

# *Eimeria caviae* 感染モルモットにおける Sulfadimethoxine と Sulfamonomethoxine の効果

飯島利彦 松井利博 森井 勤 小林富美恵 藤野隆志

(平成元年4月17日掲載決定)

Key words: *Eimeria caviae*, Sulfadimethoxine, Sulfamonomethoxine, medication

## 諸 言

*Eimeria caviae* はモルモットに寄生する病原性の強いコクシジウムで、世界中に広く分布しており、我が国におけるその寄生率も極めて高いことが報告されている(武藤ら, 1985 a, b)。著者らも関東地方の実験動物業社の5社7経路から購入したモルモットの糞便検査を行った結果、1経路を除いたすべて(SPFを含む)から本種のオーシストが検出され、それらの中から極めて強い病原性を示す株を分離した。しかし本種の予防や治療薬に関する報告は極めて少なく、他のコクシジウムに効果が認められた薬剤が本種にも有効であろうとは考えられるものの、その投薬や投薬期間などはまだ調べられていない。そこで抗コクシジウム剤として従来からよく知られている Sulfadimethoxine と Sulfamonomethoxine の本種に対する効果を、最も簡単で実用性の高い飲水添加による投与方法で調べた。

## 材料および方法

供試モルモットは体重約250gの Hartley 種の雌で、実験前に数回蔗糖液浮遊法による糞便検査を行ない、オーシスト陰性であることを確認した後、cocciidium-free の管理下で飼育した。

*Eimeria caviae* 原虫は、実験動物業社より購入した自然感染モルモットの糞便からオーシストを分離した後、単一オーシスト法により株化(N-1株)したもので、これをモルモットに接種して増殖させた後に使用した。

Sulfadimethoxine (SDM) と Sulfamonomethoxine (SMM) はともに Na 塩の純末を使用した。

## 実験1

モルモットへの感染は、1頭当たり致死量である  $2.2 \times 10^6$  個のオーシストを経口接種(濃感染)することにより行なった。薬剤の投与は SDM または SMM とともに 1200, 800, 600 および 300ppm の濃度に飲水に混ぜて摂取させる方法で行なった。投薬はオーシスト接種後 0~7, 6~13 および 0~13 日目の期間に行なった。これら

の実験では1群3頭を用いたが、800または600ppmを0~13日目まで投薬した群については、それぞれ8頭を用いた。

## 実験2

軽感染における薬剤の効果調べるために、モルモットに1頭当たり  $2.2 \times 10^2$  個のオーシストを経口接種した。SDM または SMM は、ともに 600, 300 および 150ppm の各濃度に飲水に混ぜて 0~13日目まで摂取させた。

薬剤の効果は、試験モルモットにおける臨床症状ならびにオーシストの排泄状況により、1) 症状もオーシストの排泄もまったく認められなかった場合(+), 2) 濃感染では症状やオーシストの排泄が認められても生残した場合、軽感染ではオーシストの排泄が少量であった場合(±), 3) 無投薬対照と同様の経過を示した場合(-) の3段階に分けて判定した。

なお実験1および2に先立ち、N-1株感染モルモットにおけるオーシストの排泄状況と臨床症状とを調べる目的で、オーシスト  $2.2 \times 10^6$  個またはこれの10倍階段希釈系列を作製して、 $2.2 \times 10^6$  個を32頭(700g台2頭を含む)に、 $2.2 \times 10^5$  個を12頭に、 $2.2 \times 10^4$  個を7頭に、 $2.2 \times 10^3 \sim 10^0$  個を1群2頭のモルモットにそれぞれ接種した。

## 結 果

N-1株感染モルモットにおけるオーシストの排泄状況と臨床症状とを調べた結果、 $10^6$  個台、 $10^5$  個台および  $10^4$  個台接種群では10~12日目から被毛粗剛、食欲・摂水の廃絶ならびに下痢便(血便を伴う)の排泄などの症状が現れ、いずれも11日目からオーシストの排泄が認められた。また  $10^6$  個台接種群は全例が、 $10^5$  個台は80%がともに13日目に死亡し、 $10^4$  個台接種群でも17日目までに50%強がそれぞれ死亡した。しかし  $10^3$  個台またはそれ以下の接種群には顕著な臨床症状が認められず、接種数の減少に応じてオーシストの排泄数も減少する傾向がみられた。Fig. 1にこれらの1群2頭の成績を示した。

