

水産用医薬品使用指針 1

水 産 庁

水産用医薬品使用指針 1

水 産 庁 編

はじめに

水産養殖の発展に伴い、魚病による被害も増加し、魚病の種類も多様化してきておりますが、これに伴い、水産用医薬品の使用も増大してきております。そして、最近では、単に魚病による被害だけでなく、これら魚病対策に使用される水産用医薬品等からも様々な問題が生じてきております。具体的には、薬剤耐性菌の出現、薬剤の魚体内残留等であり、とくに魚体内残留については、養殖生産物が直接人の口に入ることから、出荷の際には所定の休薬期間を守る等十分な注意が要求されています。

このような背景のもとに、昭和54年9月には「薬事法」が一部改正され、新たに動物用医薬品に関する使用規制が行われることとなり、水産用医薬品についても、対象魚、対象医薬品、休薬期間等具体的な基準を設定すべく準備が進められているところであります。

水産用医薬品が魚病対策に果たしてきた役割は極めて大きなものがあると考えられますが、一方では、用法・用量等使用方法を誤ればかえって害をもたらすというような恐れがあります。

水産庁では、このような事態を憂慮し、また、薬剤の適正使用は、より効果的な魚病対策をもたらし、ひいては、より合理的な養殖につながるとの観点から、現場の指導者層を対象として、魚病診断指針、魚類等防疫指針の作成に引き続き、水産用医薬品の正しい使用方法等を解説した水産用医薬品使用指針を3年計画で作成することとし、第1年度事業として、現場の使用状況等からスルファモノメトキシ、ニフルピリノール、塩酸オキシテトラサイクリン、アンピシリン、トリクロルホンを選定し、これらに関する使用指針の作成を社団法人日本水産資源保護協会に委託しました。

幸い同協会並びに同協会内に設けられた編集委員会の委員をはじめ、多くの協力者の御努力により、水産用医薬品についての物理化学的性質、作用機序、薬剤耐性、副作用、用法・用量等を解説した指針第1号を刊行するに至りました。ここに関係各位の御協力に対して深く謝意を表します。なお、この指針書は現段階における知見を整理したものであり、完全とはいえない面もありますが、技術の進歩や新たな知見が得られた場合の状況の変化によって逐次改訂することを予定しています。

最後に本書が全国の魚病研究者並びに養殖技術指導者に広く活用され、水産養殖業者の健全な発展に資するよう期待します。

昭和55年3月

水産庁研究部長

山内 静夫

本書の使用上の注意

本書は、水産用医薬品の適正使用等に関する実用的な手引書として作成したものであり、内容には、未だ学会等に報告されていないようなものも含まれている。又、推定の域を出ないようなものも参考のために敢えて含めてある。したがって、本書の内容を一般研究論文等に準じて学術的な報告等に引用されることのないようお願いする。

(水産用医薬品使用指針編集委員会)

——水産用医薬品使用指針編集委員(第1集)——

委員長

江 草 周 三

(東京大学農学部教授)

委 員

井 上 進 一

(日本動物薬事協会水産薬部会主査)

窪 田 三 朗

(三重大学水産学部教授)

岩 田 一 夫

(宮崎県水産試験場主任研究員)

佐 沢 弘 士

(動物医薬品検査所長)

牛 山 宗 弘

(静岡県富士養鱒場主任研究員)

田 代 文 男

(岐阜県水産試験場主任専門研究員)

尾 崎 久 雄

(東京水産大学教授)

富 永 正 雄

(長野県水産指導所長)

川 津 浩 嗣

(宮崎大学農学部教授)

原 武 史

(養殖研究所病原生物研究室長)

楠 田 理 一

(高知大学農学部教授)

(アイウエオ順)

目 次

総 論	1
1. 水産用医薬品の必要条件	1
2. 水産用医薬品の薬剤または薬物としての性質	1
3. 水産用医薬品の分類と概説	2
1) 抗 菌 剤	2
(1) 抗 生 物 質	2
(2) サルファ剤	3
(3) ニトロフラン剤	3
(4) その他の化学療法剤	4
2) 消毒剤・殺菌剤	4
(1) 逆性石けん	4
(2) ハロゲン化合物	4
(3) 酸 化 剤	4
(4) 色 素 剤	4
(5) ホルマリン	5
3) 駆・殺虫剤	5
(1) 有 機 磷 剤	5
(2) ホルマリン	5
(3) 過酸化物質製剤	5
(4) 塩類および酸類	6
(5) 色 素 剤	6
4) 代謝関連剤	6
5) 麻 酔 剤	6
4. 水産用医薬品使用上の問題点	6
1) 水産用医薬品に対する知識と認識	6
(1) 養殖魚類に対する安全性	6
(2) 使用者に対する安全性	9
(3) 魚体内残留と休薬期間	10
(4) 環境汚染と分解性	10
(5) 飼餌料に添加した水産用医薬品の安全性	11
(6) 病原生物との関連	11
(7) 用法・用量, 効能・効果の判断	11
2) 水産用医薬品使用上の注意事項	11
(1) 予防と水産用医薬品の使用	11
(2) 予防とワクチン	12
(3) 養殖管理と予防	12
(4) 正確な診断と適正医薬品の選択	14

