

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-219856

(43)公開日 平成5年(1993)8月31日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 0 1 K 61/00	G	8602-2B		
	T	8602-2B		

審査請求 未請求 請求項の数9(全 9 頁)

(21)出願番号	特願平4-288164	(71)出願人	000000217 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(22)出願日	平成4年(1992)10月5日	(71)出願人	391060535 株式会社ミキモト 東京都中央区銀座4丁目5番5号
(31)優先権主張番号	特願平3-281865	(72)発明者	赤松 蔚 三重県伊勢市宇治浦田3-54-3
(32)優先日	平3(1991)10月3日	(72)発明者	永井 清仁 三重県志摩郡阿児町鶴方3152-6-11
(33)優先権主張国	日本(J P)	(72)発明者	津田 俊郎 茨城県つくば市二の宮4-5-94
		(72)発明者	渡辺 純男 愛知県丹羽郡扶桑町齊藤中由池1-4-2

(54)【発明の名称】 薬物含有固形物を挿入する真珠養殖方法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】有核真珠を養殖する際、真珠貝が挿核手術によって被った傷の回復を促進し、良質な真珠を得るための真珠養殖法を提供する。

【構成】本発明は真珠貝の挿核施術において、真珠貝中に1個または2個以上の薬物含有固形物を1回または2回以上挿入する真珠養殖方法である。薬物含有固形物とは、抗生物質含有の錠剤もしくはゼラチンゲル製剤であり、抗生物質としてはテトラサイクリン系、具体的には塩酸オキシテトラサイクリンなどを用いることができる。また、薬物含有核からの薬物の溶出速度は施術後の細菌感染等を効果的に抑制するために制御されることが好ましく、溶出速度制御には特に、水溶性高分子物質を用いることが好ましい。水溶性高分子物質としては、セルロース誘導体、具体的には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどが挙げられる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】真珠貝の挿核施術において、真珠貝中に1個または2個以上の薬物含有固形物を挿入する真珠養殖方法

【請求項2】真珠貝の挿核施術において、真珠貝中に1回または2回以上薬物含有固形物を挿入する真珠養殖方法

【請求項3】薬物含有固形物が抗生物質を含有する薬物含有固形物である請求項1または2記載の真珠養殖方法

【請求項4】アコヤガイの挿核施術において、アコヤガイ中に1つ当たり1～20mgの抗生物質を含有する薬物含有固形物を挿入する真珠養殖方法

【請求項5】薬物含有固形物が抗生物質を含有し、水溶性高分子により抗生物質の溶出を制御した薬物含有固形物である請求項1または2記載の真珠養殖方法

【請求項6】真珠貝の挿核施術において、生殖巣を切開し、薬物含有固形物を切開部近傍に挿入する請求項1または2記載の真珠養殖方法

【請求項7】抗生物質および水溶性高分子物質を含有する真珠貝挿入用薬物含有固形物

【請求項8】水溶性高分子物質が、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびポリビニルピロリドンから選ばれる1種または2種以上の水溶性高分子物質である請求項6記載の真珠貝挿入用薬物含有固形物

【請求項9】真珠貝中に真珠核、ピースおよび1個または2個以上の抗生物質を含有した薬物含有固形物を挿入した真珠貝

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は有核真珠を養殖する際、真珠貝が挿核施術によって被った傷の回復を促進し、良質な真珠を養殖する真珠養殖方法。

【0002】

【従来の技術】従来アコヤガイ、シロチョウガイ、クロチョウガイ、マベガイ、イケチョウガイ等の真珠貝を用いて有核真珠を養殖する際、真珠貝の生体内を切開し、淡水産大型貝の貝殻を成型加工した球状の母核（以下真珠核と称す）を、真珠貝外套膜外面上皮細胞の小片（以下ピースと称す）と共に挿入する挿核手術、または施術と呼ばれる方法が行われている。真珠貝はこの施術により、生体組織の切断、核という異物の挿入等による種々の創傷を受け、この傷の回復程度が真珠貝のへい死、脱核（挿入核を貝体外に排出すること）、形成真珠の品質低下に大きく影響している。こうした理由により、施術後の傷の回復促進に関しこれまで改良が試みられてきた。