## 実験1

オーシスト  $2.2 \times 10^6$  個接種における SDM と SMM の効

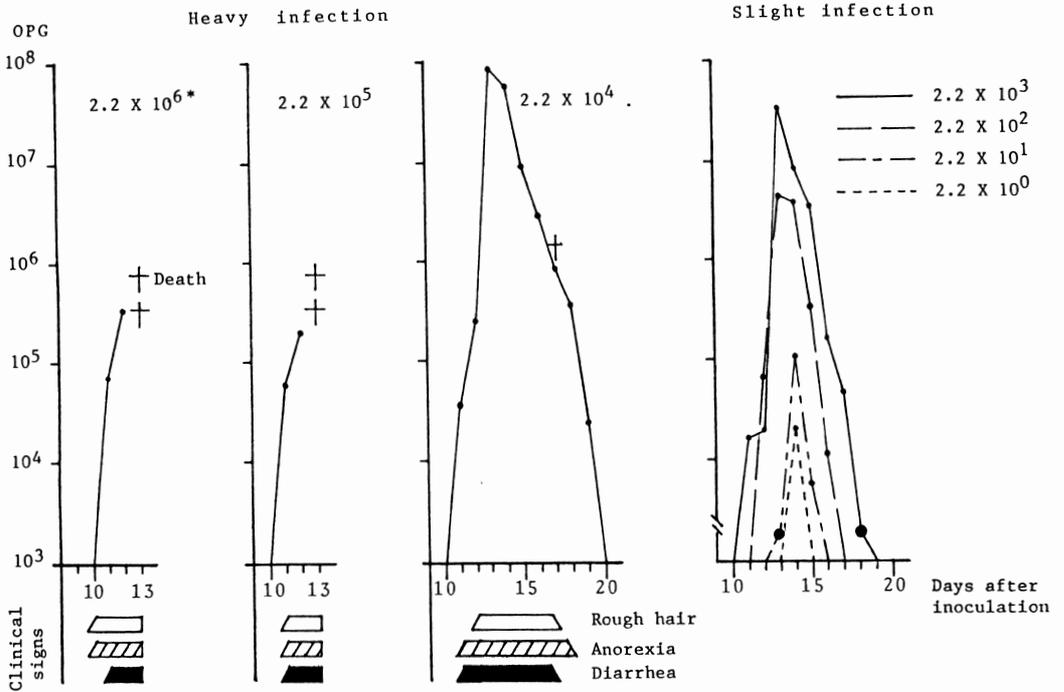


Fig. 1 Mean O.P.G. values and clinical signs in guinea pigs infected with *Eimeria caviae*. (2 head/group)  
 \* : Number of oocysts inoculated.  
 • : Oocyst positive by sugar flotation method.

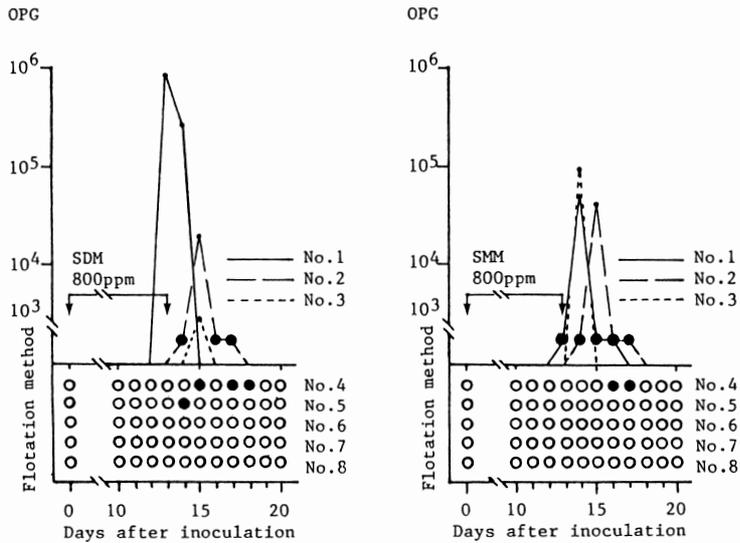


Fig. 2 *Eimeria caviae* oocyst excretion in guinea pigs treated with sulfadimethoxine 800 ppm or sulfamonomethoxine 800 ppm.  
 o : Oocyst negative by sugar flotation method.  
 • : Oocyst positive by sugar flotation method.