(5) 投 薬	14
---------	----

スルファモノメトキシ	17
------------	----

1. 前 文	17
2. 薬剤についての解説	17
1) 化学構造	17
2) 物理化学的性質	17
3) 作用機作	18
4) 抗 菌 力	18
5) 生体内における代謝・排泄	18
(1) ニジマス	19
(2) ア ユ	19
(3) ウ ナ ギ	19
(4) ブ リ	20
(5) マ ダ イ	20
(6) カタクチイワシ	21
6) 定 量 方 法	21
(1) Bratton-Marshall 津田変法	22
(2) Tishler 変法	22
(3) 畜産物中の残留物質検査法(厚生省)	22
7) 副作用・毒性	22
(1) 実験動物の急性毒性	22
(2) 魚 毒 性	22
3. 適 用	23
1) 治療法の選択	23
(1) 宿主からみた場合	23
(2) 寄生体からみた場合	24
(3) 薬剤からみた場合	25
2) 薬剤感受性試験成績に基づく使用	25
3) 薬剤感受性試験	25
(1) サルファ剤の MIC 測定法と MIC	25
(2) サルファ剤の感受性ディスク試験法	25
(3) 感受性ディスク試験実施上の注意	26
4) 魚病細菌の耐性分布	26
4. 用法・用量	28
1) 投薬量・投薬期間	28
(1) 有効血中濃度および維持するための投薬	28
(2) <i>in vivo</i> における治療効果	28
(3) 野外における治療試験	29
(4) 効果の判定法	29
2) 投 薬 法	29

(1) 経口投与	29
(2) 薬浴	31
3) 標準用法による副作用	32
4) 過誤使用による中毒	32
5) 休薬期間の理論と実際	32
5. 製 品	33
 ニフルピリノール	34
1. 前 文	34
2. 薬剤についての解説	37
1) 物理化学的性状	37
(1) 化学構造および物理化学的性質	37
(2) 水中における安定性	37
2) 抗 菌 作 用	37
(1) 抗微生物スペクトル	37
(2) 病魚由来細菌に対する抗菌力	38
(3) 抗菌作用に及ぼす接種菌量, 培地 pH および培養温度の影響	38
(4) 抗菌作用様式	38
(5) 細菌の核酸およびたん白合成に対する作用	39
3) 魚における体内分布および排泄	39
(1) 定 量 法	39
(2) 薬浴後の体内分布および排泄	42
(3) 薬浴条件による体内移行量の変化	42
4) 副作用・毒性	42
(1) 魚類に対する安全性	42
(2) 薬浴毒性に及ぼす薬浴条件の影響	42
(3) マウスに対する経口毒性	43
3. 適 用	43
1) 適 応 症	43
2) 本薬剤選択に際して	44
3) 感受性試験実施方法	44
(1) 使 用 法	45
(2) 試 験 方 法	45
4) 各種魚病細菌の耐性分布	46
4. 用法・用量	46
1) 投薬量・投薬期間の理論と実際	46
(1) 除菌効果	46
(2) 実験的感染魚の生死判定による薬浴効果	47
(3) 実験的体表傷害魚に対する治療効果	47
2) 標準用法における副作用	49

3) 過誤使用による中毒	50
(1) 実験魚における症状	50
(2) 現場における事故例	50
4) 休薬期間の理論と実際	50
5. 製 品	51

塩酸オキシテトラサイクリン

1. 前 文	53
2. 薬剤についての解説	53
1) 性 状	53
(1) 構 造	53
(2) 物理・化学的性質	53
2) 抗 菌 作 用	54
(1) 作用機作	54
(2) 抗菌力の測定	54
(3) 抗菌力に影響する要因	54
(4) 抗菌スペクトル	54
(5) 最小発育阻止濃度 (MIC)	54
3) 薬 剤 耐 性	54
(1) 緒 言	54
(2) 耐性獲得率	54
(3) 交 差 耐 性	55
(4) 魚病耐性菌の分布	56
4) 吸 収・分 布・排 泄	56
(1) 吸 収	56
(2) 体 内 分 布	57
(3) 排 泄・残 留	58
5) 毒 性・副 作 用	58
(1) 毒 性	58
(2) 副 作 用	58
3. 適 用	59
1) MIC と治療効果の関係	59
(1) ニジマス・在来マス	59
(2) ア ユ	59
(3) コイ・キンギョ	60
(4) キャットフィッシュ	60
(5) ウ ナ ギ	61
(6) ハ マ チ	61
4. 用法・用量	63
1) 投 薬 方 法	63
(1) 淡水魚の投薬方法	63

(2) 海産魚の投薬方法	64
2) 投薬量・投薬期間の理論と実際	64
(1) 組織内濃度とその持続	64
(2) 治療例と効果判定	67
3) 休薬期間の理論と実際	68
(1) 薬剤の残留期間	69
(2) 薬剤残留におよぼす生理条件および飼育条件の影響	71
(3) 定 量 法	73
4) 標準用法における副作用	73
5) 過誤使用による中毒	73
5. 製 品	73
アンピシリン	75
1. 前 文	75
2. 薬剤についての解説	75
1) 化学構造	75
2) 物理化学的性質	75
3) 作用機作	76
4) 抗 菌 力	78
5) 耐 性	79
6) 生体内における代謝・排泄	80
(1) 定 量 法	80
(2) 実験動物における吸収と排泄	81
(3) 魚における吸収と排泄	82
7) 毒性・副作用	83
(1) 実験動物における安全性	83
(2) 魚における安全性	84
3. 適 用	84
1) 本薬剤の選択	84
2) 薬剤感受性試験	85
(1) 寒天平板希釈法	85
(2) 感受性ディスク法	85
3) 類結節症菌の耐性分布	85
4. 用法・用量	86
1) 投薬量・投薬期間	86
(1) 実験感染魚に対する治療効果	86
(2) 自然感染魚に対する野外治療効果	86
(3) 効果判定法	86
2) 投 薬 法	87
3) 標準用法における副作用	87
4) 過誤使用による中毒	87

