# MPTJーナル

2 0 1 7

No.29

北海道大学 佐々木 東

鳥取大学 大崎 智弘

日本大学 手島 健次

㈱J-ARM 遠矢 翔太

照井

大樹

有子

喬

+勝NOSAI 泉

#### CONTENTS

レポートコーナー

4

43

新事業年度のご挨拶

MPアグロ株式会社 代表取締役 木村 友彦

MPアグロ株式会社組織一覧 (2017年4月1日現在) 獣医臨床における超音波の治療への応用

5-アミノレブリン酸を用いたがんの診断・治療 **犬猫の周術期麻酔管理について**~疼痛管理を見直す~

小動物臨床における幹細胞療法とがん免疫療法の現状と課題 16

リピートブリーダー対策を活用し、正のスパイラルへ 乳牛の飼料効率と免疫を考える 24

ケミン・ジャパン㈱ 安井 **最先端のプロバイオティクス学** ~酪酸菌(宮入菌)のひみつ~ ミヤリサン製薬㈱ 相沢佳奈子

32 妊娠後期に陽管手術を実施したサラブレッドの血中プロジェステロン及びエストラジオール測定による妊娠管理 NOSAIみだみ 佐藤 正人 麻布大学 新井佐知子

改築した大学附属豚舎の概要と獣医学教育への活用方策 36 高病原性鳥インフルエンザ対策としての消毒方法 ~農場HACCPとJGAPを含めて~ 東京農工大学 竹原 39

新製品・動物用輸液チューブセットの開発と記録 (株)ユニシス

養鶏場におけるスピノシン系殺虫剤を用いたワクモ対策野外試験の1事例 テクニカルサポート部 小島 洋美 49

フグ類の眼周囲皮下寄生線虫

酪農学園大学 佐々木 梢・伊東 隆臣・浅川 満彦 AHSC西日本 菊畑

52 海産魚の滑走細菌症について

脊椎すべり症

AHSC九州 宇和島分室 福井真由美

~平成28年度北海道牛受精卵移植研究会(札幌市)~/~平成28年度NOSAI家畜診療等技術全国研究集会(東京)~ テクニカルサポート部

第12回【札幌支店】北の都・札幌は、名所名物が目白押し / 【広島支店】広島の魅力満載

仕事も家庭も飲み会も、「締め」は任せなさい! 旭川支店 2チーム **高附 俊行** 大地震にもめげず、生まれ故郷の熊本で奮闘中 熊本支店 熊本チーム 長谷功太郎 【新製品紹介】3メーカー/【動物病院だより】王子ペットクリニック(東京都)

AHSCだより 51 魚病検査室だより

みみより情報 53

ご当地名物紹介 この人にスポット

新製品紹介/動物病院だより

#### 麗醐桜 (岡山県真庭市)

醍醐桜は岡山県の天然記念物に指 定され、新日本名木百選にも選ばれ た見事な桜です。

根元周囲9.2m、樹高18m、枝張り は、東西南北に20m、推定樹齢1000 年で、桜では県下一の巨木と言われ ています。桜の種類は、ヒガンザク ラの一種「アズマヒガン」。毎年4月 の中旬に、微紅色の花を木いっぱい に咲かせます。後醍醐天皇が隠岐配 流の際、その姿を讃えたことにより、 「醍醐桜」と名付けられたと伝えら

大河ドラマ「武蔵MUSASHI」で は岡山県内最初のロケ地として注目 を集めました。

※五分咲き以降は21時までライトアップ されます。

写真提供:(一社)真庭観光連盟

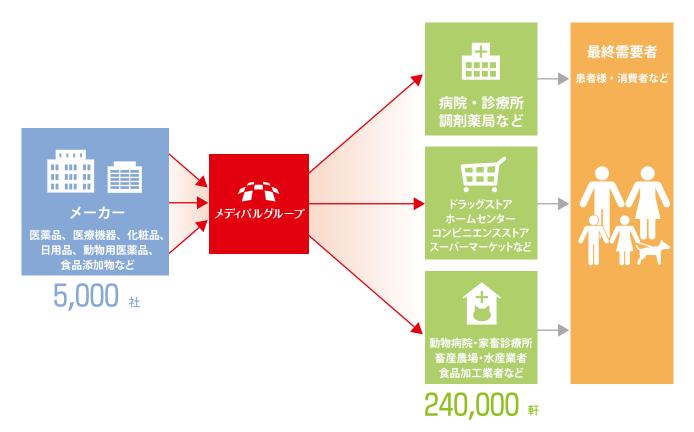


# MPアグロは、メディパルグループの一員です。

流通で、医療・健康・美を支える。

メディパルグループは、医療・健康・美の領域で メーカーと全国の医療機関、小売業などをつなぐ流通グループです。

私たち「卸」は、必要な商品を、必要なときに、必要な量だけ安全に お届けすることが事業の基本であり、いつ、いかなるときも安定的に 商品の供給を行うことで、人々の生命と暮らしを支えています。



# **~~** メディパルホールディングス

#### 医療用医薬品 医療機器・試薬

(株)メディセオ (株)エバルス (株)アトル (株)MMコーポレーション SPLine(株) 化粧品・日用品 一般用医薬品

(株)PALTAC

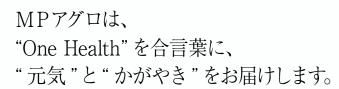
動物用医薬品 食品加工原材料等

MPアグロ(株)

メディパルフーズ(株)

# 新事業年度のご挨拶







MPアグロ株式会社 木村 友彦 代表取締役社長

若草萌える季節になりましたが、お得意様の皆様には、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。 平素より、皆様には格別のご高配を賜り、ありがたく厚くお礼申し上げます。

弊社は、2010年にメディパル(MP)グループ内3社の経営統合により誕生し、8回目の事業 年度を迎えることができました。この間、全国36事業所のネットワークによりお得意様志向の 営業活動を展開し、動物用医薬品等の販売・卸売を行う「広域卸」としての基盤を強化してまい りました。ここに、お得意様やメーカー様を始めお引立てとご指導を賜った皆様に、心より感謝 申し上げます。

さて、農畜水産分野においては、米国のトランプ新政権が1月にTPPを離脱するとともに、3 月に議会へ提出した年次報告書で「2国間交渉の道が開いた」とし、より厳しい2国間自由貿易 交渉(FTA)を進める意向を表明したことから、生産者様の先行き不安が高まっています。また、 昨年11月以降、国内で高病原性鳥インフルエンザH5 亜型が相次いで検出され、2月末で138万 羽の家禽が殺処分されたほか、韓国では1年ぶりに口蹄疫が発生するなど、越境性感染症の脅威 も募っています。

一方、伴侶動物分野は、犬猫の飼育頭数は減少しているものの、室内飼育やペットフードの発 達等による飼育環境改善で犬は30年間で1.7倍寿命が延伸するなど、犬猫の長寿化もあって堅調 に推移し、核家族化と少子化の進展に伴い、国民生活に欠かせない存在となっています。総務省 の家計調査では1世帯当たりのペット関連支出額が年々増額しており、私共業界でも高齢疾患対 応医薬品や介護商品等の販売額が増加しています。

こうした時代の急速な変化の中、発足以来満7年を経過した我がMPアグロ㈱としては、皆様 から必要とされる企業であり続けるため、経営理念に立ち返り、"動物と人の健康に貢献する"す なわち "One Health" のためには何ができるのかを常に考え、実行してまいります。特に、昨年度 下期から新たな取組みを開始したところです。1つは、新たな WEB 発注情報システム「MPプ ラス」の導入です。もう1つは、動物用医薬品等の販売・卸売業界では初となる「PMS(使用成 績調査)」支援業務への取組みです。さらに、昨年10月に組織改編して関東営業部を新設し、伴 侶動物市場最大のマーケットである関東圏への本格参入を果たし、メディパルグループの支援も 得ながら、名実ともに全国をカバーする「広域卸」を目指しております。

また、越境性感染症への対策強化が喫緊の課題となっていることに鑑み、弊社アニマルヘルス サポートセンター (AHSC) の活動や本誌"MPアグロジャーナル"を通じてより有益な情報・ 知見を発信し、お得意様の感染症対策を全面的に支援してまいります。

つきましては、皆様のご多幸とご繁栄を衷心よりご祈念申し上げるとともに、弊社に対して一 層のご理解とご支援をお願い申し上げ、新事業年度に当たってのご挨拶といたします。

