原 著

鶏コクシジウム症に對する各種藥物効果の比較試験

II. 藥物の毒性について

大久保義夫 池田三義 浦川紀元

(東京大學農學部家畜藥理學教室)

(昭和 28 年 9 月 14 日受付)

I. 緒 言

野外の自然發生鶏コクシジウム症に對する藥物の與え方は，發症前から豫防的に比較的低濃度の藥物を連續投與するのが本症による損失を防止する實際的對策として効果的であることを報告した⁽¹⁾⁽⁴⁾ 又發症の初期或は本症勃發の危險のある時は比較的高濃度の藥物を短期間用いる方法もあり，時には間歇的投藥を反覆することも有効であることを述べた⁽¹²⁾⁽⁴⁾

藥物を長期連續投與すると，たとえ短期間では影響がなくても，長期に亘れば藥物の毒性が現われるであらう 野外で藥物を用いる際，毒性は十分考慮されねばならぬ問題で實際的意義が大きい 従つて各藥物の毒性を明かにし，安全使用範圍を知るために，各藥物の致死量と前に定めた治療量及び豫防量との關係，長期藥物投與の雛に及ぼす影響などについて實驗を行つた

II. 實驗及び結果

(1) Furacin による雛の死亡率に及ぼす年齢の影響

Furacin による雛の死亡率を日齡別に比較検討した

體重 40, 80, 150, 300, 1000 g. の白色レグホーン種雄雛，同日齡，同體重の雛について，それぞれ 5 群を作り各群の羽數を 10 とし，100, 200, 300, 400, 500 mg./kg. の Furacin を一回に投與した 藥物はアラビヤゴム 3% 液に藥物を懸濁せしめて注射器で雛の嚔嚢内に注入した 投藥後の死亡數を觀察し，藥物濃度と死亡率との關係を Figure 1 に示した 即ち日齡別に見ると，圖表に示す如く，Furacin による雛の死亡率は日齡によつて相違し，日齡の進むに従つて致死量が増加する傾向が認められた 他の藥物については實驗しなかつた

(2) 各種藥物の雛に對する死亡率

前實驗の如く，Furacin に對する雛の死亡率は日齡によつて相違することを知つたので，同一日齡の約 80~100 g. 體重の雛を用いて，各種藥物による雛の死亡率を比較した 各群の雛の羽數を 10 羽とした 藥物は Furacin (“F”), Nitrophenide (“NP”),

Figure 1. The Effect of a Lethal Dose with Furacin on the Mortality of the Different Age of Chickens.

White Leghorn male chicks; each chicks administered into the crop with Furacin suspended in the 3% acacia solution. Graph showing the percentage of deaths which occurred during the period of 5 days after the administration of a single lethal dose to each group.

Figure 2. The Effect of a Single Lethal Dose with Various Drugs on the Mortality of Chicks.

White Leghorn male chicks; 80-100g body weight; The same age old. Graph showing the percentage of deaths which occurred during the period of 5 days after the administration of a single lethal dose.

4-Chlorophenyl arsonic acid (“4-Cl-As”), Sulfamerazine (“SM”) 及び Acriflavin (“ACF”) を用いた

薬物の投与は皆経口的に与え、前述の如く、可溶性のものは水溶液とし、難溶性のものはアラビヤゴム末の懸濁液とし雛の嗦嚢内に注入した 又一部のものは小麦粉又は澱粉と混ぜて丸薬として与えた 投薬後5日間、雛の採食、活動状況及び死亡数を観察し、死亡したもの及び生残雛について剖検し、一部のものは病理組織学的検索を行つた ここでは死亡数のみにとゞめ、その他は後述する

上記薬物による死亡率と各薬物濃度の関係を Figure 2 に示した 又各薬物の 50% 致死量を求めると、それぞれ “F” 275 mg./kg., “NP” 1.87 g./kg., “SM” 3.8 g./kg., “4-Cl-As” 92 mg./kg., “ACF” 1.45 g./kg. である Sulfadoxine 及び 3-nitro-4 hydroxy phenyl arsonic acid は薬物の関係上実験しなかつた “BIS” の LD₅₀ は 1 回に投与できぬほど大量であつた