5) 休薬期間の理論と実際	87
5. 製 品	87

トリクロルホン

1. 前 文	89
2. 薬剤についての解説	89
1) 化学構造・名称	89
2) 物理化学的性質	89
3) 検出定量法	89
(1) リ	89
(2) トリクロルホン	90
4) 殺 虫 力	90
5) 作用機作	91
6) 生体内における代謝・排泄	91
7) 毒 性	91
(1) 急性毒性	91
(2) 亜慢性毒性	92
(3) 慢性毒性	92
(4) 特殊毒性試験	92
(5) 魚に対する TL_m と副作用・毒性	94
(6) 水中残留性	94
3. 適 用	94
1) 薬剤感受性	94
2) 耐性, その他	94
3) 飼育, 環境条件	95
4. 用法・用量	95
1) 使用濃度, 散布間隔の理論と実際	95
2) 散 布 方 法	97
3) 標準用法による副作用	97
4) 過誤使用による中毒	97
5) 休薬期間の理論と実際	98
6) 使用上の注意	99
(1) 水 温	99
(2) pH	99
(3) 他の生物への影響	99
(4) 他剤との併用または混用	100
(5) そ の 他	100
5. 製 品	100

付 録

1. 水産用医薬品一覧表	103
2. 通 達 集	128

総 論

水産増養殖の最近の発展はめざましいが、一方では、魚病による被害も増大し、都道府県からの報告によるとその被害額は昭和48年の88億円から、昭和52年には196億円へと達している。双方の内訳を比較すると被害の減ったと考えられる魚病も数多いが、逆に、昭和48年にはなく昭和52年のみに現われているというような新しく発見されている魚病も多い。

水産用医薬品は、このような突発的であり、放置すれば大量被害をもたらす魚病に対して、効果が即効的に現われること等から、各地で使用されはじめ、現在では魚病対策の主流をなすほどになっている。ちなみに、市販されている水産用医薬品は、抗菌剤としての抗生物質から麻酔剤、栄養剤等に至るまで、その製品数は100を超える。

しかしながら、「医薬品は両刃の剣」といわれるように、病害防除に果たしてきた功績は計り知れないが、一方では、残留の懸念、耐性菌の出現等様々な問題をひきおこしている。

これらは①魚病が水を媒介としており、感染メカニズム、病害防除法等未解な点が多いこと、②各医薬品記載の用法・用量を超えた不適正な使用があったこと、等に起因するものと考えられ、水産用医薬品等の用法・用量等を中心とした使用に係る再検討と再認識を迫られるに至っている。また、法的にも、54年9月の薬事法改正により動物用医薬品に係る使用規制が盛り込まれることとなり、再評価等必要な事項を検討する準備の段階に入っている。

本水産用医薬品使用指針は、以上のような背景から、水産用医薬品の用法・用量の意義を理解し、不適正な使用を防ぎ、休薬期間を遵守するなど効果と安全性を中心に、使用に係る事項について本年度から3か年に亘って解説しようとするものであり、本年度は、サルファ剤—スルファモノメトキシシン、ニトロフラン剤—ニフルピリノール、抗生物質—塩酸オキシテトラサイクリン、アンピシリン、殺虫剤—トリクロロホンの計5種について、

それぞれの化学的性質、安全性、有効性、実用性、吸収・排泄、副作用などを各論で述べる。

1. 水産用医薬品の必要条件

水産用医薬品という言葉が一般的に使用されているが、特別な法律上の定義付けはなく、本指針という水産用医薬品とは、動物用医薬品の範ちゅうの中で養殖魚介類を対象とした製造承認を受けているものをいう。

水産用医薬品の主な必要条件としては、次のようなものが考えられる。

- ①疾病の原因に対して適正な用法・用量の下で効果が得られること。
- ②魚類に対して安全性が確認されていること。
- ③水産用医薬品の使用者に対して安全対策がとられていること。
- ④魚体内残留と休薬期間の関係が確認されていて、適正な休薬期間が設定されていること。
- ⑤分解性等から環境汚染上の安全が確認されていること。
- ⑥保管中の安定性や飼・餌料に添加したものの経時的減耗(効力・力価)の速度等が分かっていること。
- ⑦病原生物との関係、とくに耐性を起こす難易度等に関すること。
- ⑧経済性その他のこと。

2. 水産用医薬品の薬剤または薬物としての性質

ここでは主として魚類を対象とした薬理作用などの性質を述べるが、不明な点も多いので先ず一般論について記す。

薬理作用とは薬物が生体に対して示す作用をいい、それは①機能への影響作用、②吸収作用、③直接・間接作用、④効果速度、⑤有効性などの観点から分類されてい

る。(i)ある臓器や組織・細胞などの機能が薬物によって促進増強する場合を興奮といい、逆に低下する場合を抑制という。この両者は可逆的であって、薬物が消失すれば機能への影響も消失する。しかし、薬物が消失しても機能への影響が残ったり、組織に器質的な変化が起こる場合は麻痺と言う。(ii)薬物を用いた部位にのみ作用が限られている場合を局所作用、吸収後に他部位で作用を現わす場合を吸収作用または遠達作用という。遠達作用はその作用範囲によって全身作用と選択作用とに分けられる。(iii)薬物の投与により一次的に起こる作用を直接作用、その結果として次に起こる作用を間接作用という。(iv)薬物投与後、早急に(30分以内)作用が現われた場合を速効性、それ以上の時間を要するものを遅効性といい、効果の持続時間の短いものを一過性、長いものを持続性があるという。(v)疾病の治療に有効な薬理作用を主作用、有害な作用を副作用という。