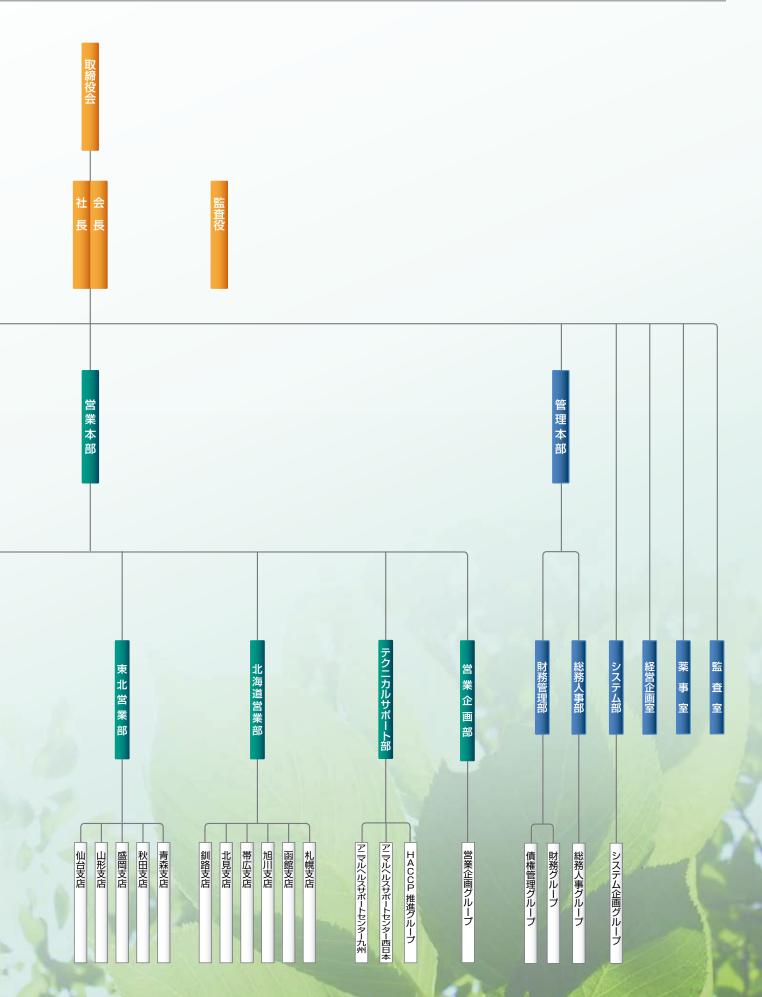
# MPアグロ株式会社 組織一覧 (2017年4月1日現在)

2017年4月1日付けで、以下の通り組織機構を改編いたしました。

1) 営業企画部の営業企画グループと営業管理グループを統括し、営業企画 グループといたしました。







### 獣医臨床における超音波の治療への応用

北海道大学大学院 獣医学研究科

佐々木 東

#### はじめに

超音波検査は非侵襲的かつ簡便であることから、獣医臨床でも欠かすことのできない診断法です。近年の超音波診断装置の技術革新によって、血行動態から腫瘤の鑑別診断を行う造影超音波検査(図1)、組織の硬さから腫瘤の鑑別診断を行うエラストグラフィ、心筋機能を解析する組織ドプラ法、さらには運動器エコーと、超音波診断法の適応は広がり続けています。北海道大学獣医内科学教室では滝口満喜教授の下、10年ほど前から伴

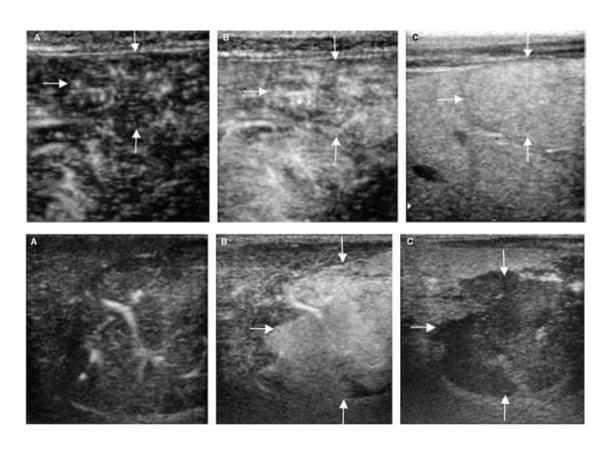


図1 犬の肝臓腫瘍の造影超音波画像

良性病変の結節性過形成(上段矢印)では、周囲の肝臓組織と比較して白黒に大きな差がありません。一方、悪性腫瘍の肝細胞癌(下段矢印)では、病変が早く白くなったされた後(下段B)、病変部が黒く抜けています(下段C)。超音波造影剤投与後の時間経過は $A \to B \to C$ の順です。(Nakamura K et al. Vet Radiol Ultrasound 2010より)

侶動物医療における新たな超音波診断ツールを開拓してきました。これまでに肝臓および脾臓の腫瘤に対する 造影超音波検査法、膵炎に対する造影超音波検査法、慢性心疾患における心機能評価法などを確立しました。

近年、超音波は治療へと応用され始めています。超音波治療の特色は非侵襲性、つまり「切らない」に尽きます。さらに、他の治療機器よりは低コスト、繰り返し治療が可能といった特徴から、医療のみならず獣医臨床でも超音波治療の果たす役割は十分にあると考えられます。今回は、現在実用化されている超音波治療法と研究段階にある研究を織り交ぜながら紹介させていただきます。

#### 超音波治療の原理

光や電磁波と同じで、超音波はエネルギーを持った波です。このエネルギーを熱や衝撃波に変換することで 生体への影響、つまり治療を行います。

#### 熱凝固療法

子供の頃、虫眼鏡でお日様の光を集めて紙を燃やしたことはありますか?太陽光を超音波に変えても同様の効果が得られます。太陽光と違う点は、虫眼鏡を使わなくても超音波の当てる角度を変えれば、超音波をピンポイントに集められます。

超音波による熱凝固療法は、凍結凝固療法、ラジオ波焼烙、陽子線治療などと同じ non-surgical ablation 法に分類されます。医療では集束超音波(HIFU; High Intensity Focused Ultrasound)と呼ばれる焼烙療法が既に臨床応用されています。これは超音波をすり鉢状に放射して焦点領域(=標的領域)に集中させ、短時間で焦点局所の温度を60℃以上にし、組織を凝固させる手法です(図2)。国内では前立腺肥大症と子宮筋腫に対して薬事承認があり(前者は保険適応)、肝臓癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、癌の骨転移などの治療にも応用され

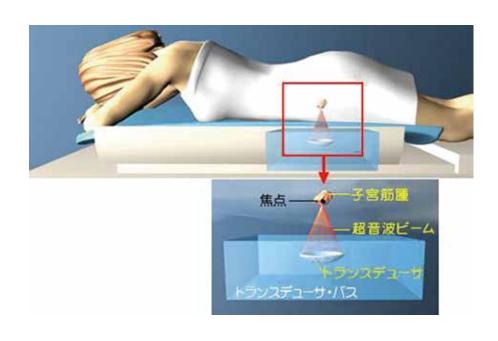


図2 子宮筋腫に対するHIFU治療の模式図

体外から超音波を円錐状に照射し、焦点領域を焼きます。1回の焼烙体積は小さいですが、トランスデューサーを移動しながら焼烙を繰り返して筋腫全体を治療することができます(GEヘルスケアジャパン、Exablate2100のホームページより)。

ています。海外では子宮筋腫および癌の骨転移の疼痛緩和に対して FDA 認証があるほか、アジアを中心に様々な癌への臨床応用が可能です。最近は、癌治療のみならず、本態性振戦やアルツハイマー病の治療法としても有望視され始めています。 HIFU の世界的な現状は、Focused Ultrasound Foundation のホームページ(www.fusfoundation.org) に詳細がありますので、興味のある方は参照いただきたいです。残念なことに、獣医臨床での HIFU 治療は実現していないです。現存の HIFU では焦点領域が直径およそ 3 mm の楕円形とかなり小さく、巨大な癌の治療にはとても時間がかかります。獣医臨床へ応用するためには、機器の改良とともに、大きな癌にも通用する新たな戦略が必要と考えられます。

#### 破砕療法

超音波治療の分野では最もなじみのある、体外衝撃波結石破砕術(ESWL; Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy)です。言うまでもなく、超音波で石を砕きます。獣医臨床でのエビデンスは多くはありませんが、医療では第一選択になることもあります。

破砕療法では石を砕こうとしますが、超音波をずっと弱くすると、別の治療効果が出てきます。例として、難治性骨折癒合促進のための低出力パルス超音波(LIPUS:Low Intensity Pulsed Ultrasound)が医療では利用可能で、保険適応です。LIPUSの正確な機序には不明な点も多いのですが、超音波の物理的な刺激(圧力の高低)が骨基質の産生および血管新生を促すとされています。血管新生という観点では、虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法は厚生労働省から先進医療B指定を受け、国内の数カ所で利用可能です(治療法の詳細はhttp://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/shockwave/を参照)。