(3) 各薬物の治療指数と豫防指数

前章で各薬物の実験的鶏コクシジウム症に対する各薬物の効果を比較し、一定の基準に従つて、治療及び豫防量を定めた

各薬物の毒性の面から、治療及び豫防日量を比較する爲に、治療日量/LD₅₀ × 100 を「コクシジウム治療指数」、豫防日量/LD₅₀ × 100 を「コクシジウム豫防指数」とすると Table 1 の如くなる 即ち各薬物の治療及び豫防指数は “NP”, “F”, “SM” 次に “4-Cl-As” の順に小であつた

(4) 各薬物の治療量及び豫防量の連続投与試験

各薬物の治療及び豫防量を長期与えた場合、雛に及ぼす影響について試験した 即ち 3 日齢の雄雛を用いて、各群 10 羽とし、餌付時より薬物を与えて 1 ヶ月間連続投与した 薬物は餌に混ぜ練餌として与え、薬物濃度は練餌の全重量に対する % として現わした 試験期間中 3 日毎に 1 羽ずつ体重を測定し、各群の平均体重増加率を求め、又試験中の雛の活動及び採食状況などを観察した

各薬物の豫防量及び治療量投与による体重増加率を Figure 3, 4 に示した

25 日間の各群の平均体重増加率は豫防量では対照に比し著しい差異は認められなかつた 治療量では “F” 群 (豫防量の約 2 倍) は対照に比し体重増加率が劣り, “SQ”, “4-Cl-As” 群は明かに断定しがたいが, “NP” 及び “BIS” は有意の差は認められなかつた 採食量は治療量に於て, “F”, “4-Cl-As”, “SQ” の順に減少した “NP” 及び “BIS” は雛の活動、採食状況に何等の變化が認められなかつた

(5) 各薬物の 1 回投与による急性中毒症状並に病理組織学的所見について

a) “F” 300 mg/kg 以上の量を 1 回に嗦嚢内に注入すると、注射後 30 分にして元氣衰え採食殆んど廢絶し、一隅に佇立し、或は蹲り、兩眼を閉じ、毛は逆立し、兩翼を垂れて時には戰慄する 投薬後 3~4 時間すると著明な間代性痙攣が現われる 痙攣發作時は雛は次第に興奮症状を呈し、兩翼をふるわせて突如として轉倒し、胸をそらせ、

Table 1. Summary of Anticoccidial Effects of the Compounds, Therapeutic and Prophylactic Daily Dose, LD₅₀, Therapeutic and Prophylactic Index.

Compound	Therapeutic daily dose (mg/kg)	Prophylactic daily dose (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	Therapeutic index	Prophylactic index
				TPD/ LD ₅₀ × 100	PLD/ LD ₅₀ × 100
Furacin	44	30	275	16	10
Nitrophenide	125	63	1870	6	3
Sulfamurazim	870	500	3800	22	13
4-chlorophenyl arsonic acid	43	20	92	46	21

* See the previous paper.

TPD: Therapeutic daily dose.. PLD: Prophylactic daily dose..

The Effect of Long-Term Continuous Medication upon the Weight Gains in Chicks.

Figure 3. Prophylactic Dose.

Figure 4. Therapeutic Dose.

1) White Leghorn male chicks were placed on this experiment at 3 days of age. Each group contained 10 birds.
2) Chicks were fed all mash diets containing drugs, except the control group.

頭頸部を脊上或は左、右に曲げ或は廻轉し、兩翼を擴げ叫鳴しながら左又は右に廻轉し、全身の痙攣を發する 呼吸は深く數は減少する 數分後昏倒する この痙攣は 7~8 時間にして最も劇しくなり大抵 24 時間内に死亡する

b) “NP” 1 回の大量投與後 2~3 時間にして、食慾不振となり、元氣衰え、歩行困難、運動失調が現われる 即ち頸部を傾斜したり、頸部に震動が起り、左右或は後方によろめき正常な歩行が困難となり、劇しい時は“F”類似の痙攣が現われ、顛倒する