これらの薬理作用は投与方法、投与量、生体内における種々の要因などによって影響される。薬物の吸収は薬物の物性・化学的性質、投与方法、塩の種類や剤型などによって影響される。ここではとくに同一の原体からなる薬物でも塩の種類によって吸収性や組織親和性が相違し、その結果、薬効に著しい差が起こることに注目しなければならない。吸収された後は体液の流れに伴って組織・細胞に移行する。この移行は薬物の性質によって程度に差があり、中枢神経系への移行調節は「血液脳関門」で行われるし、臓器組織中の薬物濃度と体液中のそれとの間には一定の平衡関係があることも知られている。特定の器官組織にとくに分布しやすい場合にその薬剤はそこに親和性があるといい、例外的にはほとんどの薬剤が分布しにくい器官組織などにその薬剤が多少でも分布する場合、親和性があるという表現が使用されることもある。一般に薬物は吸収後に生体内で図1のような経過を経て排泄・消滅または残留する。いずれにしても体内における病的異常を正常に復するためには薬物が目的とする局所に到達しなければ有効性を発揮できないし、薬物の濃度が治療に必要な期間を通して最低有効濃度以上でなければならない。薬浴の場合を除いて、投薬(施薬)は断続的であり、その血中濃度や組織内濃度は原則的に波状の経時変化をする(図2)。

体内に吸収された薬物は化学変化をうけずに有効なもの、化学的变化をうけて有効になるもの、化学的变化により有効性に影響をうけるものなどがあり、そのような化学的变化には薬物代謝酵素などが関与している。体内変化の主な形式は酸化、還元、加水分解、抱合、合成な

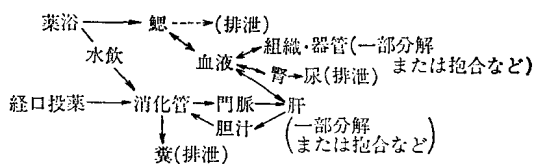


図1. 薬物の魚体内における移行

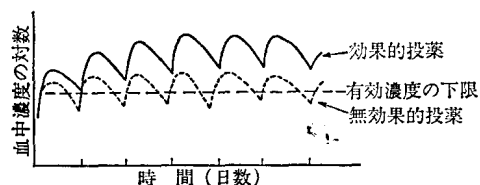


図2. 薬剤の連続投与時の血中濃度

どである。

薬物は吸収・分布・体内変化を経て体外に排泄されるが、排泄に至る速度はしばしば効果に影響する。魚類では水産用医薬品の吸収排泄について不明な点が多いが、排泄は腎臓、鰓、消化管、胆汁、粘液腺などで行われていると考えられている。また、薬物はその種類によってそれぞれの排泄型があり、消化管などで再吸収されるものもある。

3. 水産用医薬品の分類と概説

養殖魚介類に発生する疾病の予防・治療には水産用医薬品として承認されている医薬品の他に、医薬品ではない化学物質や天然物なども用いられている。これらを分類すると次のようになる。

- 1) 抗菌剤(抗生物質, サルファ剤, ニトロフラン剤, その他の化学療法剤)
- 2) 消毒剤・殺菌剤等(逆性石けん, ハロゲン化合物, 酸化剤, 色素剤, ホルマリン等)
- 3) 駆・殺虫剤(ピチオノール, 有機リン剤, ホルマリン, 過酸化剤, 塩類, 酸類等)
- 4) 代謝関連剤(栄養剤, 解毒剤, 代謝改善剤等)
- 5) 麻酔剤

以上の他に現在開発研究が進行中のものとして生物学的製剤(ワクチン)等があることも付記する。

1) 抗 菌 剤

(1) 抗 生 物 質

抗生物質の分類は対象となる病原生物, 抗菌スペクト

ラムに基づいた作用範囲、抗生物質産生微生物などによりなされている。水産用医薬品として使用されている抗生物質はいずれも抗細菌性であり、抗原虫用としてフマギリンが研究されているに過ぎない。それらは抗菌スペクトラムの示す作用範囲によって広範囲性抗生物質（クロラムフェニコールやテトラサイクリン類）、狭範囲性抗生物質（ペニシリン類）、両者の中間的なものを中範囲性抗生物質（マクロライド系抗生物質、現在——水産用医薬品としては該当するものなし）に分けられている。アンピシリン（アミノベンジルペニシリン）は水産用医薬品として唯一のペニシリン製剤であるが、これは合成ペニシリンに属し、ペニシリンの中では比較的広範囲性である。

細菌に対する抗生物質の作用機序は3大別されている。アンピシリンなどのペニシリン類は細胞壁合成阻害作用を、ポリミキシンB、コリスチン、ストレプトマイシン等は細胞質膜障害作用を、クロラムフェニコール、テトラサイクリン類、マクロライド系抗生物質等は細胞質内のたん白合成阻害を起こす。抗生物質のたん白合成阻害は抗生物質の種類により、作用点にそれぞれ特徴があり、多少の違いがあるといわれている。

水産用医薬品として抗生物質が多用されるようになったのはサルファ剤が使用時の用法・用量の誤りから副作用を外見的に現わしやすく、しかも病原菌の種類によっては比較的容易に耐性をもつこと、ニトロフラン剤が経口的に血中濃度をあげにくいこと、抗生物質がサルファ剤やニトロフラン剤にくらべて扱いやすく、効果が明瞭なことなどの理由によるといわれている。

(2) サルファ剤

サルファ剤は1960年代に入って魚類養殖の領域で細菌感染症の化学療法剤として脚光を浴び、水産養殖専用の薬剤、スルフィソゾールが開発された。水産用サルファ剤の開発初期にはその使用に当たって養殖業者は用法・用量を守っていたので事故と考えられるものは比較的少なかったが、1970年代に近づくにつれ、用法・用量を守らず、粗雑な取り扱いのためにしばしば副作用による事故と考えられるものが起こっている。なおその前後から水産領域にも抗生物質が普及し、現在に至っているが、現在でもサルファ剤で十分に対応できる疾病が少なくないのでそのような疾病に対してまで抗生物質を使用するのは必ずしも合理的ではない。