【0003】特公昭39 - 29177号公報には、抗生物質プラストサイシン - Sを挿核施術時に濾過海水に溶解した注射液にし、貝の体内に注射して、同薬剤が挿核

後の初期における真珠分泌細胞の蛋白質合成作用を選択的に調整する特異性を有する点を利用し、養殖真珠の品質を向上させることが開示されている。特公昭43 - 29833号公報には、アコヤガイの挿核手術後の傷口の治癒期間を早め、生活機能の回復の為に、金コロイド液とアクリノール（2 - エトキシ - 6、ジアミノアクリジン乳酸塩）とを併用して挿核後の傷口に塗布し、傷口を2～3日間で閉鎖治癒させて真珠の形成を促進することが開示されている。特公昭44 - 7061号公報では、イケチョウガイおよびアコヤガイの無核、有核真珠施術の際に、ポリビニルピロリドン、クロルテトラサイクリンおよびポリビニルピロリドンを施用する方法、即ち施術時に真珠貝、ピース、核（無核の場合はピースのみ）、施術器具を上記薬剤を溶解した淡水、または海水に浸漬することを開示している。

【0004】特開昭60 - 110224号公報には、アコヤガイの挿核施術においてアコヤガイ中にビタミン、ミネラル、蛋白質、脂肪、リン脂質、糖質等の栄養物を澱粉と共に混練、成型し挿入して施術後のアコヤガイの体力回復を図る方法を開示している。特開平2 - 174621号公報には、表面に抗菌剤を含有させた層を形成させた真珠核を用いることが開示されている。特開平3 - 87128号公報には、核表面にコラーゲンまたはゼラチンと抗生物質とからなる混合物の皮膜を形成することによって、挿入されたピースの働きを助け、抗生物質の抗菌作用によって脱核および母貝の死亡率を低減させることが開示されている。

【0005】さらに特公昭46 - 23026号公報には、挿核時に塩化リゾチ - ムを含有するバツカル錠を挿入する方法が開示され、特公昭46 - 23024号公報には、アミラ - ゼを含有するバツカル錠を挿入する方法が開示され、脱核の改善に効果があることが示されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】挿核施術後、抗菌剤を用いて、施術により傷を被った真珠貝を細菌感染から防ぎその回復を促進すれば、施術真珠貝のへい死は低減し、脱核が防止出来、形成真珠の品質が向上することは公知である。しかしながら、その実施には問題点があった。一般的には、前記特公昭44 - 7061号公報で検討された方法で、クロルテトラサイクリン等を含む淡水または海水に、真珠貝、ピース、核、挿核手術器具等を浸漬処理するのであるが、この方法では大量の薬剤を使用すること、作業手間がかかること、創傷部位に所定濃度の薬剤を効果的に与えられない等の欠点があった。又、注射による抗生物質の投与は、真珠貝生体を通して挿核位置を正確に確認することが困難で、かつ、注射処置に高度の熟練を要し、コスト的にも問題があった。

【0007】前記特開平2 - 174621号公報は、こうした欠点を補う目的で、核の表面に結合剤を用いて抗

菌剤を層状にコーティングし、挿核手術部位に抗菌剤を効果的に作用させる方法である。しかしながら、コーティング核が核挿入器から離れにくい、ピースと核との接着性を防げる等、作業面、品質面からの問題点が依然解決されていない。

【0008】また、特公昭46 - 23026号公報および特公昭46 - 23024号公報の方法は、塩化リゾチムおよびアミラ - ゼが酵素であるため、保存中および貝の中における安定性が悪く力価が低下する恐れがある。本発明の目的は、挿核作業を妨げず、所定濃度の抗菌剤を効果的に最も細菌感染の著しい施術部位、具体的には、生殖巣の切開部に作用させ、施術後の真珠母貝の傷の回復を促進することによりへい死、脱核を低減し良質真珠を歩留まり良く生産することである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題を解決するために鋭意研究を行った。その結果、挿核時に抗菌剤を固形の形で核とは別に真珠貝に挿入することにより、作業性および、コスト面に優れ、へい死、脱核を防止し、真珠の品質向上に効果があることを見出して本発明を完成した。