#### 音響化学療法

ここまで述べてきた治療法は臨床応用されていますが、最後はまだ研究段階のものです。音響化学療法と呼ばれる手法で、超音波によるドラッグデリバリーや放射線増感剤として研究が進められています。多くの音響化学療法ではマイクロバブルと呼ばれる、小さな気泡を用います。超音波そのもののエネルギーは控えめにしつつ、治療部位では気泡を介して超音波のエネルギーを何百倍~何千倍にも増幅し治療効果を目指します(図3)。ですので、超音波治療の中でもより安全とされています。また、音響化学療法に用いられるマイクロバブルは、最初に述べた造影超音波検査にも使われています。ですので、究極的にはがんを見て治療も可能となるわけです。

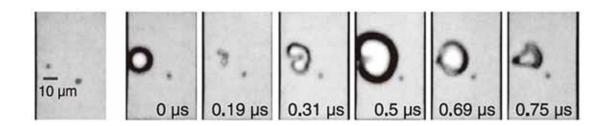


図3 気泡に超音波を照射した時の、気泡の変形。(Kudo N et al. Biophys J 2009 $\sharp$ り) 超音波照射前には数  $\mu$ mの気泡(左端の写真の黒い点)が、超音波照射によって大きく変形しています。この変形の周囲では、強い衝撃波や温度上昇が起こっています。

#### 超音波治療法の今後

超音波治療法ではHIFUが最も脚光を浴びており、癌治療および脳神経疾患での適応がさらに進むでしょう。しかし、機器のコストや対象となる疾患の獣医臨床での特徴を考慮すると、HIFUが獣医臨床に普及するとは考えにくいです。そう考えると、現在研究段階にあるドラッグデリバリー法によるがん治療や放射線増感効果は、将来の獣医臨床への応用が期待できるかもしれません。なんといってもお手軽です。さらに、最初に述べたように、超音波は診断装置として広く利用されています。もし、超音波診断用装置で病気を診断してそのまま治療できれば、いわゆる診断と治療の融合"theranostic"を実現できるでしょう。われわれは、超音波による診断と治療の両面から臨床研究と基礎研究を進め、新たな医療を創造することを目指しています。獣医発の人医療技術を夢見て邁進して参ります。



# 動物病院だより No.9 王子ペットクリニック (東京都)







腹腔鏡を用いた傷の小さな手術、日本で初めて導入した結石破砕装置や細径内視鏡を組み合わせた結石破砕術などを実施しています。 また、再生医療や血液透析などの最新医療にも取り組んでいて今までに救えなかった、治せなかった動物たちのためにできることはないかと日々模索しています。

院長/重本 仁先生(日本獣医畜産大学卒) 〒114-0003 東京都北区豊島 1-22-9 **TEL. 03-3913-2500** 



**HP** ► http://www.oji-pet.jp/

# 5-アミノレブリン酸を用いたがんの診断・治療

鳥取大学 農学部共同獣医学科

大崎 智弘

#### 1. はじめに

光感受性物質であるポルフィリン関連化合物は、腫瘍組織へ特異的に集積する性質を持ちます。また、光励起により蛍光や一重項酸素を発することで、腫瘍の光線力学的診断(Photodynamic Diagnosis: PDD)および光線力学療法(Photodynamic Therapy: PDT)に用いられます。PDTを行う際、可視光領域の励起光を腫瘍部位に限局して照射することで、周囲の正常組織を温存しながら腫瘍をより選択的に治療することができます。我々は、様々なポルフィリン関連化合物を用いた獣医臨床への応用について研究を行ってきました。今回、光感受性物質であるプロトポルフィリン IX(PpIX)の前駆物質である 5- アミノレブリン酸(5-ALA)  $[1\cdot 2\cdot 3]$  を用いた PDD・PDT の有用性について報告します。

#### 2. 光化学反応とは

図1は、光感受性物質を用いたPDDとPDTにおける光物理化学反応の過程を示したものです。基底状態の電子エネルギーレベルにある光感受性物質に励起光が照射されると、電子エネルギーレベルが上がり、励起一重項状態となります。励起一重項状態の光感受性物質は、エネルギー的に高い状態にあり、安定した状態に戻ろうとします。この過程は、大きく分けて2つに分けられます。第1は、エネルギーを蛍光の形で放出して基底状態に戻る過程です。このように、腫瘍組織に存在する光感受性物質の蛍光を探知する方法がPDDです。第2は、項間交差と呼ばれる現象により光感受性物質の一重項状態から三重項状態に遷移します。三重項状態の光感

受性物質から、直接的に生体組織と反応してラジカルまたはラジカルイオンを生成し、それと溶存酸素とが反応して傷害を与えます(Type I)。また、三重項状態の光感受性物質は、組織中の溶存酸素( $^3O_2$ )へのエネルギー移動により一重項酸素(活性酸素)を生成し、この一重項酸素が生体組織と反応して傷害を与えます(Type II)。光感受性物質の光毒性は Type II の反応がほとんどであるため、三重項寿命の長い光感受性物質が PDT に、三重項寿命の短い光感受性物質が PDD に適しています  $^{[1\cdot 3\cdot 4]}$ 。

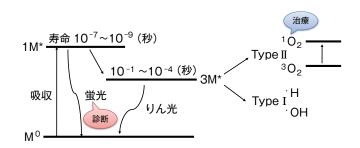


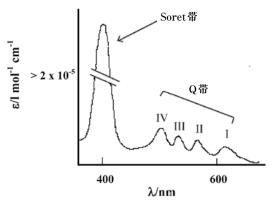
図1 光感受性物質を用いた光線力学的診断と光線力学療法における 光化学反応

M<sup>0</sup>: 基底状態、1M\*: 一重項状態、3M\*: 三重項状態、 <sup>1</sup>O<sub>2</sub>: 一重項酸素、<sup>3</sup> O<sub>2</sub>: 三重項酸素、· H: 水素ラジカル、 · OH: ヒドロキシラジカル

(CA Cancer J Clin. 2011:61, 250-281より一部改変して引用)

#### 3. 光感受性物質の至適吸収波長

PDTとは、腫瘍親和性のある光感受性物質を症例に投与し、光感受性物質の腫瘍組織への集積が最大となる一定時間後に、腫瘍組織に励起光を照射する治療法です。使用する励起光は、生体の影響が少ないQ帯(図2)<sup>[6]</sup>の波長(500~700 nm付近)の光を照射することにより腫瘍を破壊する治療法です。ポルフィマーナトリウムで使用する630 nmの波長の光は、わずか2~3 mm しか組織を透過しません。一方、ベルテポルフィンで使用する690 nm の波長の光では、5~6 mm ほど組織を透過することができます<sup>[6]</sup>。PDTにより、アポトーシス、虚血性壊死および免疫細胞の活性化が起き、これらの複合的な効果により腫瘍細胞が死滅します。



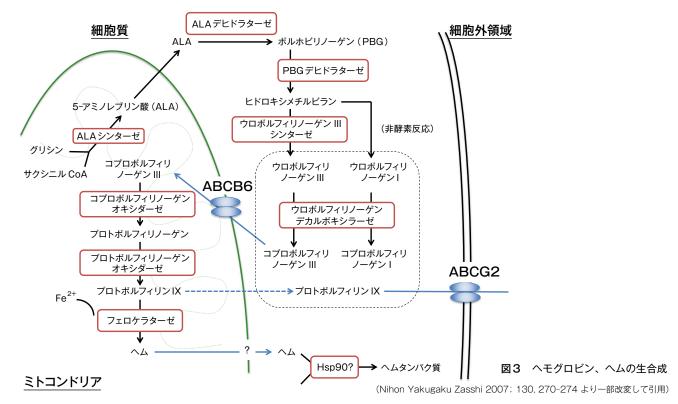
**図2** ポルフィリン環の吸収スペクトル 一般的なポルフィリンは、Soret帯と呼ばれる400 ~500 nm付近の鋭い吸収帯、Q帯と呼ばれる500 ~ 700 nm付近の吸収帯を持つ。

(Theranostics 2012; 2, 916-966より一部改変して引用)

PDDとは、腫瘍親和性のある光感受性物質を症例に投与し、光感受性物質の腫瘍組織への集積が最大となる一定時間後に、腫瘍組織にSoret帯(図2)<sup>[6]</sup>の波長(400~500 nm 付近)の光を照射することで、腫瘍組織に集積した光感受性物質が図2に示した反応により赤色蛍光を発することで腫瘍部位を特定する診断法です。

