナフトキノ) の *B. gibsoni* に対する効果が確認された [2, 7] が、わが国では容易に入手することができず、また経口用薬剤であるので嘔吐や食欲廃絶を示す重症例への投薬は困難である。

クリンダマイシンは、ハムスター、マウスや人の *B. microti*, [5], *B. divergens* [8], *B. rodhaini* [10] など数種類の *Babesia* spp. の治療に効果が認められている。*B. gibsoni* 感染症に対しては貧血の改善と原虫の形態変化を認めているが、原虫数を減少させるにはいたっておらず、また投与後血清酵素の GOT と GPT が上昇することも報告されている [6, 9]。

そこで今回は、*B. gibsoni* 重症感染犬に注射用のクリンダマイシンの高用量を強肝剤と併用しながら短期間筋肉内投与しその効果を観察した。

材 料 お よ び 方 法

原虫は大阪府下での自然感染犬から分離し、当研究室で犬を用いて継代しているものを用いた。実験犬は1歳半の10頭のビーグル犬を用い、クリンダマイシン投与群5頭 (雄2頭、雌3頭)、無投与対照群5頭 (雄2頭、雌3頭) に分けて、実験に用いる1週間前から1頭ずつ

個別に飼育し、固形飼料と水を1日1回与えた。

実験のデザイン：原虫継代犬を摘脾し、原虫が増殖した時点 (パラシテミア 13.8%) で採血して、10頭すべての実験犬に 2.5×10^{10} 個の原虫感染赤血球を静脈内に接種した。クリンダマイシンはりん酸クリンダマイシン注射液^{a)}を用い、パラシテミアがピークを示し Ht 値が 20% 以下に減少して、臨床症状での活発度が明らかに低下した日から 50mg/kg を1日2回7日間筋肉内注射した。さらに肝臓を保護する目的でグリチルリチン製剤^{b)}を1日1回静脈内注射した。臨床症状の観察と血液検査は、原虫接種日から治療後35日目まで毎日行い、血液検査は EDTA-2K で抗凝固した血液で行った。Ht 値は毛細管法で測定した。血液塗抹標本はメイグリュンワルドーギムザ二重染色を施し油浸下で1000倍で観察して、赤血球1,000個中のパラシテミアと原虫の形態を観察した。

パラシテミアと Ht 値は両群で平均値と標準偏差を算出し、*t* 検定により有意差を求めた。

成 績

原虫は、10頭すべての犬で接種した翌日から末梢血中に出現し増加した。Ht 値もそろって減少し、原虫接種後10～20日目には全頭で20%以下に減少するとともに、急激に元気消失、食欲廃絶などの一般状態の悪化を示した。

a) グラシン®S注射液, ファイザー(株), 東京。

b) 強力ネオミノファーゲン®シー, ミノファーゲン製薬(株), 東京。

[†] 連絡責任者：並河和彦 (麻布大学獣医学部獣医学科伝染病学研究室)

〒229-8501 相模原市淵野辺1-17-71 ☎・FAX 042-769-1643

図1 クリンダマイシン投与後のHt値の変化

図2 クリンダマイシン投与後のパラシテミアの変化

図1は、対照群と投与群のHt値を示したものである。対照群は、投与群に合わせてHt値が20%以下に減少した日を0日とした。その結果、対照群では3日目から一旦増加したものの6日目からふたたび減少し15日目まで15%前後の低値を示した。これに対して投与群では3日目以降17日目まで上昇の一途を辿り、8～20日目の間は両群間で有意差が認められた。

図2は同様にパラシテミアの変動を示したものである。対照群は8日目をピークとする2回目の増加の後減少傾向が緩慢であったのに対し、投与群は8日目から急激な減少を示し、12日目から16日目の間では投与群と

対照群との間に有意差が認められた。

図3は10日目に末梢血中に出現した原虫を示したものである。対照群は原形質が豊富な原虫(A)が87%と大半を占めたのに対し、投与群では原形質が極めて不明瞭な点状(B, C)あるいはコマ状(D)を示すものが多くみられ、52%と半数以上を占めていた。

さらに投与群の注射部位の障害や投与にともなう臨床的変調などの副作用は見られなかった。

考 察

クリンダマイシンはリンコマイシン系抗生物質で、細

図3 10日目に認められた原虫

A：対照群で認められた原形質が豊富な原虫，B，C：投与群で認められた点状原虫，
D：投与群で認められたコンマ状原虫

菌に対する作用機序は50Sリボソームの蛋白合成を阻害することによって静菌的に作用するが、オプソニン化、貪食、細胞内での殺滅など生体の免疫系を刺激して効果を促進する作用も有すると報告されている [9]。

B. gibsoni 感染犬に対するクリンダマイシンの詳細な作用機序は不明であるが、25mg/kgを1日2回2週間にわたり経口投与した実験 [11] では、投与犬のCD4⁺細胞が無投与対照犬より有意に増加したことから細胞性免疫が活性化され、原虫の形態変化が見られて貧血や他の臨床所見が改善されたと報告されている。しかし投与後のパラシテミアは無投与対照犬と変わらなかったという。また *B. rodhaini* 感染マウスを用いたクリンダマイシンの治療試験 [10] によれば、50mg/kgあるいは100mg/kgでは原虫は増加の一途をたどり全頭死亡したが、200mg/kgを投与すると原虫は末梢血から消失し明らかな効果を示したと報告されている。このことから、クリンダマイシンの *Babesia* 原虫に対する効果は用量依存性が成立し、投与量を増すことにより原虫に対する効果がさらに増強することが期待された。