【0010】即ち、本発明は真珠貝の挿核施術において、真珠貝中に薬物含有固形物を1個または2個以上挿入することを特徴とする真珠養殖方法である。さらに本発明は挿核時に薬物含有固形物を1回または2回以上挿入することを特徴とする真珠養殖方法である。つまり、本発明においては挿入する薬物含有固形物は、1個または2個以上でも良いし、挿入回数は1回または2回以上でも良く、これらに限定されない。

【0011】更に詳しくは、薬物含有固形物の挿入部位は、薬物が真珠貝の体内において溶出し、切開部もしくはその近傍の細菌感染部位で適切な濃度となる位置であることが必要である。具体的には切開部近傍で、真珠核とは離れた位置に薬物含有固形物を挿入することが好ましい。薬物含有固形物の挿入は、ピンセット、挿核用具等を適宜用いて行うことができる。

【0012】本発明における薬物含有固形物は、通常の薬物含有錠等を使用することができるが、より好ましくは真珠貝用に特に製造されたものであることが望ましい。従って、本発明はまた抗生物質および水溶性高分子物質を含有する真珠貝挿入用薬物含有固形物である。本発明における水溶性高分子とは、例えば、セルロースまたはその他の天然高分子物質及びそれらの誘導体、ピロリドン誘導体等があり、具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどを挙げることができる。この他に、メタクリル酸エチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマ - 、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチルコポリマ - 、カルボキシメチルセルロースナ

トリウム、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、糖類などを使用することもできる。

【0013】薬物含有固形物からの薬物の溶出速度は、貝の創傷が回復する間、創傷部位にもっとも適切な濃度を維持するように制御されることが望ましい。即ち、薬物の溶出が早過ぎると真珠貝の傷が回復する前に薬効が減弱し、溶出が遅過ぎると真珠の質に悪影響を及ぼす場合がある。薬物の溶出速度は、貝の種類、貝の代謝速度、使用薬物などにより異なるため一概にいえないが、貝の体内で、挿核施術によって被った傷を効果的に治療し、かつ、パールサック形成に影響を及ぼさないことが望ましい。本発明にかかる錠剤は、37における試験管内の溶出試験（インピトロ試験）においては、20分～10時間で溶出することが望ましく、更に望ましくは、30分～4時間であり、特に望ましくは30分～2時間である。

【0014】本発明における抗生物質としては、抗生物質あるいは化学療法剤を意味し、例えばペニシリン系、セフェム系、アミノグリコシド系、テトラサイクリン系、クロラムフェニコール系、マクロライド系、モノバクタム系、スルファミン系、チアンフェニコール系化合物、など何れも使用できる。具体的にはテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、チアンフェニコール、クロロマイセチン、ペニシリン、アモキシシリン等、またはそれらの塩酸塩、硫酸塩、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩等の各種を使用することができる。これらの1種又は2種以上を使用してもよい。

【0015】薬物含有固形物中の薬物含有量は、真珠貝の種類や大きさ等により異なるため、一概にいえないが、アコヤガイの場合は通常固形物1つ当たり1～20mgであり、好ましくは2.5～5mgである。薬物含有量には至適範囲があり、余り多量では真珠の品質に支障を来し、余り少量では薬物の効果がない。本発明にかかる薬物含有固形物は、例えば、薬物とヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性高分子物質を混合し、必要に応じて、マンニトール、結晶セルロース等の賦形剤、およびステアリン酸等の滑沢剤を加え、打錠して製造することができる。真珠貝への薬物含有固形物の挿入には、ピンセット、挿核用具等を用いて行うが、挿核用具を用いる場合には、薬物含有固形物の形状はその用具に適した形状にする必要がある。

【0016】即ち、薬物含有固形物の挿入を素早く、適確に行うために用具との一時的な接着性を着実にし、かつ、挿入後、用具を引き抜く時は、固形物が用具から離れやすい大きさと形状にする必要がある。また、微細な針で薬物含有固形物を引っかけて挿入する場合には、一般の錠剤より低い硬度にする必要がある。本発明は上記に述べたような真珠貝中に真珠核、ピースおよび