#### 4. 5-ALAとは

5-ALA は、サクシニル CoA とグリシンからなるポルフィリン合成経路の最初の中間体であり、ミトコンドリア内で PpIX が産生される。正常細胞ではミトコンドリア内で PpIX に鉄がキレートされることによって最終的にヘムが生成されます(図3) [7]。しかしながら、がん細胞ではヘムには変換されず PpIX が蓄積します。現在、このような 5-ALA の代謝中間物質である PpIX を用いたがんの診断・治療法が研究されています。



#### 5. 小動物腫瘍における 5-ALA を用いた PDD に関する研究

5-ALA を生体内に過剰投与すると、蛍光物質である PpIX は、代謝酵素活性の違いにより、腫瘍細胞内に選択的に蓄積します。 PpIX を蓄積した腫瘍に  $405\,$  nm の波長の光を照射すると、 $635\,$  nm の蛍光が認められます。 過去の人医療における報告によると、膀胱腫瘍に対する 5-ALA を用いた PDD の感度および特異性は、 $89.7\sim93.4\%$  および  $58.9\sim66.3\%$  でした [8]。また、グリオーマに対する 5-ALA を用いた PDD の感度および特異性は、 $75\sim92\%$  および  $71\%\sim96\%$  でした [9]。 グレードの高いグリオーマにおいて、従来のナビゲーション下での手術に比べて、5-ALA を用いた PDD ガイド下で手術を実施した際、生存期間の延長が認められています。

我々の研究では、腫瘍が疑われたイヌ・ネコ 82 症例(94 検体)に 5 -ALA を 40 mg/kg を経口投与し、 4 時間後に腫瘍が疑われる組織を摘出しました。摘出した組織に 405 nm の LED を照射し(図 4)、蛍光が認められた部位の蛍光スペクトルを測定しました。また、摘出した組織は、病理組織学的検査に供しました。我々の研究では、悪性腫瘍全体に対する 5 -ALA を用いた PDD の感度および特異性は、92 および 60% でした。獣医療においても、5 -ALA を用いた PDD の感度および特異性はヒト膀胱腫瘍や脳腫瘍におけるデータと大きな差はありませんでした。偽陽性や偽陰性について注意を払う必要はありますが、獣医療においても 5 -ALA を用いた PDD が腫瘍の診断に役立つ可能性が示唆されました。

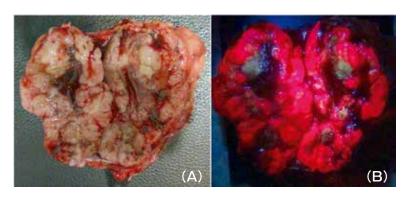


図4 イヌ乳腺腫瘍組織割面の光線力学的 診断画像

(A): 白色光照射時の画像。

(B): 405 nmの光を照射時の画像。

#### 6. 小動物腫瘍における 5-ALA を用いた PDT に関する研究

5-ALA を生体内に過剰投与すると、PpIX が、がん細胞内に選択的に蓄積します。PpIX が蓄積したがん細胞に 635 nm の赤色光を照射すると、光化学反応によりがん細胞が死滅します。獣医療において、体表の扁平上皮癌に対する 5-ALA を用いた PDT の報告がなされています。85% で CR が認められましたが、 $51\sim63.3\%$  で腫瘍の再発が認められました  $[10\cdot11]$ 。我々の研究においても、5-ALA を用いた PDT により腫瘍の消失・縮小が認められています(図 5)。



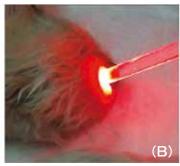




図5 イヌ皮膚組織球腫の光線力学的治療画像 (A):治療前の画像。(B):治療中の画像。(C):5回治療後1か月目の画像。

#### 7. 終わりに

獣医療においても、5-ALA を用いた PDD の有用性は、人医療における結果と同様の結果でした。5-ALA はPDTの増感剤としても有用であることから、今後獣医療においても5-ALAが腫瘍の診断・治療に貢献し、 がんに罹患した多くの動物の治療に役立ち、さらにこれらの研究成果が人医療へ還元されることに期待したい と考えています。

辞:本研究を行うにあたって、ご協力頂きました SBI ファーマ株式会社の田中徹氏、石塚昌宏氏、井上克 司氏、村上清隆氏、高橋究氏に深謝いたします。

#### 参考文献

- 1. 加藤治文監修: PDT ハンドブック. 医学書院, 2002.
- 2. Ormond AB, Freeman HS. Dye sensitizers for photodynamic therapy, Materials, 6:817-840, 2013.
- 3. Agostinis P et al., Photodynamic therapy of cancer: an update, CA Cancer J Clin, 61: 250-281, 2011.
- 4. 竹村 健. 癌の光物理科学的治療法の基礎的研究. 電子科学研究. 3:15-19.1996.
- 5. Pansare V et al., Review of Long-Wavelength Optical and NIR Imaging Materials: Contrast Agents, Fluorophores and Multifunctional Nano Carriers, Chem Mater, 24: 812-827, 2012.
- 6. Josefsen LB, Boyle RW. Unique diagnostic and therapeutic roles of porphyrins and phthalocyanines in photodynamic therapy, imaging and theranostics, Theranostics, 2: 916-966, 2012.
- 7. Tamura A et al., Role of ABC transporters in porphyrin biosynthesis and heme metabolism, Nihon Yakugaku Zasshi, 130: 270-274, 2007.
- 8. Jocham D et al., Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art, European Urology, 53, 1138-1148, 2008.
- 9. Zhao S et al., Intraoperative Fluorescence-Guided Resection of High-Grade Malignant Gliomas Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Porphyrins: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies, PLoS ONE, 8: e63682, 2013.
- 10. Stell AJ et al., Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid, J Small Anim Pract, 2: 164-169. 2001.
- 11. Bexfield NH et al., Photodynamic therapy of superficial nasal planum squamous cell carcinomas in cats: 55 cases, J Vet Intern Med, 22: 1385-1389. 2008.

# 犬猫の周術期麻酔管理について

### ~疼痛管理を見直す~

日本大学 生物資源科学部 獣医学科

手島 健次

#### はじめに

飼い主の伴侶動物に対する痛みに関する認識は年々増しています。特に手術後に痛い思いをしないかどうか 気にされる飼い主が多く、痛みを緩和し患者の QOL を改善することは、我々獣医療関係者にとっても重大な責 務です。本稿では、犬猫の周術期疼痛管理を実施するにあたり押さえておきたいポイントと、周術期の麻酔薬 および鎮痛薬について解説します。なお、本来は周術期疼痛管理において麻薬は欠かせない薬剤の1つであり ますが、ここでは誰もが使用できる薬剤として非麻薬性の薬剤を中心に解説します。決して麻薬を使用しなく ても構わないということではありませんのでご理解頂ければ幸いです。

#### ポイント1

バランス麻酔の概念:全身麻酔とは意識消失、鎮痛および筋弛緩(不動化)の3要件が得られた状態を言い ます。バランス麻酔とは、これら3要件に対して1剤で対応するのではなく、それぞれ得意とする薬剤を 用いて管理する麻酔方法のことです。最近ではさらに侵害刺激による生体反応の抑制もバランス麻酔に含 まれています。侵害刺激による反応には自律神経反応と体性反応があります。自律神経反応とは刺激に対 する呼吸数増加、心拍・血圧の上昇、内分泌反応(ストレス反応)のことであり、体性反応とは刺激に対 する知覚(痛み)や体動のことであり、これらを抑制することは患者の予後あるいは QOL 改善のために重 要となります。

#### ポイント2

マルチモーダル(多様式)鎮痛:痛みの伝達経路に沿った異なる部位を標的とした異なるタイプの鎮痛薬によ る併用療法のことです。利点としては、単剤の場合には投与量が多くなりがちなことに伴う副作用を、多 剤併用によって軽減することができること、また単剤ではそれでも成し遂げられなかった鎮痛が、多剤に よって最適化された鎮痛を達成できることです。使用する薬剤が増えるため、どのような経路で効果が得 られるか(作用機序)、使用できない疾患や状況(使用注意や禁忌)、併用できない(すべきでない)薬剤、 投与量、投与経路、用量に応じた期待される効果と副作用は知っておく必要があります。痛みの経路とど ういった薬剤がどの部位に作用するかを図1に示しました。また、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)は 他の鎮痛薬ではあまり得られない抗炎症効果が期待できるため、炎症に伴う侵害受容器の活性化といった 部分を押さえる役割もあります。したがって炎症性疼痛に有効であり、かつ作用時間も長いため、可能な 限り用いることが望ましいと考えています。