サルファ剤の分類は、サルファ剤の発達に伴って歴史的に5期に分けられている。水産用医薬品として現在使用されているものは主として第3期(持続性サルファ剤・

スルフィソミジン、スルフィソキサゾール時代) および第4期(新持続性サルファ剤時代)のもので、例外的には第2期のものもある。なお、第5期(超持続性サルファ剤時代)のものも実用化が検討されたことがある。水産用医薬品として第2期に属するものはスルファメラジンだけであり、サルファ剤開発当初にはスルファダイアジンやスルファチアゾールなども使用されたことがある。第3期のものとしてはスルフィソキサゾール他スルフィソミジン(日本薬局方)がある。以前はスルフィソキサゾールモノエタノールアミン塩をアワビのジヤンカ病防除にも使用していたが、現在はスルフィソミジンのナトリウム塩とスルフィソゾールナトリウム塩がそれに使用されている。モノエタノールアミンはヒトの医薬品の有機溶剤として使用されていたが現在では有害性により禁止されている。第4期の水産用医薬品にはスルファジメトキシ、スルファモノメトキシ、スルフィソゾールがある。このうちスルフィソゾールにはグルタミン酸様の呈味効果がある。これらのサルファ剤のナトリウム塩はいずれも可溶散として使用されている。

(3) ニトロフラン剤

ニトロフラン剤はニトロフラン基 NO_2-O を有する合成抗菌剤の総称である。水産の領域で最初に開発された医薬品はニトロフラゾンで、この薬剤はブリに寄生するハダムシ(ベネデニア・セリオラエ)を淡水浴で駆除する際の添加薬剤として使用され、目的はハダムシによる皮膚の損傷部の再生促進と細菌感染の防止であった。その後養殖種苗魚の運搬時にニトロフラゾンを活魚槽の水にとかすとスレの予防に役立つことがわかったが、ニトロフラゾンは抗菌力が弱いために、現在では数種のニトロフラン剤が開発されている。

ニトロフラン剤はいずれも黄色から橙赤色の結晶でその希薄溶液は黄色を呈し、殺菌性の強い抗菌剤である。一般に中性ないし弱酸性の水には難溶で、水溶液中のニトロフラン剤は光線に容易に分解する。アルカリ性が強い溶液ほど溶解度が大きく、分解しやすくなる。分解すると抗菌作用を失う。熱に対しては安定である。有機溶剤として一般に用いられているものはN-Nジメチルホルムアミドである。

抗菌スペクトラムは比較的広範囲性というべきものが多い。また、原虫類の一部のものに対しても有効性が認められているものもある。

ニトロフラン剤は側鎖の構造によりアゾメチン型(-CH=N-)とビニール型(-CH=CH-)に分けられ、前

者の水溶液は後者のそれよりもやや安定性と再生促進作用がすぐれ、抗菌力が劣る傾向がある。ちなみに、アゾメチン型に属するニトロフラン剤にはニトロフラゾン、パナゾン、フラゾリドンが、ビニール型にはニフルピリノール、ジハイドロオキシメチルフラトリジン、ニフルスチレン酸ナトリウム、ニフルブラジン塩酸塩（現在中止）が水産用医薬品として名を連ねている。

ニトロフラン剤はニフルスチレン酸ナトリウムを除けば、いずれも正常な生理状態にある消化管からは吸収されにくいために薬浴剤として使用されている。すべてのニトロフラン剤は経鰓的に魚体内へ吸収されやすく、薬浴10分程度で血中濃度が当初の薬液濃度を上回るものもある。なお、この経鰓吸収は薬液の温度に影響されやすく、注意を要する。また、いくつかの副作用があるといわれているので規定以上の高濃度、長期の使用を避け、直接人体に吸収されないように扱う必要がある。

（4）その他の化学療法剤

水産用医薬品として本項の範囲にあるものはチアンフェニコール、オキシリン酸、ナリジクス酸の3種類である。この他に過去に使用されたものとしてトリメトブリムとサルファ剤の合剤がある。

チアンフェニコールはクロラムフェニコールのニトロ基のところがメチルスルフォニル基とおきかわっただけの非常によく似た構造式をもつ合成抗菌剤である。

2) 消毒剤・殺菌剤

消毒剤あるいは殺菌剤と呼ばれているものの中で水産用医薬品はポピドン沃素剤だけである。

水産用医薬品以外の主要な薬剤は次の通りである。

（1）逆性石けん

陽イオン性洗剤とも呼ばれ、強力な殺菌作用のほか、起泡性、溶血性、たん白変性（沈澱）作用がある。殺菌作用は低濃度では静菌的であるが、高濃度では殺菌的である。器具などの消毒に用いられるが、活魚に対しては毒性が大きいので養魚池などに流入しないように、使用時には注意を要する。

細菌に対する作用は菌内に入った陽イオンが、必須イオンを菌体外へ追い出したり、菌体内酵素やたん白を変性するためと言われている。養殖業者の中にはある種の逆性石けんを IPN や IHN 対策用として使用し、成果をあげた例もあると伝えられている。

（2）ハロゲン化合物（ポピドン沃素を除く）

ここでいうハロゲン化合物とは、ハロゲン（塩素、臭素、沃素）をイオンあるいは分子状に解離し、強い殺ウ

イルス、殺菌作用をもつものを指す。ハロゲンは細胞内諸成分をハロゲン化し、同時に強力な酸化作用をもって細胞を破壊して殺ウイルスと殺菌の効果を現わす。これらの作用をもつ物質は概して不安定で、密栓しておかないと保存中に有効ハロゲン量が経時的に減量しやすい。塩素を解離するものとして、サラン粉（カルキ）と次亜塩素酸ナトリウムがあり、魚を搬出した後の養魚池消毒や器具類の消毒に用いられている。これらはいずれも有機物を酸化し、活性を失う。最近では比較的安全性の高い有機塩素消毒剤のクロラミンが開発され、利用されるようになった。すべて強い魚毒性があるが、養魚池中のあるいは器具に付着した活性塩素が消失すれば、魚毒性も消失する。