いっぽうビーグル犬を用いたクリンダマイシンの毒性試験 [6] によると、筋肉内にりん酸クリンダマイシン90mg/kgを投与すると肝細胞に軽度の変性を生じたが、60mg/kgの6日間投与では血清酵素のGOTとGPTが上昇したが、病理所見に顕著な変化は見られなかったという。そこで今回は、*B. gibsoni* 感染犬に対して先人達 [11] が用いた投与量の2倍量の50mg/kgを1日2回投与した。投与ルートは、*B. gibsoni* 重症感染犬では嘔吐や食欲廃絶を示すことがあるので [1, 3]、確実に投薬す

るため、ならびに高用量の経口投与による腸内フローラへの悪影響を少なくするため、りん酸クリンダマイシンの筋肉内投与とした。以上の条件下で *B. gibsoni* 重症感染犬に投与した結果、無投与対照犬と比べて貧血の回復とともに原虫増殖を抑制する効果を示すことが明らかになり、クリンダマイシンの *B. gibsoni* に対する効果は、*B. rodhaini* 感染マウスに対する効果と同様に用量依存性が成立すると考えられた。

しかし、効果が発現するまでに若干の日数を要したため、さらに効果を上げるためには他種薬剤との併用や他の治療法との併用などの検討が必要であろう。

引用文献

- [1] Anderson JF, Magnarelli LA, Donner CS, Spielman A, Piesman J : Science, 204, 1431-1432 (1979)
- [2] Birkenheuer J, Levy MG, Breitschwerdt EB : J Vet Intern Med, 18, 494-498 (2004)
- [3] Farwell GE, LeGrand EK, Cobb CC : J Am Vet Med Assoc, 180, 507-511 (1982)
- [4] Fowler JL, Ruff MD, Fernau RC, Furusho Y : Am J Vet Res, 33, 1109-1114 (1972)
- [5] Froberg MK, Dannen D, Bakken J : Lancet, 363, 704 (2004)
- [6] Gray JE, Weaver RN, Moran J, Feenstra ES : Toxicol Appl Pharmacol, 27, 308-321 (1974)
- [7] Matsui A, Koshida Y, Kawahara M, Inoue K, Ikeda H, Hikasa Y, Okano S, Higuchi S : Vet Parasitol, 124, 9-18 (2004)
- [8] Piccaluga PP, Poletti G, Martinelli G, Gherlinzoni F : Lancet Infect Dis, 4, 212 (2004)
- [9] Soper DE : Obstet Gynecol Clin North Am, 19, 483-

- 496 (1992)
- [10] Wijaya A, Wulansari R, Ano H, Inokuma H, Makimura S : J Vet Med Sci, 62, 835-839 (2000)
- [11] Wulansari R, Wijaya A, Ano H, Horii Y, Makimura S : J Vet Med Sci, 65, 579-584 (2003)

Treatment of *Babesia gibsoni*-Infected Dogs with Clindamycin Phosphate

Kazuhiko NAMIKAWA^{*†}, Fujiko SUNAGA

^{*} School of Veterinary Medicine, Azabu University, 1-17-71 Fuchinobe, Sagamihara, 229-8501, Japan

SUMMARY

The efficacy of intramuscular clindamycin administration was evaluated at a dose of 50 mg/kg b.w. b.i.d. for seven days in combination with a hepatic therapy, against severe cases infected with *Babesia gibsoni*. In the treated group, anemia and parasitemia were improved compared with those in the control group. In addition, side effects such as damage at the injection site and clinical abnormality were not observed in the treated group. Based on these findings, we conclude that this treatment is useful for severe canine babesiosis cases.

—Key words : *Babesia gibsoni*, clindamycin, dog.

[†] Correspondence to : Kazuhiko NAMIKAWA (School of Veterinary Medicine, Azabu University)

1-17-71 Fuchinobe, Sagamihara, 229-8501, Japan TEL · FAX 042-769-1643

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 59, 339 ~ 342 (2006)

日本小動物獣医学会誌編集委員会委員

【編集委員】

◎中山 裕之 (東京大学大学院農学生命科学研究科)
○西村 亮平 (東京大学大学院農学生命科学研究科)
猪熊 壽 (帯広畜産大学畜産学部)
西村 昌数 (帯広畜産大学畜産学部)
大和 修 (鹿児島大学農学部)
明石 博臣 (東京大学大学院農学生命科学研究科)
今井 壯一 (日本獣医生命科学大学獣医学部)

梅村 孝司 (北海道大学大学院獣医学研究科)
月瀬 東 (日本大学生物資源科学部)
中澤 宗生 (動物衛生研究所疫学研究チーム)
(◎委員長, ○副委員長)

編集発行人 日本小動物獣医学会 会長 大橋 文人

『*投稿を希望される方は、学会誌投稿規程 (第58巻第12号853頁) 及び三学会誌投稿の手引き (第59巻第3号208頁) 並びに学会だより・投稿規程の一部改正記事 (本誌349頁) をご参照ください』