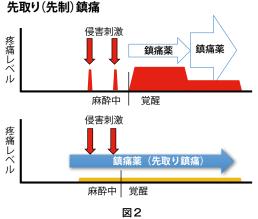
#### ポイント3

**先取り(先制)鎮痛**:痛みの原因となる刺激(手術では切 皮やタオル鉗子での把持)より前もって痛み止めを投 与することにより、効率的な鎮痛を得る手段です(図 2)。全身麻酔中の動物は意識を失っているため、痛み を「認知」はしていませんが、侵害受容器より痛みの シグナルは入力され、末梢神経を「伝達」、脊髄での 「修飾」を経て脳へと伝わっています。つまり、痛みと 「認知」されるために必要な刺激は既に受け取ってしま うため、麻酔から覚めた後に痛みを感じます。そこか ら鎮痛薬を使ったとしても、侵害刺激を抑制するのは 難しく、高用量の鎮痛薬が必要となり、そこまでして も痛みを抑えることができなくなります。したがって、 先取り鎮痛が効果的な手段となります。

#### ポイント4

**疼痛の予測**:多くの獣医師や動物看護師は無意識のうち に行っている行為ではありますが、手術の種類などに よって予め発生し得る痛みの程度を予測することは極 めて重要です。日本獣医麻酔外科学会の麻酔・疼痛管

#### 疼痛経路 下行性疼痛抑制経路 修飾(modulation) α₂作動薬 脊髄 認知(perception) オピオイド オピオイド 大脳皮質 **NSAIDs** 麻酔薬 NMDA拮抗薬(ケタミン) オピオイド 伝達(transmission) -次知覚神経(末梢) 局所麻酔薬 変換(transduction) 侵害受容器 NSAIDs α2 作動薬、ケタミンは鎮痛補助 図 1 先取り(先制)鎮痛



理委員会では、伴侶動物の周術期における疼痛管理指針を策定しています<sup>1)</sup>。そこには伴侶動物に予想さ れる術後疼痛の程度が表として載っていますので、ぜひ参考にしていただきたいです。

#### ポイント5

術後疼痛の認識と評価:上記の痛みに対する適切な対応を行ったとしても、動物は術後に痛みを感じている 可能性があります。したがって、「この薬剤を使ったからそこまで痛くないだろう」、「この手術はそこまで 痛くないから大丈夫」と決め付けるのではなく、定期的に痛みの評価を行うことが重要です。また、痛み があると判断できたら、鎮痛薬を追加(レスキュー鎮痛)して再評価します。痛みの評価についての詳細 は別の機会にしたいと思いますが、重要なことはただケージ内の動物を眺めて痛いかどうか判断するので はなく、1.ケージ内の動物の様子を観察する。2.動物に干渉しその様子を観察する(名前を呼んだ場 合の反応や、ケージから出てくるかどうか)。3.傷の周囲をそっと押してその反応を観察する。といった 3ステップを必ず行うことです。

#### 周術期の麻酔薬

イソフルラン:現在小動物医療で最も汎用されている揮発性麻酔薬です。呼気ガスからイソフルラン濃度を測 定できるため、麻酔深度の調節性に優れた薬剤です。鎮静(意識消失)と不動化に優れた薬剤ですが、鎮痛 効果なく、侵害受容刺激の抑制も非常に弱いです。したがって、イソフルラン単独で手術を実施してはいけ ません。吸入麻酔薬の強さの指標である最小肺胞濃度(MAC)は50%が有害(侵害)刺激に対して体動し

ない肺胞内濃度です。つまり、不動化に必要な麻酔濃度の指標となります。対して、MAC-BAR(blockade of adrenergic response)とは 50% が有害刺激に対して交感神経反応を示さない肺胞内濃度です。交感神経反応の目安としては心拍数や血圧の上昇が 15% 以内に留まることとされています。つまり、こちらは侵害刺激抑制が得られる麻酔濃度の指標となります。例として、犬のセボフルランの MAC は  $2.3\pm0.3\%$  であるのに対して、MAC-BAR は  $3.3\pm0.5\%$  です $^2$ )。つまり、50% の犬を不動化させるためには 2.3% であったのに対して、侵害刺激に起因する心拍数や血圧の上昇を抑制するためには 3.3% もの麻酔濃度が必要であったことを意味します。揮発性麻酔薬は用量依存性に心血管呼吸抑制が増しますので、侵害刺激を抑制することができる鎮痛薬が不十分ですと過度な麻酔薬が必要となります。

#### 周術期の鎮痛鎮静薬

ブトルファノール:非麻薬性合成オピオイドで、オピオイド受容体である $\kappa$  受容体に作動し、 $\mu$  受容体には拮抗的に作用します。薬理学的には $\mu$  受容体には非常に弱い作動をするため $\mu$  作動薬ともされることがありますが、臨床的には $\mu$  拮抗薬として働きます。痛みの緩和に大きく関与する $\mu$  受容体に対してほぼ作用しないことから、鎮痛効果は非常に弱い薬剤です。鎮静はある程度得られる薬剤であること、また鎮咳や抑吐作用があるためその目的で使用されることも多いです。鎮痛や鎮静には天井効果があり、作用機序の関係から一定以上用量を増したとしても効果は増強しません。また、強力な鎮痛薬である麻薬性オピオイドは $\mu$  作動薬のため、ブトルファノールは拮抗的に作用する薬剤です。したがって、ごく軽度の痛みのために、あるいは鎮静効果を期待して用いるべきと考えられます。吸入麻酔薬節約効果は弱く、犬で0.4mg/kg IV した場合にはイソフルランを約20%節約することができます30。猫の卵巣子宮摘出術においてブトルファノール0.4mg/kg IM とブプレノルフィン0.02mg/kg IM を投与した際の術後疼痛スコアの報告では、ブトルファノールの疼痛スコアが有意に高かったことから、猫の卵巣子宮摘出術に対してはブプレノルフィンが望ましいです41)。

**ブプレノルフィン**: 非麻薬性合成オピオイドで、μ 受容体に部分作動し、κ 受容体には拮抗的に作用します。ブ トルファノールよりは鎮痛効果が期待できますが、部分μ作動薬のため完全μ作動薬である麻薬ほどは期待 できません。また、極めて強い受容体親和性および長い作用時間を有しているため、ブプレノルフィンを投 与した場合には、レスキュー鎮痛として麻薬を用いたとしても鎮痛が得られなくなりますので、注意が必要 です。また、ブトルファノールと同様に天井効果があります $^{5}$ )。投与量としては0.01-0.02mg/kgですが、周 術期に期待する効果を得るためには 0.02mg/kg を IM か IV することが推奨されています。一方で、経口腔粘 膜投与(OTM)が可能な薬剤であるため、猫の自宅における傷みの管理にも利用できます。健常犬に対して ブプレノルフィン 0.01、0.05 および 0.1mg/kg IV したところ、いずれの用量においても 140 分経過した時点 でイソフルランを約25%節約できたとの報告があります5)。一方で作用時間が長いといわれているものの、 340 分経過時点ではイソフルラン節約効果は約 15% でした5)。また、猫の卵巣子宮摘出術においてブプレノ ルフィン 0.01mg/kg IM を前投与したところ、術後 3 時間までは疼痛スコアを抑えることができたと報告さ れています<sup>6)</sup>。しかし、ブプレノルフィン単独では4時間後には痛みのスコアが上昇しました。したがって、 これら2つの報告から犬猫ともに成書に記載されているほどの長時間の効果はブプレノルフィンに期待でき ないことが推測されます。なお、猫の卵巣子宮摘出術における他の報告では、ブプレノルフィン 0.02mg/kg IM 前投与のみの場合、多くの猫が術後1時間の時点で疼痛スコアが高かったことから、倫理的観点から途中 で研究を中断しています<sup>4)</sup>。 ブプレノルフィン 0.02mg/kg IM を前投与および閉創時の 2 回投与したところ疼

痛スコアが改善されていることから、前投与に加えて、手術終了時にも投与することが推奨されます。加え て、NSAIDを併用した群で24時間疼痛スコアが上昇しなかったところから、NSAIDを併用したマルチモー ダル鎮痛の有用性が伺えます<sup>6)</sup> (NSAID 単独だけでは高い疼痛スコア)。

#### さいごに

本稿では比較的よく質問されるブトルファノールとブプレノルフィンを中心に解説しました。バランス麻酔 を考慮しますと、麻薬性オピオイドがどうしても必要となる場面が多くなりますが、日常的に手術される機会 が多い去勢術や避妊術を考えた場合には、まずはブトルファノールやブプレノルフィンのことをよく理解する 必要があります。著者はブトルファノールよりもブプレノルフィンが望ましいと考えていますが、実際には鎮 痛補助に位置付けられるケタミンやメデトミジン、マルチモーダル鎮痛においてオピオイドとともに要となる NSAIDs や局所麻酔薬を併用することで、効果的な鎮痛を達成できます。最後に今回お示しできなかった周術 期の麻酔薬や鎮痛薬も含めた効果を一覧にした表を添付します。あくまで著者の勝手なイメージが入ってはい ますが、各薬剤の特徴を載せていますので読者の一助となれば幸いです (表 1)。