果を調べた結果、両薬剤ともに800および600ppmを0～13日目の期間投薬した群では、いずれにも顕著な臨床症状は認められなかった。800ppmを投薬したモルモットにおけるオーシストの排泄状況を Fig. 2 に示した。SDM 投薬群では8例中5例に1～4日間オーシストの排泄が認められ（2例は蔗糖液浮遊法でのみ陽性）、そ

れらのOPG値の最高は $2.9 \times 10^3 \sim 8.7 \times 10^5$ 個であった。残り3例からはオーシストの排泄がまったく認められなかった。SMM 投薬群では8例中4例に2～4日間オーシストの排泄が認められ（1例は蔗糖液浮遊法でのみ陽性）、それらのOPG値の最高は $4.0 \sim 8.9 \times 10^4$ 個であった。4例からはオーシストの排泄がまったく認められな

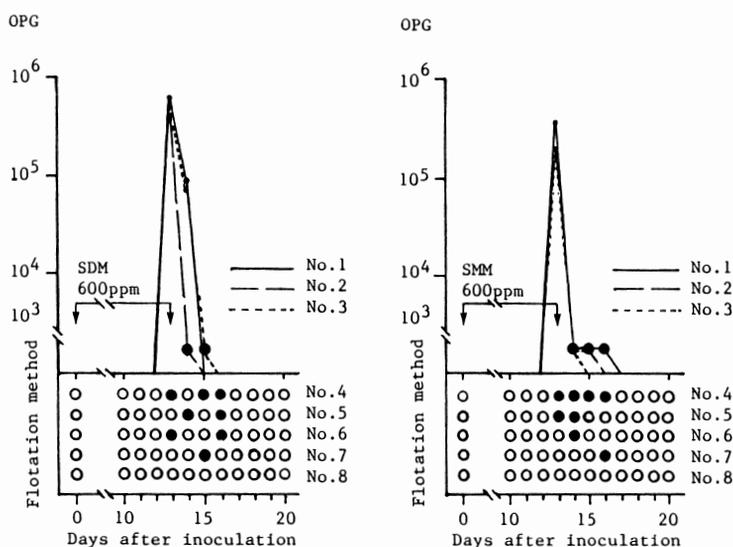


Fig. 3 *Eimeria caviae* oocyst excretion in guinea pigs treated with sulfadimethoxine 600 ppm or sulfamonomethoxine 600 ppm.

Table 1 Effects of sulfadimethoxine (SDM) and sulfamonomethoxine (SMM) in guinea pigs infected with  $2.2 \times 10^6$  oocysts of *Eimeria caviae*

Drug	Dose (ppm)	Treatment (days)	No. of guinea pigs	No. of oocyst positive	Prepatent period	Maximum OPG	Effectiveness
SDM	1200	0~7	3	3	13, 13, 13.	$5.8 \times 10^3 \sim 5.4 \times 10^5$	?
SMM	1200	0~7	3	3	13, 13, 13.	$3.0 \times 10^5 \sim 4.8 \times 10^6$	?
SDM	1200	6~13	3	3	12, 13, 13.	$3.4 \times 10^5 \sim 1.2 \times 10^6$	?
SMM	1200	6~13	3	3	13, 13, 13.	$2.9 \times 10^5 \sim 4.9 \times 10^6$	?
SDM	600	0~7	3	3	13, 13, 13.	$7.2 \times 10^4 \sim 2.0 \times 10^5$	±
SMM	600	0~7	3	3	13, 13, 13.	$1.4 \times 10^5 \sim 7.3 \times 10^5$	±
SDM	600	6~13	3	3	13, 13, 13.	$2.1 \times 10^5 \sim 1.3 \times 10^6$	±
SMM	600	6~13	3	3	13, 13, 13.	$3.3 \times 10^5 \sim 7.3 \times 10^5$	±
SDM	300	0~7	3	3	12, 12, 13.	$2.7 \times 10^5 \sim 2.7 \times 10^6$	±
SMM	300	0~7	3	3	12, 13, 13.	$1.3 \times 10^5 \sim 6.8 \times 10^5$	±
Untreated control*			3	3	11, 11, 11.		

? : No evaluation because guinea pigs drank little water.

± : Incompletely effective

\* : All guinea pigs died on day 13.

Table 2 Effects of sulfadimethoxine (SDM) and sulfamonomethoxine (SMM) in guinea pigs infected with  $2.2 \times 10^2$  oocysts of *Eimeria caviae*

Drug	Dose (ppm)	Treatment (days)	No. of guinea pigs	No. of oocyst positive	Prepatent period	Maximum OPG	Effective-ness
SDM	600	0~13	3	0	No oocysts		+
SMM	600	0~13	3	0	No oocysts		+
SDM	300	0~13	3	0	No oocysts		+
SMM	300	0~13	3	0	No oocysts		+
SDM	150	0~13	3	0	No oocysts		+
SMM	150	0~13	3	2	13*, 16*		±
Untreated control			4	4	13, 13, 13, 13.	$2.2 \times 10^6 \sim 5.4 \times 10^6$	

+ : Effective

± : Incompletely effective

\* : Oocysts were seen only by sugar flotation method.

