

# ナイトロフェナイド及び其各種異性体による 鶏コクシデウム治療試験

角 田 清 尾 形 藤 治 國 久 泰 太 郎

農林省家畜衛生試験場

## (1) 緒 言

コクシデウム治療薬としては古くから多種の薬剤が試みられたが何れも満足な結果は得られなかつた。Levine (1939, 1941) がスルホンアミド剤の有効なる事を発見して以来本薬剤による療法は急速な進歩をとげた。併し本薬剤は長期間連続使用すると憂うべき中毒症を起す事と高価な事が欠点であつた。Waletzky et al (1946, 1949) は多数のデフェニール化合物につき研究中ナイトロフェナイド (m, m' dinitrodiphenyl disulfide) の有効なる事を確かめ、これに就いて精細な研究を行なつておるが、本剤の各種異性体に就いてはふれておらなかつた。我々は本剤及び各種異性体に就き、其の治療効果を確かめる爲本実験を行なつた。

## (2) 材料及び方法

実験に用いた雛は白レグ雄で孵化後 7~10 日目のものを使用した。雛は人工孵化直後滅菌した飼育箱でコクシデウム非感染の状態を育雛し加温は電熱 (24°C~32°C) を使用した。飼料は日本配合飼料会社の初生雛一号を用いた。コクシデウムは *Eimeria tenella* の發育オーシストを用い 1 羽当たり平均 8,000~15,000 個の経口投與により感染せしめた。薬剤はコクシン (CaCO<sub>3</sub> 98.8% ナイトロフェナイド 1.2% 保谷化学) ナイトロフェナイド結晶及びバラ体として, p, p'-dinitrodiphenyl-disulfide (p-p' 2), p p'-dinitrodiphenyl-trisulfide (p-p' 3) pp'-dinitrodiphenyl-tetrasulfide (pp' 4), オルソ体として oo'-dinitrodiphenyl-disulfide (oo' 2), oo'-dinitrodiphenyl-trisulfide (oo' 3), oo'-dinitrodiphenyl-tetraulfide (oo' 4) 及び 2, 2'-4, 4'-tetranitrodiphenyl-disulfide (2, 4, N) 及び構造未決定の polysulfide (x) を

用い何れも一定量を飼料に混入し一日 4 回分與し投薬は感染前, 感染同時, 感染後の多段階に分けて行なつた。効力の判定は体重増加, 臨床症状, 盲腸病変, オーシスト数等に就いて行なつた。