と正常姿勢に復歸することが困難となる 多くは投薬 48-72 時間後に死亡する

c) “4-Cl-As” 大量投与後著しく元気が衰え、採食廢絶し、一隅に蹲り、兩眼を閉じ顯著な沈鬱症狀が現われ、そのまゝ死に移行する 綠色をおびた糞を排泄する 豫防量でも投薬長期に亘ると現われる

d) “SM” 大量投与後著しく採食不振となり、元氣衰え、沈鬱症狀を呈する以外に特異な症狀を呈しない

各藥物の中毒量に対する各組織の損傷は吸収と排泄に關係のある腸、腎臓及び肝臓に強く現れる その程度は砒素劑最も強く、殊に肝臓に出血點、黃綠白色の結節があらわれる 次に“SM”、“F”及び“NP”は輕微である 併し何れの藥物でも長期間與えると各臓器細胞の輕度な退行性變化は免れない

尙雛の“F”による耐性の成立について、裏に新美等は“F”を連續投与すると、投薬開始後 7-10 日たてば免毒性を獲得し、雛は“F”による中毒を起さないと報告した⁽¹¹⁾ 著者等は 100-300 g. の雄雛を用い、“F”をアラビヤゴム末 3% 溶液に懸濁せしめて、注射器で雛の嚔嚕内に注入して次のような實驗を行つた 即ち各群 5 羽宛 5 群の雛に、毎日同時刻にそれぞれ 10, 20, 25, 50 mg./kg. の“F”を 7 日間連續投与後、5 日間の間隔(“F”の蓄積作用がないと思われる)をおいて、各群の雛に 500 mg./kg. を一時に投与して對照と比較した 10, 20 mg./kg. 投与群は對照に比し全く異なることなく、500 mg./kg. 投与後 24 時間以内に全部死亡した 25, 50 mg./kg. 投与群は 24 時間以内に死亡なく、48 時間以内に全部死亡し、對照より死亡時間が延長した

III. 考 察

野外に於ける鶏コクシジウム症に対する投薬は經濟的目的であるから、例年本症による損失を経験しながら豫防的に勃發前から長期間藥物を連用することは實施しがたく、殊に藥價が高くなるほど藥效を認めながら益々實施が困難となるのであろう 従つて一般業者は發症してから投薬しがちであつて、早く發症を終息させる目的で、藥物濃度を高くするため、往々有效安全量をこえて、投薬の目的に反する藥害を経験することもあるであらう 著者等は各藥物の毒性並に前章で定めた治療量及び豫防量と LD₅₀ との關係について試験し、野外使用に於ける各藥物の安全使用範圍を實驗的に明かにした 各藥物について検討するに、

(1) “F” HARWOOD et al. は 0.022%, 2 週間の投薬で、僅かに發育遲滯が認められるが、永久的損傷は起らないという⁽¹³⁾ 著者等の實驗では 0.01% の豫防量で 25 日間の投与では、副作用殆どなく、又 0.016% の短期間の投与では中毒作用は現われないが、0.022% を長期間與えると明かに採食量並に體重増加率が減少した “F” の中毒症狀はまず採食不振となり、體重増加が低下し、重症の場合は特有の神經症狀が現われる 治療量は豫防量の僅かに約 1.5 倍で範圍が狭いが、LD₅₀ は治療及び豫防量のそれぞれ約 7 倍及び 9 倍である 従つて神經症狀などの中毒作用の現われた時速かに投薬を

一時中止すれば、藥物による死亡を免れるであらう 雛の日令によつて LD_{50} が異なる結果を得たが、限られた實驗範圍では、藥物耐性の成立する事實は得られなかつた