かった。

600ppmを0~13日目の期間投薬したモルモットにおけるオーシストの排泄状況をFig. 3に示した。SDMまたはSMM投薬群ともに8例中7例にオーシストの排泄が認められ(各群4例は蔗糖液浮遊法でのみ陽性)、それらのOPG値の最高は $4.1 \sim 6.1 \times 10^5$ 個と $2.1 \sim 3.9 \times 10^5$ 個であった。

他の投薬群では、いずれも生残したものの一部には上記臨床症状がみられ、13日目から全例に多量のオーシストの排泄が認められた(Table 1)。なお、1200ppm投薬群はいずれも摂水量が極めて少なかった。

#### 実験 2

$2.2 \times 10^2$ 個接種の場合は、SMM・150ppm投薬群で13日と16日目にそれぞれ1例から蔗糖液浮遊法でのみ少量のオーシストが検出された他、SDM、SMMともにいずれの投薬群からもオーシストの排泄が認められなかった(Table 2)。

#### 考 察

Kleeberg and Steenken (1963)は、モルモットにsuccinylsulfathiazoleを0.05%の濃度に飲水に混ぜて1月間摂取させれば、*E. caviae*による爆発的な流行を防ぎ得ることを報告している。しかし、感染の規模や投薬後のモルモットにおけるオーシストの排泄状況などについては記載されていないので、どのような感染状況のもとでどの程度の薬剤の効果が得られるのかは明らかでない。

SDMとSMMとは従来から抗コクシジウム剤としてよく用いられており、SDMは主としてニワトリをはじめ、ウサギ、ウシなどに寄生する*Eimeria*に、また、SMMはネコ寄生の*Isospora*型のコクシジウム(*Toxoplasma*を

含む)に対してより有効な予防および治療効果が認められている(Ito *et al.*,1974;木原ら, 1971;松井ら, 1977;Tsunoda,1963;Tsunoda *et al.*,1968)。

今回調べた*E. caviae*は、両薬剤に対して同様の感受性を示した。すなわち、致死量であるオーシスト $10^6$ 個台接種(濃感染)例では、接種後0~13日目の期間SDM、SMMともに600または800ppmを連続投薬することにより、モルモットにはいずれも顕著な臨床症状は現れず、またそれらの半数以上にオーシストの排泄が認められたものの、このうち約半数は蔗糖液浮遊法でのみ陽性で、他もそのOPG値は低く排泄期間も短かった。特に800ppm投薬群では、双方ともにその半数にはオーシストの排泄がまったく認められなかった。感染後に顕著な臨床症状が認められない、オーシスト $10^2$ 個台接種(軽感染)例では、300ppmを0~13日目の期間連続投薬した場合には全例が、また150ppmの低濃度でも、SMM投薬群の2例に1日のみ蔗糖液浮遊法でオーシストが検出された他はその排泄がまったく認められなかった。これらの結果は、*E. caviae*のモルモット体内における増殖はかなり抑制されたことを示唆している。軽感染における両薬剤の低濃度の限界は150ppmであると考えられるが、感染量が不明な自然感染に対してはSDMまたはSMMを600ppm以上連続投薬することにより、その予防効果が得られるものと考えられた。

しかし投薬期間を短縮した場合には、モルモットはいずれも生残したものの、それらから多量のオーシストの排泄が認められ、無投薬対照群にみられたのと同様の臨床症状も出現した。特に感染6日目から投薬を開始したモルモットが多量のオーシストを排泄したことから明らかのように、両薬剤による治療効果は極めて少なかった。

コクシジウムのオーシストは高熱に対して弱いことが

よく知られており (Schneider *et al.*, 1972; Ito *et al.*, 1975), 従来から行われている飼育室や飼育箱の熱湯消毒と SDM または SMM の連続投薬とを併用すれば, *E. caviae* による汚染が出現した場合でもその蔓延を防ぎ得るものと考えられた。

なお, SDM, SMM とともに 1200ppm 投薬群では苦味のためかモルモットの摂水量が極めて少量であったので, 飲水添加による方法では 800ppm が上限であろうと考えられる。