## (3) 実験成績 I

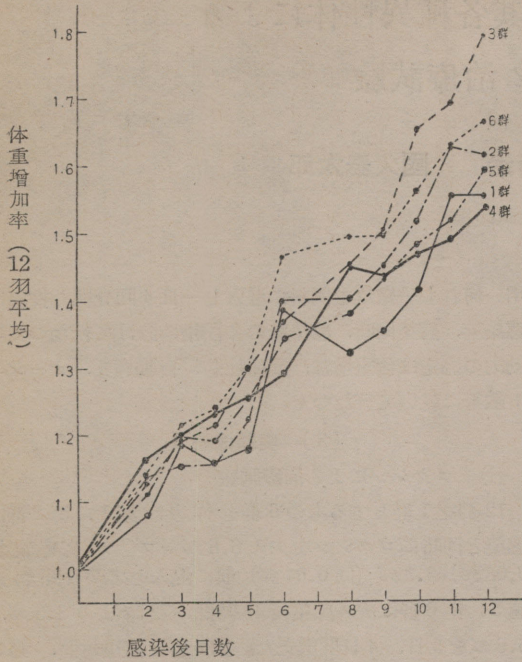
### (i) コクシンによる治療試験

12 羽を 1 群とするもの 6 群を作り, 第 1, 第 2 群は感染と同時にコクシンを夫々 6.6% (フェナイド 定量 0.08%) 3.3% (同 0.04%) 餌に混入して 7 日間與え第 5, 第 6 群は夫々感染後 48 時間, 72 時より 3.3%, 6.6% を 5 日, 4 日間與えた。第 4 群は感染対照, 第 3 群は正常対照群とした。実験開始後 4~5 日で第 1, 第 2 群共食欲減退し体重増加も劣つて来た。5 日目に第 4 群は少量の血便, 下痢を認めたが, 臨床的には正常群と差異は無かつた。第 1, 第 2 群は糞が白色を帯び下痢が認められた。この異状は CaCO<sub>3</sub> の過剰の結果と考えられる。6 日目には第 4 群は 4 羽斃死し他は何れも血便が認められた。第 3 群以外のものには食滞, 消化不良が顯著であつた。7~6 日目に第 4 群中 2 羽斃死生存したものは次第に血便も止り食欲も正常となつて回復の徴を認めた。特に第 1, 2, 4, 5 群の体重増加率は依然正常群より劣つておつた。白色の下痢は投薬中止後 3 日目まで続き 4 日目には回復した。各群体重増加率は〔第 1 図〕に示す如くであつた。これは各群の実験開始前日の平均 (12 羽) を I としこれに対する増加率を示したものである。処致群は何れも 6~8 日の間に停止又は減少の傾向が認められ第 4 群は一見増加しておるがこれは斃死雛を除いて計量したためである。12 日目に生存した各群の半数を解剖し盲腸内の変状を検索した。その結果は〔第 1 表〕に示す如くであつた。即ち第 1, 2 群は第 3 群に比し少数のオーシストを認めた他は殆んど區別出来なかつたが第 5, 6 群には中程度の変状が認められた。併し第 4 群に比し明かに軽度であつた。

### (ii) 免疫試験

Kiyoshi Tsunoda, Toji Ogata, Yasutaro Kunihisa: Studies on the coccidiostatic effect of the nitrophenide and its isomers against the chicken coccidiosis. (Government Experimental Station for Animal Hygiene)

第1図 各実験群体重増加率



第1表 各群解剖所見

群	雛数	(1) オースト数	盲腸			(2) 出血斑
			正常	萎縮	肥大	
第1群 K. 6.6%	6	(1~2)・1 (0)・5	6	0	0	(-) 6
第2群 K. 3.3%	6	(2~3)・3 (1)・1 (0)・2	6	0	0	(-) 6
第3群 正常対照	6	(0)・6	6	0	0	(-) 6
第4群 感染対照	3	(10~)・2 (5~10)・1	0	2	1	(+) 3
第5群 K. 3.3%	6	(5~10)・1 (1~5)・4 (0~1)・1	2	4	0	(+)(1) (-)(5)
第6群 K. 6.6%	6	(1~2)・5 (0)・1	3	3	0	(-) 6

K. コクシン

1, 盲腸内容等量稀釈 × 200, 10 視野平均

2, (-) - 0, (+) - (1~5), (++) - (20 以上)

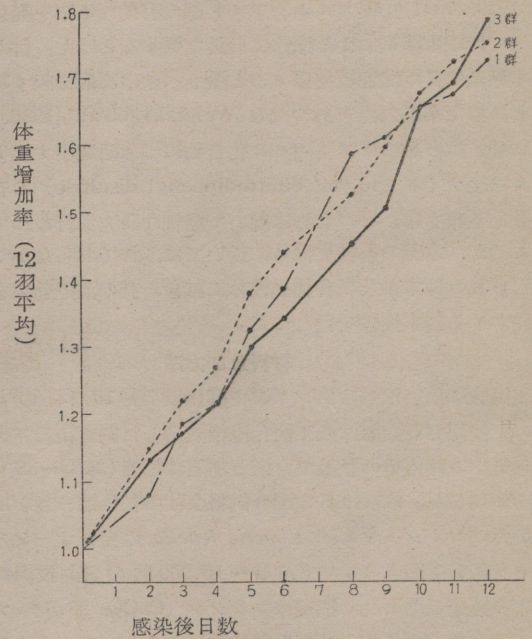
一度フェナイドで処致した雛は約3週間は再感染に対し免疫されると云われているが (Waletzky and Hadges, 1946) 疑問の点があるので先の試験で生存した雛を初感染後17日目に各群共150,000個のオーストを経口投与した。結果は〔第2表〕の如くであつた。即ち第1, 2, 3群共顕著な症状を呈して大部分が斃れ、第5

第2表 各群の再感染に対する態度

群	雛数	血便感染後 5~7日	斃死数
第1群 K. 6.6%	6	6	5
第2群 K. 3.3%	6	6	4
第3群 正常対照	6	6	4
第4群 感染対照	3	1	0
第5群 K. 3.3%	6	4	0
第6群 K. 6.6%	6	4	0

K. コクシン

第2図 ナイトロフェナイド結晶による治療効果 (各群体重増加率)



6群は大部分が症状は認められたが回復し、第4群のみは1羽にわずかの血便が認められたのみであつた。即ちフェナイドで処致したものはそれが不完全で雛が中程度の症状を呈する様な時でなければ免疫は得られないことが判明した。