（3）酸化剤（ハロゲン化合物を除く）

水産用医薬品としては本項に入るものにペルオクソ炭酸ソーダと過酸化磷酸二ナトリウムの2種があるが、これらは駆虫剤の項で述べる。水産用医薬品以外に使用されているものは、オキシドール（過酸化水素水）と過マンガン酸カリの2種である。前者と後者の水溶液はいずれも有機質に対して強力な酸化作用を呈し、殺菌する。後者は卵の消毒に用いられる。

（4）色素剤

色素の中には優れた殺菌作用などをもつものがある。このような性質を持つ色素をとくに色素剤と呼ぶ。色素剤は消毒剤ではなく、病原生物に対する選択性がある。この点はニトロフラン剤の性質と一致している。色素剤には水産用医薬品はない。しかし水産増養殖の領域で過去に、あるいは現在もそれらのもつ抗原虫作用、殺菌作用、殺カビ作用を利用している。それらはアクリジン系色素に属するアクリフラビンとアクリノール、チオニン系色素のメチレンブルー、トリフェニールメタン系色素のマラカイトグリーンの4種である。

アクリフラビンとアクリノールはいずれも黄褐色ないし黄赤褐色の粉末で、水溶液は黄色を呈する。蛍光色素で組織浸透性が大で、とくに鰓から吸収しやすい。血清などたん白質の存在下でも殺菌作用を現わすし、抗原虫作用もある。催奇形性や突然変異性があり、これらの溶液中で長期間魚を飼育すると不妊になったり、卵をその中に放置しておくとも奇形魚を生むこともある。なおアクリノールは海水にはとけにくい。作用機序はアクリジンイオンが細菌中の酵素活性を阻害し、DNA 合成作用を失わすためと考えられている。

メチレンブルーはチオニン系色素（チアジン系染料）ですぐれた抗原虫作用の他に弱い殺菌作用と殺カビ作用

がある。主として淡水魚の外部寄生性原虫の殺虫剤として使用される他に、マラカイトグリーンでは毒性が強すぎる稚魚に対して水生菌の防除にも使用される。本色素剤の抗原虫効果を高めるためにしばしば食塩浴が併用される。メチレンブルーの水溶液は溶存酸素をとりこんで青緑色になり、還元されれば無色のリウコメチレンブルーになり、いずれも病原生物に対する効果を失う。また水中の有機物、活性炭、活性白土などに吸着されて溶液の色調が淡くなる。メチレンブルーの抗原虫作用の作用機序については虫体内の脱水素酵素をはじめとする種々の酵素を不活性化するためと考えられているが、不明の点も多い。

マラカイトグリーンはトリフェニールメタン系色素でメチレンブルーよりも強い魚毒性をもっている。魚毒性の程度を比較するとマラカイトグリーンはメチレンブルーの10～20倍である。マラカイトグリーンは殺菌作用もあるが、むしろ水生菌（ミズカビ）の防除剤として著名であり、同時に外部寄生性の原虫類に対しても強い殺原虫性をもっている。水産の領域で用いられているマラカイトグリーンはすべて蓚酸塩であり、主な用法は魚卵に付着する水生菌の防除、マス類の水生菌症の治療、種々の魚類の原虫感染症に対する防除などである。なお、魚卵の水生菌防除の際にはこの色素剤が発眼期のものに催奇性を示すから、使用してはならない。以前はウナギの水生菌症の治療にも用いられたが、シラスウナギに対しては毒性が強いこと等から現在は使用されていない。この色素もメチレンブルーと同様に水中の有機物、活性炭、活性白土などにより吸着されやすく、溶存酸素を消費して変色し、還元されてリウコマラカイトグリーンになる。リウコマラカイトグリーンは薬理効果を失うが、マラカイトグリーンとの間に可逆性があり、ピクリン酸溶液中などで再発色する。

このものがもつ毒性は植物性繊維、セルローズに強い選択吸着性があること、および原形質毒性によると考えられており、その間にあって種々の酵素を不活性化することがわかっている。

色素剤は薬浴に際して魚毒性が魚の発育段階や水温により相違する。一般に仔稚魚に対する毒性は成魚のそれよりも著しく大きく、適用時の水温が高いと毒性も強く現われる。

(5) ホルマリン

本剤は殺菌作用も強いが、殺虫剤として使用されているので、そこで述べる。

3) 駆・殺虫剤

本項に属する薬剤は、経口投与により内部寄生性の動物を体外に駆除または体内で殺虫するものおよび鰓などに寄生する外部寄生虫を駆除するもの、薬浴により外部寄生性の動物を駆除・殺虫するもの、水中に散布して環境虫の有害動物とその幼生などを殺虫撲滅するものである。

内部寄生虫は一般に薬剤に対する種特異性があるが、このうち消化管内寄生虫に用いる薬剤は消化管から体内へ吸収されにくいものが望ましいし、組織内寄生虫に対しては、吸収された有効成分が寄生局所に集中されると効果的である。

なお、水中に散布して用いるものは、使用方法からみると医薬品というよりもむしろ衛生薬剤や農業に近い。

(1) 有機燐剤

原虫類から甲殻類に至る外部寄生虫類の殺虫を目的とした散布薬剤で、水産用医薬品として使用されているものはトリクロロホン製剤だけである。本剤はイカリウムシやチョウなどの淡水性寄生性甲殻類とその幼生の駆除に用いられている。