(2) “BIS” 25 日間の連續投與で、治療及び豫防量共に直接藥物作用と思われる中毒作用は認められなかつた 唯 0.5% の治療量で僅かに採食量の減少が見られた JOHNSON et al.⁽²⁾ は 4, 4'-isopropylidenebis (2-isopropyl phenol) を與えて、材料 100 g. につき 0.5 mg. を檢出しうる化學的分析法によつて、0.2%, 8 週間與えた雛の血液、皮膚、筋肉その他内臓各臓器について藥物の檢出を行つた結果、唯膽汁中に 200 mg. % を含有するが、他の臓器には全く藥物或は phenol 性物質の存在を認めなかつた 又 0.5%, 1.0% で 10 週間與えると發育遲滯が現われるという 著者等の致死量の實驗では、1 回投與による LD_{50} は得られないほど大量であつた 大量投與による雛の病理變化は認められなかつた 他の藥物に比して最も毒性の少ない藥物と思われる 但し豫防的に投與する必要がある

(3) “NP” 豫防及び治療量を 25 日間投與して中毒作用に全く認められなかつた WALETZKY et al. によると、10 日令雛に 0.16%, 0.107%, 0.07% の濃度で 3 週間與えると、運動失調、體姿變調、體重増加率及び採食量の減少などの中毒作用が現われるが、0.16% の濃度だけに雛の死亡が現われる 0.04%, 4~12 週間與えても雛の發育に影響なく、産卵開始、産卵率、孵化率などに變化なく、又 0.15% で 3~15 週間連用しても内臓に病理變化を認めなかつた 又處置鶏の動物試食試験によつても何等の毒性を認めなかつた 著者等の行つた實驗に於いても大量投與による著明な病理變化なく、中毒作用發現後投藥を中止すると速かに恢復する この藥物の治療（豫防）指數は他の藥物に比し最も小さく、即ち LD_{50} は治療及び豫防量のそれぞれ約 15 倍、30 倍で、治療量は豫防量の約 2 倍である アメリカでは豫防量として 0.0125% の濃度が奨められているようであるが、0.0125%~0.07% まで野外で使用する豫防及び治療量の範圍とすれば、最も實用に適する安全使用範圍の廣い藥物であらう

(4) “SQ” 0.01~0.06% の濃度で 8~10 日間の投與では全く中毒作用は現われなかつた LD_{50} 及び治療（豫防）指數は求められなかつたが、治療量 (0.05%), 豫防量 (0.025%) の 25 日間の投與では對照に比し、雛に對する影響は認められなかつた アメリカで野外に用いて最も有効で實用的藥物とされている 従つてその効果並に毒性についての報告も多い 0.05%, 8~10 日間の投與で毒性が現われるが、この濃度で間歇投與すると毒性がない (DELAFLANE et al. 1948)⁽¹⁵⁾ 0.1% の濃度で 30 日間與えると毒性が現われる (PETERSON, 1948)⁽¹⁶⁾ 又 0.03%, 8 週間與えると發育率が減少するが、0.01%、或は 0.02% では雌雄共雛の成長に影響がない (SINGSEN et al. 1948) DAVIS et al. によると、0.05% (水中及び飼料中) 5 日間投與では毒性はないが、Na-鹽の 0.0645% (水中) では毒性が現われる 中毒量投與による症狀は、著明な採食不振が現われ喉嚨は緊張度消失し、軟弱となり膨大する 主なる剖檢變狀は、脾臓、肝臓時には心臓、腎臓の出血或は小黃白色結節、筋肉の出血及び緊張度消失、腹腔内の血樣性液體の滯溜等で

ある

(5) “SM” FARR et al.⁽⁹⁾⁽²¹⁾ は本剤の有効量で雛に対する副作用のあることを報告した 前章の実験で、0.4% の濃度で 9~10 日間の試験期間で 50% が薬物によつて死亡した 又 0.3% で採食及び体重増加が著明に減少した LD₅₀ は治療及び豫防量のそれぞれの約 4 倍, 7 倍の結果を得た 限られた実験ではあるが, 野外で短期間, 治療的に用いて顕著な効果があると思われるが, 副作用のため長期連用は危険であらう