(iii) ナイトロフェナイド結晶の治療効果

実験 (i) と同様フェナイドの結晶を第1群 0.08% 第2群 0.04% の割合に餌に混じ、1日4回分與、感染と同時に7日間投薬した。体重増加率は〔第2図〕の如くで、正常群と殆んど同様の傾向を示した。感染後13日目に解剖し検索を行なつたが各臓器共異常は認められなかつた。第2群 (0.04%) のみには少数のオーストを認め

たが盲腸出血斑、ネクローゼ等は全く認められなかつた。従つて実験 (i) で処理群は白色下痢等が認められたのは  $\text{CaCO}_3$  過剰の結果と考える。

#### (4) 実験成績 II

パラ体 3 種、オルソ体 3 種、他 2 種計 8 種を実験 I と同様の方法で感染前 3 日、当日、同後 1~3 日にわたり 1 羽あたり 0.8~0.08% の割に餌を混入 1 日 4 回分與して治療効果を調べた。disulfide はパラ、オルソ、共に  $\text{NO}_2$  の位置が異なるのみであるが治療効果は殆んど無く、予防効果もなかつた。(pp' 3), (pp' 4), (oo' 3) (oo' 4), 及び (2.4N), (x), 共に殆んど効力を有しないことが判明した。又毒力も殆んどなく 0.3% でわづかに反應を示し 0.8% で食慾減退、中絶等が認められたが投薬を中止すると 2 日目に回復した。又毒力は S の数及び  $\text{NO}_2$  数の増加につれて増大する傾向が認められた。以上の結果からこれ等異性体が殆んど効力を有せずメタ体のみが卓越せる効力を有する事実は興味ある点である。

#### (5) 考 察

Waletzky (1946, 1949) 等はフェナイドを治療的には 0.075% 予防的には 0.02~0.0125% で良好な結果の得られる事を報じておるが、我々の実験もこれとほぼ等しい値が得られたが 0.04% で少数のオーシストの認められる事から 0.0125% では少し濃度が低下すぎる様に思う。又飼育環境其他の違いから本邦では少なくとも予防的には 0.03%~0.04% を用いた方が良いと思う。コクシンの場合はフェナイドの実量 0.08% で餌に混入の場合総量 6.6% となる。餌料中には已に約 3.1% の  $\text{CaCO}_3$  が混入して居るのが普通であるから約 9.7% の  $\text{CaCO}_3$  が混入する結果となる。従つて雛は臍嚢内の胃液がこれのため中和され食滯下痢消化不良等の原因となつて居るのである。已に米國ではフェナイドを 25% の割に大豆粉に混入してこの害を防止している。従つて 0.04% 以下の場合、かなり長期にわたり投與し得るが、それ以上の場合には注意を要する。フェナイド処理後

の雛の免疫は低濃度を與え中程度の症状で抑制した場合にのみ起り完全に短期間に治療したものには得られない。これはサルファ剤の場合と全く同様でフェナイドの特性ではないことが判明した。

各種異性体の効力に就いてはナイトロフェナイド (m, m'-dinitrodiphenyl-disulfide) 以外は殆んど効力はない事が判明した。従つて本剤の効力は  $\text{NO}_2$ , S 等の数は効力と無関係で -S-S-、基と  $\text{NO}_2$  基とのベンゼン核を介しての結合様式が問題である事がうかがわれるので、メタの tri, tetra の化合物を作り比較すると共にこれら異性体の酸化還元電位の差の比較をも行う爲目下試験中である。

#### (6) 要 約

(1) コクシンはフェナイド実量 0.04% 以下の場合には比較的副作用はないがそれ以上特に治療の場合は混合剤 ( $\text{CaCO}_3$ ) 過剰による副作用が現われる。

(2) フェナイドによる免疫は本剤特有のものではなく不完全治療した場合にのみ現われ、これはサルファ剤等の場合と同様の現象である。

(3) 各種異性体は殆んど無効であり m, m'-dinitrodiphenyl-disulfide のみが卓越した効力を有する事が認められた。

#### 文 献

- 1) Levee, P. P. (1939): The effect of sulfanilamide on the course of experimental avian coccidiosis. Cornell Vet., vol. 29, p.309.
- 2) Levee, P. P. (1941): The coccidiostatic effect of sulfaguanidine. Cornell Vet., vol. 31, p. 107
- 3) Waletzky, E. and C.O. Hughes (1946): The relative activity of sulfanilamides and other compounds in avian coccidiosis. Am. J. Vet. Res., vol. 7. p. 365.
- 4) Waletzky, E., C. O. Hughes, and M. C. Brandt (1949): The anticoccidial activity of Nitrophenide. Ann. New York Acad. Sci., vol. 52, p. 543.
- 5) Animal industry news letter (Lederle) Part II, vol. 4 No. 5.