#### 謝 辞

終わりに, Sulfadimethoxine と Sulfamonomethoxine とを分与いただいた第一製薬株式会社, 加藤正博先生に厚く御礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) Ito, S., Tsunoda, K. and Nishikawa, H. (1974) : Effects of robenidine and some other drugs on mice experimentally infected with *Toxoplasma*. *Nat. Inst. Anim. Hlth Quart.*, 14, 129-136.
- 2) Ito, S., Tsunoda, K., Taki, T., Nishikawa, H. and Matsui, T. (1975) : Destructive effect of heating against *Toxoplasma* oocysts. *Nat. Inst. Anim. Hlth Quart.*, 15, 128-130.
- 3) 木原正視, 檜垣克巳, 河原田圭三, 小倉与四夫, 角田 清. (1971) : 牛のコクンジウム症に対するスルファジメトキシンの効果. *日獣会誌*, 24, 347-349.
- 4) Kleeberg, H. H. and Steenken, Jr. W. (1963) : Severe coccidiosis in guinea-pigs. *J. S. Afr. vet. med. Ass.*, 34, 49-52.
- 5) 松井利博, 森井 勤, 飯島利彦, 伊藤進午, 角田 清. (1977) : ネコ寄生 *Isospora rivolta* に対する sulfamonomethoxine の効果. *寄生虫誌*, 26, 235-239.
- 6) 武藤 健, 杉崎正雄, 遊佐智栄, 野口洋子. (1985 a) : モルモットのコクンジウム症に関する研究 1. 臨床-病理学的研究. *Exp. Anim.*, 34, 23-30.
- 7) 武藤 健, 遊佐智栄, 杉崎正雄, 田中金一, 野口洋子, 田口京子. (1985 b) : モルモットのコクンジウム症に関する研究 2. 疫学調査. *Exp. Anim.*, 34, 31-39.
- 8) Schneider, von D., Ayeni, A. O. and Dürr, U. (1972) : Zur physikalischen Resistenz der Kokzidien-oocysten. *Dtsch Tierärztl. Wschr.*, 79, 561-569, 626-633.
- 9) Tsunoda, K. (1963) : Drug-resistant chicken coccidia (*Eimeria tenella*) and experimental treatment of chickens infected with them. *Nat. Inst. Anim. Hlth Quart.*, 3, 133-141.
- 10) Tsunoda, K., Imai, S., Tsutsumi, Y. and Inoue, S. (1968) : Clinical effectiveness of sulfamonomethoxine and sulfadimethoxine in spontaneous coccidial infections in rabbits. *Jpn. J. vet. Sci.*, 30, 109-117.

Abstract

EFFECTS OF SULFADIMETHOXINE AND SULFAMONOMETHOXINE  
AGAINST *EIMERIA CAVIAE* INFECTION IN GUINEA PIGS

TOSHIHIKO IJIMA, TOSHIHIRO MATSUI, TSUTOMU MORII,  
FUMIE KOBAYASHI AND TAKASHI FUJINO

(Department of Parasitology, Kyorin University School of Medicine,  
Shinkawa 6-20-2, Mitaka, Tokyo 181, Japan)

Efficacy of sulfadimethoxine (SDM) and sulfamonomethoxine (SSM) was tested in guinea pigs infected with *Eimeria caviae*. The criteria used in evaluating the effects of the drugs were the number of oocysts shed and clinical signs. The guinea pigs were inoculated with  $2.2 \times 10^6$  (heavy infection) or  $2.2 \times 10^2$  (slight infection) oocysts of *Eimeria caviae* and treated with 800 or 600 ppm (against heavy infection) and 600, 300 or 150 ppm (against slight infection) SDM or SMM in drinking water, respectively. The drug was administered for 13 days from the day of infection.

In the heavy infection groups, all the untreated control guinea pigs showed several clinical signs (anorexia, diarrhea and rough hair) from 10 days PI, and began to shed oocysts from 11 days and died on day 13. All the treated guinea pigs did not show any clinical signs and some of them shed no oocysts. Although the other shed fewer oocysts than those from the control guinea pigs, the oocysts from the half of them were detected only by sugar flotation method.

In the slight infection groups, all the untreated control guinea pigs began to shed many oocysts from 13 days PI, but the treated guinea pigs, except 2 of 3 guinea pigs treated with 150 ppm of SMM, did not shed any oocysts.

These results indicate that the treatment of SDM or SMM prevents the development of *Eimeria caviae* in guinea pigs.