#### 表1

	鎮静	鎮痛	不動化	心血管抑制	呼吸抑制
イソフルラン	+++	_	+++	血管拡張	中
プロポフォール	+++	_	++	血管拡張	中~強
ミダゾラム	+	_	_	弱	弱
ブトルファノール	+	+	_	弱	弱
ブプレノルフィン	+	+~++	_	弱	弱
トラマドール	_	++	_	弱	弱
モルヒネ・フェン タニル・RF	+	+++ 侵害刺激抑制	-~+	徐脈	強
メデトミジン	+++	+~++ 侵害刺激抑制	++	血管収縮 徐脈	弱~中
ケタミン	+++	十~十十 侵害刺激抑制	++ 筋弛緩なし	弱	弱~中
NSAIDs	_	++ 炎症性疼痛	_	_	_
末梢神経ブロック	-	+++ 侵害刺激抑制	- (+)	_	-

- 1) 日本獣医麻酔外科学会 伴侶動物の周術期における疼痛管理指針
- 2) Yamashita K, Furukawa E, Ishizuka T, Tamura J, Miyoshi K: Minimum alveolar concentration for blunting adrenergic responses (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs. J Vet Med Sci 74; 507-11 (2012)
- 3) Ko JC, Lange DN, Mandsager RE, Payton ME, Bowen C, Kamata A, Kuo WC: Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. J Am Vet Med Assoc 217: 1025-8 (2000)
- 4) Warne LN, Beths T, Holm M, Carter JE, Bauguier SH: Evaluation of the perioperative analgesic efficacy of buprenorphine, compared with butorphanol, in cats. J Am Vet Med Assoc 245; 195-202 (2014)
- 5) Queiroz-Williams P, Egger CM, Rohrbach BW, Doherty T: The effect of buprenorphine on isoflurane minimum alveolar concentration in dogs. Vet Anaesth Analg 41; 312-8 (2014)
- 6) Steagall PVM, Taylor PM, Rodrigues LC, Ferreira TH, Minto BW, Aquiar AJ: Analgesia for cats after ovariohysterectomy with either buprenorphine or carprofen alone or in combination: Vet Rec 164; 359-63 (2009)

# 小動物臨床における幹細胞療法と がん免疫療法の現状と課題

株式会社J-ARM **遠 矢 翔 太** 

#### はじめに

2007年、ヒトiPS細胞の樹立に山中伸弥教授が成功しました(2012年ノーベル医学・生理学賞受賞)。それから10年の年月が経ちましたが、再生医療の発展は目覚ましいものがあります。2013年にはいわゆる「再生医療法」が成立し、ヒト医療現場では再生医療の実用化が着実に進んでいます。一方で、獣医療における再生医療の現状はどうなっているのでしょうか。弊社(株式会社 J-ARM)は、2008年に骨髄由来、2010年に脂肪組織由来の間葉系幹細胞培養キットを開発し、動物病院における再生医療の取り組みをサポートさせていただいております。

また、がんの免疫療法についても 2007 年に活性化リンパ球培養キット、2009 年に樹状細胞培養キットの製造販売を開始しています。今回は、小動物臨床における幹細胞療法およびがん免疫療法の現状と今後の課題について述べたいと思います。

#### 獣医療における再生医療

獣医療における再生医療の主役は「間葉系幹細胞」です。iPS 細胞や ES 細胞とは異なり、体性幹細胞のひとつです。体性幹細胞である間葉系幹細胞はiPS 細胞や ES 細胞が有する腫瘍化のリスクや倫理観における問題点をクリアする存在として、注目が集まっています。現在は、手技の簡便さから「脂肪由来間葉系幹細胞(Adiposederived Stem Cell:以下 ADSC)」が主に用いられています。簡単に ADSC 療法の流れを説明すると以下の通りになります(図 1)。

1: 患者もしくはドナー (犬・猫) から約0.5g の脂肪を採取する。

2:専用のキットで2週間かけて培養する。

2-1:酵素処理を行い ADSC を回収する。

2-2: ADSC を前培養する。2-3: ADSC を本培養する。

3: 培養した ADSC を回収・洗浄し、患者に投 与(主に i.v.) する。



図1 ADSC療法の培養から投与までの流れ

#### 間葉系幹細胞の特徴

間葉系幹細胞の特徴は大きく4つあると言われています。1つ目は、分化可塑性です。間葉系幹細胞は由来 組織である中胚葉系(心筋・骨・軟骨・脂肪など)に分化するだけでなく、外胚葉系(神経)や内胚葉系(肝 臓など)にも分化する報告がなされています[1·2]。2つ目は炎症抑制・免疫抑制効果です。作用機序について は不明な点も多いですが、炎症・免疫疾患に対する効果も期待されています<sup>[3・4・5]</sup>。3つ目は損傷を受けた箇 所に集まる性質(ホーミング)です。心筋梗塞を起こした犬に幹細胞を静脈投与すると、幹細胞が心臓にホー ミングすることが報告されています<sup>[6]</sup>。その他にも、肝障害を起こしたマウスでも同様に、幹細胞が肝臓に集 積することが報告されています [7]。ホーミングの詳細なメカニズムはわかっていませんが、損傷部位に移動す ることで、効率的な修復を行うと考えられています。4つ目は、サイトカインの分泌です。血管再生に重要な 血管内皮細胞増殖因子である VEGF(vascular endothelial growth factor)やその他にも多くのサイトカインが 分泌されていることが報告されています<sup>[8]</sup>。これらのサイトカインが、障害を起こしている組織に対して再生 を促す重要な役割を果たしているのではないかと考えられています。

#### 間葉系幹細胞療法の実際

間葉系幹細胞療法は骨髄および脂肪から組織を 採取し、培養、投与します。先ほど述べたように、 現在の獣医療においては ADSC がメインになって います。組織中に含まれる幹細胞の割合も、骨髄 よりも脂肪の方が多いと報告されています [9]。ま た、組織の採取も骨髄に比べ脂肪の方が容易に行 えることも利点です。以前は、椎間板ヘルニアや 骨折癒合不全に対する治療がメインに捉えられて いましたが、最近では、猫の難治性口内炎 [10] や犬 の炎症性腸疾患[11]、乾性角結膜炎[12·13]といった 炎症性疾患や自己免疫系疾患に対する治療効果が 報告されています。右図に、弊社が把握している ADSC 療法が試みられた症例数を示したグラフを 記載します(図2および図3)。

#### 他家幹細胞

幹細胞は免疫抑制能力が高いので免疫原性が低 く、免疫系に捕捉されにくいという特徴がありま す[14]。この特徴のおかげで他家幹細胞の投与が可 能となります。さらには、ここ数年で幹細胞が凍 結保存できることもわかり、他家幹細胞の利用は 益々広がりを見せています。実際に、上記に挙げ た犬の炎症性腸疾患[11]、乾性角結膜炎[12・13]の治

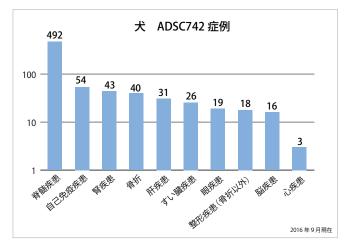


図2 ADSC療法症例数(犬)

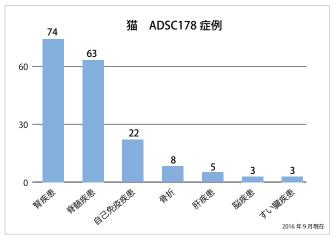


図3 ADSC療法症例数(猫)

療は他家の脂肪幹細胞の投与が行われています。他家幹細胞は凍結保存することで即時投与が可能となります。 また、健康状態により脂肪や骨髄が採取できない患者にも幹細胞の投与が行えるというメリットがあります。

#### がん免疫療法

現在のがん治療は、「外科治療(手術)」「化学療法(抗がん剤)」「放射線治療」の三大療法がメインで行われています。そして、近年、注目が集まっているのが「がん免疫療法」です。体の中から異物を排除するという生

まれながらに備わっている能力である免疫の力を高めることでがん治療に活かそうというのが免疫療法です。獣医療における免疫療法は「活性化リンパ球(CAT)療法」および「樹状細胞(DC)療法」が行われています。CAT療法の流れを説明すると以下の通りになります(図4)。