(2) ホルマリン

ホルムアルデヒドの35%水溶液で、この系統の化合物中で最も強いたん白質凝固作用と浸透性がある。そのためにホルマリン水は殺菌、殺原虫、殺吸虫効果が大きく、淡水養殖魚に外部寄生する吸虫類の駆除に用いられている。ホルマリンはヒトに対しても毒性が強い等の問題があるのでこれに替わるべき安全性の高い水産用医薬品の開発が望まれる。

(3) 過酸化水素製剤

磷酸二ナトリウム・過酸化水素製剤とペルオクソ炭酸ソーダ剤とがある。これらの過酸化水素製剤は、長期の保存や湿気存在で発生期の酸素を除々に放出して効力が低下し、その安定性に問題がある。また、使用海水の塩分低下時や高水温時には魚に対する毒性が高まるし、誤って淡水溶液中に魚を投入すれば高いアルカリ性のために死に至る。毒性はペルオクソ炭酸ソーダの方が高く、使用後の廃水排棄による環境汚染は磷酸二ナトリウム・過酸化水素剤にみられる。

(4) 塩類および酸類

これらの中には水産用医薬品はない。塩類中で一般に使用されているものは食塩および岩塩である。これらを適切な濃度の水溶液にすれば原虫類に対して単独でも効

果的であるが、色素剤などに補助剤として添加すると相乗効果が得られる。また、濃食（岩）塩海水液は前述のようにえらむしの駆除に有効であり、淡水処理後に飽和食（岩）塩海水中にアコヤガイを投入すれば害虫である多毛類（ポリドラシリアータ）の殺虫効果もある。

ウナギの鰓腎炎の予防・治療のために池に食塩や岩塩を散布すると効果があるが、水質や底質が悪化することもある。一般に岩塩は食塩よりも魚毒性が強く、異常を招くこともある。

酸類の中で外部寄生性原虫の駆除・殺虫に使用されるものは醋酸に限られている。酸は体表や鰓を保護している粘液を変性させることもある。

(5) 色素剤

原虫類に有効なものが多い。2) 項参照。

以上述べた薬剤などの他にキニーネや硫酸銅なども使用されることがある。

4) 代謝関連剤

この中には水産用医薬品というよりもむしろ飼料添加物的な成分あるいは処方のものが多い。単独成分のビタミン剤としてはビタミンE、硝酸チアミン、パントテン酸カルシウム、ピオチンがあり、総合ビタミン剤的なものとしては種々の処方のプレミックスがある。

消化吸收促進を目的とした水産用医薬品には胆汁末、解毒にも関与するといわれているウルソデスオキシコール酸やグリクロノラクトン、ビール酵母などがある。

5) 麻酔剤

最近まで魚の麻酔剤にはウレタンが多く用いられていたが、現在ではウレタンにかわってメタアミノ安息香酸エチルメタスルホン酸塩、オイゲノールが使用されている。前者は魚類に、後者は魚類と甲殻類の一部に有効である。

4. 水産用医薬品使用上の問題点

水産用医薬品使用上には、種々、問題点が多い。たとえば用量の根拠とブリ養殖との間だけでも次のような疑問点があり、これらについては十分な研究がなされていない点も多い。

- ①放養重量や放養尾数が正確に計られているか。
- ②放養尾数の何%が正常な食欲を保持しているか。
- ③成長段階別に投餌料の流失比率は——餌の質による流失比率は。

④飼・餌料中の薬剤が摂餌物中にどの程度残っているか。

⑤粘結剤を使用した場合の摂養率は。

⑥薬剤混合時の均一性は。

⑦餌料に薬剤を混合してからの薬剤効力（力価）の経時的減耗度は。

⑧投餌担当者の投餌技術の水準は。

以下、水産用医薬品使用上の諸問題について述べる。

1) 水産用医薬品に対する知識と認識

それぞれの水産用医薬品がそれぞれの疾病に対して効果を示さなければならないのは当然のことであるが、以下に述べる諸点について医薬品を使用する者は十分な知識をもち、その意義を認識する必要がある。

(1) 養殖魚類に対する安全性

それぞれの水産用医薬品は急性毒性や亜急性毒性が特定の条件下で実験的にしらべられている。飼・餌料に添加する経口薬では、その医薬品が飼・餌料に均一的に混入されていないと安全性は保証できないし、効果も十分に期待できない。一般に投薬量は放養総魚体重について計算されるが、摂餌量が著しく低減したときには上述の基準で計算された投薬量を少量の飼・餌料に混入して魚に与えるのは危険を伴うことがある。食欲を失った病魚は摂餌せず、食欲のある魚が薬品を含む飼・餌料を多量に摂るために、薬物中毒を起こすことがある。このようなことは特に副作用性の強い薬剤を用いる場合にみられるので注意しなければならない。多くの疾病では一般に食欲の低下が発病の前兆として、あるいは疾病の進行に伴ってみられる。したがって、日常、飼・餌料の投与量と食欲についての記載を怠らなければ、疾病の早期発見にも役立つし、投薬量の判断にも役立つ。

薬剤の経口投与に際して事故を起こしやすいものとしては、①脊椎椎体の脱臼骨折：スルファイソミジン、スルファメラジン、スルファモノメトキシンなどのサルファ剤およびネグホンが急性的に、②食欲の低下または喪失、スルファジメトキシン、サルファ剤のナトリウム塩、ナリジクス酸、オキシリン酸、③中枢神経性の異常：ネグホン、ナリジクス酸など。なお、サルファ剤のナトリウム塩はアルカリ度が高いものほど食欲の低下が起こりやすく、餌料中の脂肪がけん化したり、消化管が白濁硬化することもある。