1個または2個以上の抗生物質を含有した薬物含有固形物を挿入した真珠貝を提供するものである。

【0017】

【実施例】以下実施例によって本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこの実施例によって何等限定されるものではない。真珠核としては、米国産淡水貝の貝殻より成型加工した直径1.5分(4.5mm)の球形核を使用した。又、真珠貝としては、三重県英虞湾にて3年養殖されたアコヤガイを使用した。挿核手術は長年の経験をもつ熟練者1名が行った。挿核手術の終了したアコヤガイを養生カゴにて術後の養生をさせた後、本養殖を行った。

【0018】[実施例1]通常の方法にて仕立てした3年養殖されたアコヤガイの生殖巣をメスにて切開し、ピース、核を挿入する。続いて薬物含有固形物を切開部に挿入する。薬物含有固形物は次の方法により製造した。塩酸オキシテトラサイクリン250mgとヒドロキシブ*

処方A

	製造例1	製造例2	製造例3	製造例4	製造例5	製造例6
塩酸オキシテトラサイクリン	10	10	10	2.5	5	20
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20	10	0	20	20	20
ポリビニルピロリドン	0	10	0	0	0	0
ヒドロキシプロピルセルロース	0	0	20	0	0	0
計	30	30	30	22.5	25	40

(単位 mg)

【表2】

処方B

30

	製造例7	製造例8	製造例9	製造例10	製造例11	製造例12	製造例13
塩酸オキシテトラサイクリン	10	10	20	20	20	10	10
ポリビニルピロリドン	20	20	0	0	0	0	0
ヒドロキシプロピルセルロース	0	0	20	0	10	1.5	0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0	0	0	20	0	0	0
ステアリン酸マグネシウム	0	0.3	0.3	0	0	0.3	0
タルク	0	0	0	0	10	0	0
微結晶セルロース	0	0	0	0	0	18.5	0
ゼラチン	0	0	0	0	0	0	30
グリセリン	0	0	0	0	0	0	15
計	30	30.3	40.3	40	40	30.3	55

(単位 mg)

処方Bにおける製造例13の製造は、各成分を加温した50 精製水に溶解し、室温に放置して固化後カッターで切断

して1個当たり55mgの製剤とした。製造例1～13で得た薬物含有固形物は、実施例1と同様に3年養殖されたアコヤガイの生殖巣をメスにて切開し、ピースおよび核を挿入後、切開部に挿入した。なお、挿核施術のみを行い、薬物含有固形物を挿入しないものを対照例とした。

*【0020】処方Aによる実験には、アコヤガイ32～51個を用い、230日後にへい死調査および真珠核を採集してその品質評価を行った。結果を表3および4に示す。

【表3】

*
挿核230日後へい死調査

	施術貝数 (個)	生貝数 (個)	死貝数 (個)	累積死貝数 (個)	累積生存率 (%)	累積へい死率 (%)
製造例1	50	43	7	7	86.0	14.0
製造例2	51	46	5	5	90.2	9.8
製造例3	49	44	5	5	89.8	10.2
製造例4	50	42	8	8	84.0	16.0
製造例5	32	28	4	4	87.5	12.5
製造例6	50	46	4	4	92.0	8.0
対照例	50	40	8	10	80.0	20.0

【表4】

挿核230日後採集品質分析

	採集珠数 (個)	脱核		A		B		C		D		E		F		G	
		個	%	個	%	個	%	個	%	個	%	個	%	個	%	個	%
製造例1	43	0	0	3	7	13	30	10	23	8	19	2	5	2	5	5	12
製造例2	43	3	7	2	4	6	13	8	17	12	26	3	7	2	4	10	22
製造例3	44	0	0	4	9	11	25	17	39	7	16	4	9	0	0	1	2
製造例4	42	0	0	16	38	10	24	6	14	2	5	3	7	0	0	5	12
製造例5	28	0	0	13	46	9	32	2	7	2	7	2	7	0	0	0	0
製造例6	46	0	0	2	4	10	22	18	39	14	30	1	2	0	0	1	2
対照例	37	3	8	4	10	16	43	8	20	7	18	0	0	2	5	0	0

品質分數 A: 真珠層真珠、シミ・突起 0~1割
 B: " " " 1~3"
 C: " " " 3~5"
 D: " " " 5割以上
 E: 真珠層真珠、薄卷
 F: 稜柱系真珠
 G: 白核