1:患者(犬・猫)の血液を約6~12ml採取する。

2:専用のキットで2週間かけて培養する。

2-1:遠心をかけてリンパ球・血漿を回収する。

2-2: 抗 CD-3 抗体や IL-2 などでリンパ球を活性 化刺激する。

3:培養したCATを回収·洗浄し、患者にi.v. 投与する。



図4 CAT療法(青矢印)およびDC療法(黄矢印) の培養から投与までの流れ

#### CAT 療法の特徴

CAT療法の最大のメリットはQOL(生活の質)の維持・向上です。活性化したリンパ球から鎮痛物質である  $\beta$  - エンドロフィンが放出されることで、QOLを維持した状態で過ごすことができると考えられています。 その他のメリットとして「低侵襲」と「副作用がほとんどない」ことが挙げられます。自身の血液を採取し、培養、投与するだけなので、患者にかける負担も少なくなります。また、自身の細胞を使った治療ですので、拒絶反応等の心配もほとんどないと言えます。

#### DC 療法の特徴

樹状細胞は免疫の司令塔とも呼べる細胞で、T細胞にがんの特徴を教え込む「抗原提示能力」を持つことが最大の特徴です。末梢血から樹状細胞を単離し、がん細胞を樹状細胞に感作させて培養します(図4)。これにより、体内のリンパ球群は樹状細胞からの抗原提示を受け、がんに対して特異的な攻撃能を持つことで抗腫瘍効果を発揮すると考えられています。さらにはCAT療法と組み合わせることで複合的な効果が得られると期待されます。

#### 細胞治療を行うにあたって

国内の臨床現場でADSC療法やCAT療法を行うには、「医療機関である動物病院内に製造施設を持ち、治療を行う獣医師が自ら調整した培養細胞を自らの患者に使用する」ことが原則になります。そのため、動物病院内にクリーンベンチ、CO<sub>2</sub>インキュベーター、遠心機、位相差顕微鏡などの培養機器や他家幹細胞を凍結保存

するためのディープフリーザーといった機器が必要になります。実際に培養を行うにあたっては、安心安全な 細胞を患者に提供するために無菌操作から培養手順、細胞の製剤化までの培養トレーニングが必要になります。 弊社の培養キットを使用することで、培養経験のない獣医師でも安定した培養を行うことができ、かつ、コン タミネーションのリスクを最大限抑えることができます。日々の診療をこなしていく中で、必要最低限の手間 で培養を行うことができるよう工夫を凝らしています。

#### これからの細胞治療

細胞を使った幹細胞療法やがん免疫療法は、まだまだ始まったばかりの分野です。一方で確実に歩みを進めている分野であるともいえます。ヒト医療では、今まで治療が難しかった脳梗塞や心不全といった症例に対して幹細胞療法が試みられています。また、「オプジーボ」が開発されたことで、がん免疫療法は新たなステージに突入したといえるかもしれません。そして、獣医療ではDSファーマアニマルヘルス(株)と弊社の共同臨床開発で、犬の間葉系幹細胞を用いた動物用細胞医薬品の製造販売承認の早期取得を目指した動きも始まっています。細胞医薬品が実現すれば今まで再生医療にチャレンジしたくてもできなかった獣医師やオーナー様に対して新たな可能性を提示する大きな機会になると考えています。また、がん免疫療法においてもCAT療法やDC療法だけにとどまらず新たな治療法の開発も着実に進んでいます。しかし、症例に対する有効性や、培養・投与に関する課題もまだまだ残っています。細胞治療のさらなる発展のためにも、今後も継続した研究・調査をしていくことが必要だと考えます。

#### 参考文献

- 1. Zuk, P. A. et al. (2001) Multilineage cells from human adipose tissue: implication for cell-based therapies. *Tissue eng*, 7, 211-228
- 2. Zuk, P. A. et al. (2002) Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol. Biol. Cell, 13, 4279-4295.
- 3. Iyer SS, Rojas M (2008) Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells: novel concept for future therapies. *Expert Opinion on Biological Therapy* 8 (5), 569–581.
- 4. Caplan AI (2009) Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. J Pathol. 217 (2), 318-324.
- 5. Nauta AJ, Fibbe WE (2007) Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. Blood 110 (10), 3499-3506.
- 6. Kraitchman DL et al. (2005) Dynamic imaging of allogeneic mesenchymal stem cells trafficking to myocardial infarction. *Circulation.112*, 1451–1461
- 7. Salem HK, Thiemermann C. (2010): Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status. *Stem Cells. 28* (3), 585–596.
- 8. Banas A et al. )2008): IFATS collection: in vivo therapeutic potential of human adipose tissue mesenchymal stem cells after transplantation into mice with liver injury. *Stem Cells. 26* (10), 2705–2712.
- 9. Meghan O. Sullivan et al. (2016) Comparison of Mesenchymal Stem Cell Surface Markers from Bone Marrow Aspirates and Adipose Stromal Vascular Fraction Sites. *Front. Vet. Sci.*, 15.
- 10. Arzi B et al. (2016) Therapeutic Efficacy of Fresh, Autologous Mesenchymal Stem Cells for Severe Refractory Gingivostomatitis in Cats. Stem Cells Transl Med. 5 (1), 75-86.
- 11. E.M. P.rez-Merino et al. (2015) Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: Endoscopic and histological outcomes. *The Veterinary Journal 206*, 391.397.
- 12. Antonio J. Villatoro et al. (2015) Use of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Keratoconjunctivitis Sicca in a Canine Model. *Biomed Res Int.*
- 13. Bittencourt MK et al. (2016) Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Dogs With Keratoconjunctivitis Sicca. *Cell Med.18;8* (3), 63–77.
- 14. Ankrum JA et al. (2014) Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. Nat Biotechnol. 32 (3), 252-60.

# リピ<mark>ートブリーダー対策を活用し、</mark> 正のスパイラルへ

十勝NOSAI 本別家畜診療所

泉 大樹

#### はじめに

ここ十数年の間に乳牛一頭当たりの乳量は右肩上がりに飛躍的に増加しています。飼養頭数も増加し、農場の 大規模化が進んでいます。一方、発情徴候微弱による発情発見率の低下や受胎率の低下および空胎日数の延長 が酪農経営上大きな問題となっています。発情徴候微弱化などへの対策として、発情発見を必要としないオブ シンク、シダーシンクに代表されるプログラム授精が応用されています。しかしながら、人工授精(AI)後の 再発情の発見方法に関しては今まで有効な手段がなく、農家の力量に任されています。そのため、AI 後妊娠鑑 定に至るまで明確な発情を示さなければ再授精されずに野放しになっているのが現状であり、空胎日数の延長 につながっています。酪農現場における負のスパイラルとは、長期不受胎牛が増え、牛群全体の妊娠牛割合が 低下してしまった場合には、後継牛の確保のために、長期不受胎牛に対しても授精し続けることを余儀なくさ れます。その結果、搾乳期間が延長し、乳量が低下した牛が増え、それらの個体は、泌乳に要するエネルギー に比べ摂取エネルギーが上回り、過肥となりやすいです。我々の調査では、過肥となった牛は、受胎したとし ても、分娩後の周産期疾病や胎児死等のリスクが高く、再度、長期不受胎牛となる場合や、分娩後1カ月以内 に死廃事故に至るケースが高いです。AI 時に BCS4 以上の過肥の牛では、分娩時の胎子死率 26.6%、分娩後 1 カ月以内の母牛死廃率24.2%におよびます。このような牛群では悪循環が繰り返され、酪農経営を圧迫するとい う構図となっていることが考えられます(図1)。この負のスパイラルから脱却するための対策として、本稿で は不受胎牛の早期発見法を盛り込んだリピートブリーダー対策≪ AI 後の hCG(胎盤性性腺刺激ホルモン)、AI 後5日目より CIDR を挿入する方法(MFBP.)、hCG+MFBP 処置の受胎効果≫について紹介します。

### 酪農現場の悪循環

~負のスパイラル~ 積極的な自家淘汰 長期不受胎 発情の見逃し をする余裕がない 発情微弱 子宮回復 過肥 経営悪化 の遅れ 痩せる 脂肪肝・ケトーシス、 分娩前後の食い止まり、 分娩 四変、後産停滞など 難産による事故↑

#### 図1 酪農現場の「負のスパイラル」

長期不受胎牛は受胎したとしても過肥になる傾向が高い。過肥牛は受胎したとしても分娩時の事故(胎児死)、分娩後の疾病リスクが高く、再度、長期不受胎牛となる場合や、死廃事故に至るケースが高い。このような牛群では悪循環が繰り返され酪農経営を圧迫し、その経営から抜け出せない構図となる。このことを酪農現場における「負のスパイラル」と呼ぶ。

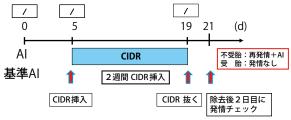
#### MODIFIED FAST BACK PROGRAM (MFBP® )