食欲を喪失した魚に対しては経口薬の効果は期待できないので、治療の対象は食欲のある魚に限られる。これに対して薬浴の方式で施薬する医薬品では薬浴したすべ

ての魚は鰓などを通してほぼ均等に有効成分を体内にとりこむし、表在性の患部は直接薬剤にふれる。養魚池への薬剤の散布は薬剤を十分に水に溶かしてから行う必要がある。溶解が不完全なまま散布すると不溶部分がしばしば沈澱し、薬剤の高濃度水塊をつくることがある。また、止水池では薬剤の拡散が一樣にゆきわたらない場合がある。とくに日射の強い夏季には池の表層と低層の間に温度差による成層で拡散が進行しにくい。流水池の場合は薬剤の節減を兼ねて、先ず可能な範囲の減水を計り、水位を低下させてその水量に応じた薬剤を散布し、所定の薬浴処理時間を経てから注水する。その際に注意すべき点は流水養殖魚は酸素消費量が多いので、酸素不足による鼻上げなどの異常を起こさないように適当な瀑気が必要になる。溶存酸素量が低下すると呼吸数が増加し、魚は経鰓的に薬物を過剰にとりこむ危険がある。したがって薬浴中は常に注水できる準備と魚の行動の異常に注意を払うことが必要である。なお、循環式の養魚池では既述のように濾過槽中の有用細菌を殺す危険があるので、施薬中は循環を止め、薬浴終了後は注水しながら排水は廃水路に放出すべきである。一般の養魚池でも池水や用水の水質と使用する医薬品の性質との関係を十分に知らないといふと効果があがらなかったり、思わぬ失敗をすることがある。取り上げ薬浴の場合は魚に損傷を与えたり、必要以上に魚を乱暴に取り扱わないように心がけねばならない。

かん水養殖魚の薬浴は一般に取りあげ方式が行われているが、マダイのように背鰭に鋭い棘をもつものはその処理過程で棘による眼球損傷（失明）を起こすことがあるのでこの方式は適しない。このような懸念のない魚種、たとえばブリの場合には、魚の取りあげを容易にするために小割網を狭めるが、その結果、吸呼困難に陥り窒息死したり、処理後に体力が回復しにくいこともある。とくにアキシネの寄生をうけている重症魚は小割網を狭めるだけでへい死する。このような事故は小割網の付着生物除去（掃除）用のクリーナを水面に対して10～15°の角度にして狭めた小割網の中心に向けて散水すると防げる。取りあげ方式には船の活魚槽などを利用する場合と小割網をたぐりあげて二分し、その一方を空にし、そこにキャンパスを浮べて薬浴させる方式とがある。前者は槽中に網を敷きそこに魚を投入して薬浴させるが、この場合は作業に手間どるし、魚を傷つけたり、魚を中毒に陥れることもある。また、同一の薬液を数回使用するために有効成分の濃度が低下し、一定濃度の保持がむづかしい。この方式の利点はベネデニア駆除の際の淡水薬浴

に用いる淡水を節約できることであろう。後者は作業性に優れているが、一度薬浴に使用した水は繰返し使用できない。したがって淡水の不足している地方では実施しにくい方式である。

薬浴用の水産用医薬品の中には次のような副作用や使用上注意を要するものがある。

一般に薬物のナトリウム塩などは海水や硬水中でカルシウムなどの2価イオンと結合して不溶性の析出物をつくりやすい。また、ニトロフラン剤の中には多量の粘液を分泌する魚種、たとえばニホンウナギを取り上げ薬浴するとしばしば不溶性の針状結晶を析出し、薬物の濃度が低下して有効性を失うこともある。薬浴では薬浴濃度、薬浴時間、水温、溶存酸素量、使用水のpH値、血中濃度との間に深い関係があり、たとえ一定の濃度・時間を守った処理であっても水温が高ければ血中濃度が上昇しやすく、溶存酸素量が著しく不足していればさらに上昇しやすくなる。また、pH値は薬剤の種類によっては有効成分の安定性に影響し、その分解物が強い毒性をもつものもあるので十分に薬剤の性質を知っておかねばならない。薬浴時の薬剤の毒性は同一魚種では一般に稚仔魚に強く現われる傾向がある。薬浴用の薬剤を混用あるいは併用するときには十分な知見に基づいて使用しないと危険性を伴うことがある。また、薬剤によっては数日間の事前薬浴の影響が事後における他の薬浴剤の吸収を促進する例もあるので、注意が必要である。

ニトロフラン剤は光に対して不安定であるが、ビス結合のニトロフランは光によって分解し毒性が高まり、その後さらに分解して毒性を失う。このように分解の過程で毒性の高まるものにトリクロロホンがある。トリクロロホン製剤は弱酸性～中性域では安定性が高いが、アルカリ性の高い水溶液中では分解しやすく、ジクロボス（DDVP）にその一部が変化する。ジクロボスの魚毒性はトリクロロホンのそれよりも著しく強く、殺虫効果も高まる。しかし、ジクロボスはさらに分解して無毒化することが知られている。

薬浴剤と植物プランクトンとの関係は有効成分が植物プランクトンにとりこまれて消費されるために有効濃度の保持に影響を与えることがあり、マラカイトグリーンの場合は植物プランクトンを殺し、水が透明になる。マラカイトグリーン水溶液を180ccガラスコップにとって側面より色素の色を肉眼で認める限界は約0.06ppmである。ニトロフラン剤やトリクロロホン製剤も植物プランクトンなどに吸着あるいはとりこまれるが、後者はとりこまれた後にフオスファターゼにより分解される。