表3および表4から明らかなように薬物含有固形物を挿入したものは、へい死率、脱核率においていずれも対照例より優れている。また、品質においても品質区分A（真珠層真珠でシミ、突起の割合が1割以下）で対照例より優れているのが認められる。このことは、抗生物質

含有固形物の挿入が極めて有効である事を意味する。
 【0021】処方Bによる実験にはアコヤガイ60~64個を用い、施術30日後にへい死調査を行った。結果を表5に示す。
 【表5】

挿核30日後へい死調査

	施術貝数 (個)	生存率 (%)	へい死率 (%)
製造例7	60	92.5	7.5
製造例8	60	87.5	12.5
製造例9	60	97.5	2.5
製造例10	61	85.4	14.6
製造例11	60	92.5	7.5
製造例12	60	95.0	5.0
製造例13	64	88.6	11.4
対照例	60	82.5	17.5

表5より明らかなように、本発明にかかる真珠養殖方法は、*と同様の方法により薬物含有固形物を製造した。はいずれも対照例よりへい死率が低かった。 20 【表6】

【0022】[実験例2]表6の処方により、実施例2*

	製造例14	製造例15	対照例1
オキシテトラサイクリン	5	5	0
塩化リゾチーム	0	0	0.01
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	25	5	20
メチルセルロース	0	5	0
可溶化デンプン	0	10	0
ステアリン酸マグネシウム	0.05	0.05	0.05
計	30.05	25.05	25.05

(単位 mg)

製造例14、15および対照例1で得た薬物含有固形物は、3年養殖されたアコヤガイの生殖巣をメスにて切開し、ピースおよび核を挿入後、切開部に挿入した。表6による実験には、アコヤガイ135個を用い、約1ヵ月

後に貝のへい死率を測定し、また、6ヵ月後に脱核率を測定した。

【0023】結果を表7に示す。

【表7】

13

14

	施術員数	生貝数	死貝数	弊死亡率 %	カブリガ 貝 数	採取カ 真珠数	採 取 真珠数	脱核率 %
製造例14	135	128	7	5.2	20	40	38	5
製造例15	135	130	5	3.7	20	40	36	10
対照例1	135	121	14	10.4	20	40	34	15

表7より先行技術である特公昭46-23026号公報
に開示されるリゾチームを含有する固形物(対照例1)
を挿入する場合より、本発明にかかる方法によるもの
が、へい死率、脱核率ともに優れた効果を示すことが明*

*らかである。

[実験例3]表8の処方により、実施例2と同様の方法
により薬物含有固形物を製造した。

【表8】

	製造例17	製造例18	対照例2
オキシテトラサイクリン	2.5	5.0	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5.0	5.0	5.0
メチルセルロース	5.0	5.0	5.0
デ ン プ ン	10.0	10.0	10.0
ステアリン酸マグネシウム	0.045	0.050	0.04
計	22.55	25.05	20.04

(単位 mg)

製造例17、18および対照例2で得た薬物含有固形物
は、実施例2と同様に3年養殖されたアコヤガイの生殖
巣をメスにて切開し、ピースおよび核を挿入後、切開部
に挿入した。なお、表9の施術様式にあるように真珠核
はそれぞれ1個および2個を挿入した。

【0024】実験には、アコヤガイ246~250個を
用い、約1ヵ月後に貝のへい死率を測定した。結果を表
9に示す。

【表9】

	施術様式	施術貝数 (個)	生貝数 (個)	死貝数 (個)	弊死率 (%)
製造例17	2個入れ	250	238	12	4.8
製造例18	1個入れ	250	239	11	4.4
	2個入れ	246	236	10	4.1
対照例2	1個入れ	249	227	22	8.8
	2個入れ	250	232	18	7.2

表9より、本発明にかかる真珠養殖方法により、真珠貝のへい死率が下がることは明らかである。

【0025】

【発明の効果】本発明により、施術後の細菌感染を防止し、傷の回復を速めることによりへい死率、脱核率が低

減するとともに、真珠の品質が向上する。更に、適切な濃度の薬物を切開部に効果的に作用させることができるため、環境汚染防止にも役立ち、真珠養殖産業に大きく寄与する発明である。