(6) “4-Cl-As” MOREHOUSE et al.⁽⁵⁾⁽⁶⁾ は 4-hydroxy phenyl arsonic acid, 3-nitro 4-hydroxyphenyl arsonic acid 及びそれらの Na-鹽, 又 arsonic acid の halogen 化合物, 2-Chlorophenyl arsonic acid, 4-bromophenyl arsonic acid 及び後 2 者の Na-鹽は *E. tenella* の感染前から投與すると有効なることを報告した 0.003%~0.004% (水中濃度), 0.0022%~0.0055% (餌中) 濃度で盲腸型コクシジウム症による死亡を防止しえず, 又 0.0133%~0.0264% (水中), 0.0625%~0.0551% (餌中) では毒性のため雛は死亡する 0.026%~0.066% (水中), 0.055%~0.0110% (餌中) の濃度で中毒作用を示すことなく出血を防止することを示した GOBLE⁽⁷⁾ によると, 0.03% (餌), 短期間の投薬で毒性のため死亡するが, 0.02% では死亡しない 0.01%, 長期投與で体重増加率が減少する 著者等の試験では, 0.02%~0.05% の濃度で 9~10 日の試験期間中に雛が死亡した 0.006%, 0.01%, 25 日間の投與で雛の死亡はなく, 体重の増加率は前者は対照群よりよく, 後者は劣つたが有意の差は認められなかつた 併し緑色をおびた糞を排泄する 0.02% 以上の濃度で短期間與えると, 全例に肝臓病變が現われ, 0.01%~0.015% では 50~60% に現われるが, 0.005%~0.0075% では殆んど肝臓病變が見られなかつた 治療(豫防)指數は他に比し最も大きな値を示し, LD₅₀ は治量及び豫防量のそれぞれ約 2 倍及び 4.5 倍であつて, 中毒作用は他の薬物に比し最も強く安全使用範圍はせまい

(7) “3-NIT-As” 本剤による LD₅₀ は求められなかつたが, 0.0125%~0.02% の短期間の投與では, 採食量及び体重増加率に著變なく, 肝臓の病變は認められなかつた 併し試験末期に緑色をおびた糞を排泄した 同濃度では “4-Cl-As” より毒性が少い

IV. 總 括

(1) “F” の雛に対する致死量は日令的相違が認められたので, 體重 80~100 g. の同日令の雛について各薬物の LD₅₀ を求めた 即ち “F” 275 mg./kg., “NP” 1.87 g./kg., “SM” 3.8 g./kg., “4-Cl-As” 92 mg./kg. である “BIS” の LD₅₀ は 1 回に投薬出來ぬほど大量であつた

(2) 各薬物の治療(豫防)日量/LD₅₀ × 100 なる治療(豫防)指數では, “NP”, “F”, “SM”, “4-Cl-As” の順に小であつた

(3) 各薬物の治療(豫防)量を 25 日間連續投與し, 雛の體重増加率を見ると, 豫防量では各薬物とも對照に比し著しい相違なく, 治療量では “F” は體重増加率が低下

し, “BIS”, “NP” は相違が認められないが, 其他では不確實であつた

(4) 各薬物の大量1回投与による中毒症状について観察した 各薬物の中毒量による組織の損傷は吸収と排泄に関係のある腸, 腎, 肝に強く現われ, その變狀の程度は砒素剤最も強く, “SM”, “F”, “NP” は輕微である 併し何れの薬物でも各臓器細胞の輕微な退行性變化は免れない

本研究費の一部は昭和 25, 26 年度文部省科學試驗研究費によつた 病理組織學的檢索に御協力を願つた兵庫裕氏並に Sulfiquinoxaline の入手について越智教授の勞に深く謝意を表する 實驗雛の提供を受けた飯島敏三郎氏並に薬物を提供された大日本製薬, 保土谷化學, 鶏友の日本社, Amer. Dow Chem. Co. 及び Amer. Cyanamide Co. に深謝する

文 献

- (1) 田中, 大久保, 池田, 浦川: 日本獸醫協會雜誌, **3** (7), 203 (1950)
- (2) JOHNSON, J. E., MUSSELL D. R. & A. J. DIETZLER: *Annals of the New York Academy of Sciences*, **52** (4), 518 (1949)
- (3) HARWOOD, P. O. & D. I. STUNZ: *J. Parasit.*, **35**, 175 (1949)
- (4) 大久保, 池田, 浦川, 杉本, 松井, 吉岡: 日本獸醫師會雜誌, **4** (5), 136 (1951)
- (5) MOREHOUSE, N. F. & O. J. MAYFIELD: *J. Parasit.*, **30** (6, Suppl.), 6 (Abstract), (1944)
- (6) MOREHOUSE, N. F.: *ibid.*, **32** (1), 20 (1946)
- (7) GOBLE, F. C.: *Annals of the New York Academy of Sciences*, **52** (Art. 4), 533 (1949)
- (8) 山田, 葛野: 日本獸醫協會雜誌, **2** (5), 129 (1949)
- (9) 吉田, 田中, 天野, 窪島: 同誌, **2** (12), 353 (1949)
- (10) 角田: 同誌, **2** (12), 358 (1949)
- (11) 新美, 久葉, 羽野: 同誌, **3** (7), 207 (1950)
- (12) 池田: 畜産の研究, **5** (11), 789 (1951)
- (13) HARWOOD, P. D. & D. I. STUNZ: *Annals of the New York Academy of Sciences*, **25** (Art. 4), 538 (1949)
- (14) WALETZKY, E., HUGHES C. D. & M. C. BRANDT: *ibid.*, 543 (1949)
- (15) DELAPLANE, J. P. & J. H. MILLITT: *Amer. J. Vet. Res.*, **9**, 92 (1948)
- (16) PETERSON, E. H.: *ibid.*, **9**, 77 (1948)
- (17) SINGSEN, E. P., SCOTT H. M. & L. D. MATTERSON: *Poultry Sci.*, **27**, 627 (1948)
- (18) DAVIES, S. F. M. & S. B. KENDALL: *Vet. Rec.*, **65** (6), 85 (1953)
- (19) FARR, M. M. & E. E. WEHR: *J. Parasitol.*, **32**, 353 (1946)
- (20) FARR, M. M. & D. S. JAQUETTE: *Amer. J. Vet. Res.*, **8**, 216 (1947)

COMPARATIVE STUDIES ON THE ANTICOCCIDIAL EFFECTS OF VARIOUS DRUGS ON EXPERIMENTAL COCCIDIOSIS (E. TENELLA) IN CHICKENS.

II. ON THE TOXICITY OF DRUGS.

Yoshio OHKUBO, Miyoshi IKEDA and Norimoto URAKAWA.

(From the Laboratory of Veterinary Pharmacology, Department of Veterinary Science, Faculty of Agriculture, University of Tokyo)

(Received for Publication Sept. 14, 1953)

(1) Since it was observed that the lethal dose of Furacin for chickens differed according to the age of the chicken, chickens used in the experiments weighed about 80–100 grams, and were all day old, male White Leghorns.

The median lethal doses of the drugs were respectively as follows: Furacin 275 mg./kg.; Nitrophenide 1.87 g./kg.; Sulfamerazine 3.8 g./kg.; 4-chlorophenyl arsonic acid, 9.2 mg./kg. LD₅₀ in Bisphenol was too large to be given as a single dose.

(2) The therapeutic (prophylactic) index of the drugs, therapeutic(prophylactic) daily dose/LD₅₀ × 100, decreased in the following order; (i) Nitrophenide, (ii) Furacin, (iii) Sulfamerazine and (iv) 4-chlorophenyl arsonic acid.

(3) Effects of the continuous administration of the prophylactic or therapeutic doses on the weight gains of chickens were observed over a 25 day period. Continuous medication with the prophylactic doses of the drugs had no appreciable retarding effects, as compared to those of untreated controls. However, growth-retarding effects resulted from medicated diets containing the therapeutic dose, 0.022%, of Furacin but in others the weight gains did not differ from those in untreated controls.

(4) The acute toxicity of the drugs in chickens which received a large single dose, was observed. The intestine, kidney and liver, responsible for the functions of absorption and secretion were markedly affected, according to the microscopic examination of the pathological lesions caused by the toxic affects of the doses of drugs and particularly most affected by the arsonic compounds, although Sulfamerazine, Nitrophenide and Furacin showed slight affects.