授精後5日目より2週間CIDRを挿入することで受胎率の向上と、19日目CIDR除去による不受胎牛の早期 摘発が可能となる手法です(図2)。(不受胎であれば、CIDR除去後2~3日後に集約的に発情を確認できま す。)

#### MODIFIED FAST BACK PROGRAM

目的:授精後5~19日までのCIDR挿入により 受胎率の向上と19日目CIDR抜去による 不受胎牛の早期摘発を目指す





十勝NOSAI 泉 大樹

#### 図2 MODIFIED FAST BACK BREEDING PROGRAM (MFBP®)

MFBP群では授精後5日目より2週間CIDRを挿入 することで受胎率の向上と、19日目CIDR除去に よる不受胎牛の早期摘発が可能となる。

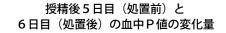
#### リピートブリーダー対策を活用して「正のスパイラル」へ

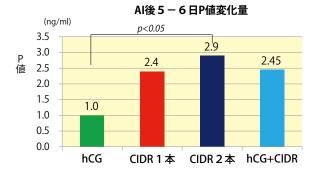
AI 後の hCG、MFBP、hCG + MFBP 処置群の受胎効果について検討しました。各群で AI 後5日目および6 日目に採血を実施し、処置前と処置後の血中プロジェステロン(P4)値の変化について調査しました。MFBP ではCIDR1本と2本での血中P4値の変化についても併せて調査しました。

【材料と方法】ホルスタイン種経産牛を無作為に対照群(n = 181)、hCG 群 (n = 87)、MFBP 群 (n = 74) お よび hCG + MFBP 群 (n = 87) の 4 群に分けました。hCG 群では AI 後 5 日目の hCG 投与を行い、MFBP 群では AI 後5 日目から 19 日目までの 14 日間 CIDR を挿入しました。

また hCG + MFBP 群では AI 後5日目の CIDR を挿入時に hCG を同時に投与しました。各群の受胎率、発 情回帰および再授精時の受胎率を調べました。

【結果および考察】CIDR を挿入した群のP4値では、本数による大きな差はなく、約2ng/ml 以上の増加が認 められました (図3)。対照群、hCG 群、MFBP 群、hCG+MFBP 群の受胎率は、それぞれ 31.5%、41.4%、 48.6%、および 56.3%でした。授精後 21 日 ± 3 日における再発情発見率は、hCG 群 (56.9%)、hCG + MFBP 群 (60.5%)、MFBP 群で最も高い値 (76.3%) でした。再発情受胎率は高い順に hCG 群 (58.6%)、hCG +





#### 図3 AI後5日目(処置前)から6日目(処置後)の血 中P4値の変化量

hCG単独投与ではP4量が1 ng/mlにとどまり、CIDR1 本とhCG+CIDR(1本)処置群ではそれぞれ2.4、2.45 ng/ml、CIDR2本処置群では2.9 ng/mlとなった。

MFBP 群(56.5%)、対照群(39.5%)、MFBP 群(33.3%)でした(図4)。処置した3つの群においては分娩後150日以上経過した牛で受胎率が有意に増加しました。またhCG + MFBP 群では、他の3群では向上できなかった150日未満の牛においても高い受胎率(53.5%)が得られました(図5)。MFBP 群では、AI4回目以上あるいは分娩後151日以上経過した牛で受胎率が有意に増加しました。また、不受胎となってもCIDR 除去後2~3日に集中的に発情が回帰し、高い再 AI率が得られました(図6)。以上の結果から、AI後5日目より14日間 CIDR を挿入することで、不受胎牛の効率的な早期摘発が可能であり、さらに、リピートブリーダーの受胎性を改善することが示されました。hCG においては特に再発情の受胎率改善に効果があることが示されました。

これらそれぞれの特性をいかしたリピートブリーダー対策および繁殖管理法として、まず、3回目以降の AI 後5日目に hCG 投与を行い、受胎しなかった場合には最後の手段として CIDR を挿入する方法を提案します。(図7)。泌乳量の異なる2農家において繁殖管理プログラムを実施したところ、空胎日数で約30日の短縮、発情発見率が40%から70%前後へ、また分娩後180日以上空胎牛割合がA農家で32%から12%、B農家で17%から4%となり牛群改善に成功しました。

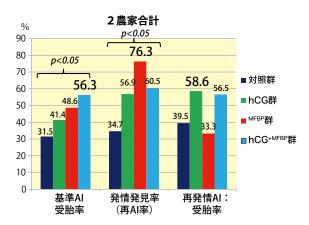


図4 受胎率(基準AI、再発情AI) および発情発見率

左から順に基準AIでの受胎率、基準AIでの不受胎牛における再発情の摘発率(再発情観察期間としては基準AI後の21日±3日に設定)および再発情AI受胎率を示している。

それぞれの棒グラフは左より順に対照群、hCG群、MFBP (CIDR) 群およびhCG+MFBP (CIDR) 群である。

基準AIにおいてはhCG+MFBP群の受胎率が56.3%と最も高く、発情発見率ではMFBP (CIDR) 群で高く、再発情AI受胎率ではhCG群が58.6%、hCG+MFBP群が56.5%と高かった。

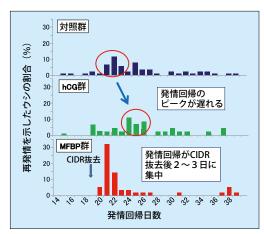
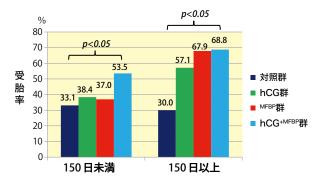


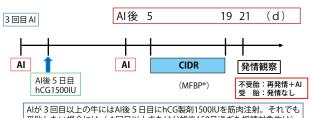
図6 発情回帰日数に及ぼすhCGやCIDRの影響



#### 図5 分娩後日数別による受胎率

処置群は左より順に対照群、hCG群、MFBP (CIDR) 群およびhCG+MFBP (CIDR) 群を示している。基準AI時、150日未満では唯一、hCG+MFBP群53.5%と高い受胎効果が認められた。ところが、分娩後150日以上経過している群では、処置した3群すべてにおいて受胎率の向上が見られた。

#### 繁殖プログラム リピートブリーダー対策



受胎しない場合には(4回目以上または分娩後150日過ぎた授精対象牛は) ⇒MFBP®(授精後5日目より2週間CIDRを挿入する方法)へ。

十勝NOSAI 泉 大樹

#### 図7 リピートブリーダー対策のための繁殖プログラム

受胎を維持するには黄体の維持と胚の発育が不可欠である。そのためリピートブリーダー対策として先ず、黄体を維持するためにhCGを使用し、その上で、受胎しない場合には胚発育を目的としたAI後のCIDR処置 (MFBP法) をすることが推奨される。

#### まとめ

遺伝的改良による高泌乳化の結果、近年の乳牛では、飼料摂取量の増加に伴う肝臓での代謝機能亢進により、 卵巣から分泌される性ステロイドホルモンも肝臓で代謝不活化されるため、発情の微弱化や黄体期における血 中P4濃度の低い個体が存在することが知られています。P4は子宮腺の発達および子宮乳とよばれる胚への栄 養成分の分泌促進など、胚の発育に重要な役割を示すとともに妊娠の成立、維持に大きな役割を果たしていま す。授精後の血中 P 4 濃度と受胎率との関係を調べた研究では、受胎牛は不受胎牛に比べて授精後 5 日 目頃より P4濃度が高く推移していることや、血中P4濃度の高い受胚牛へ移植された胚が大きく成長することが報告さ れています<sup>1-3)</sup>。

多くの研究で、発情後 5 日から 7 日目までに hCG 製剤(1000 から 3000 単位)あるいは GnRH 製剤(100 μ g) が投与されており、血中 P 4 濃度が上昇することやその後の排卵が非常に効率よく誘起されることが報告さ れています。

乳牛において、AI 後5日目の血中P4濃度と胚の発育の間には正の相関が知られている。人工授精後5日目 から4日間膣内にCIDR (P4:0.95g) を留置すると栄養膜が伸長し子宮内のインターフェロン・タウ  $(IFN_{\tau})$ 濃度が増加し、受胎率が向上しました<sup>4・5)</sup>。また、排卵後に血中P4濃度の高い個体ほど子宮内膜における遺 伝子発現のタイミングが早まっていることも報告されていることから、排卵後に速やかに血中P4濃度が上昇 することが、胚の発育における子宮機能の発現に不可欠であることが示唆されます。妊娠が成立し、維持する には黄体退行が起こらずに存続することが重要であります。牛では伸長胚の栄養膜細胞から分泌される IFN τ が子宮からのPGF2 αの分泌を抑制し、黄体の形態や機能が維持されることが知られています。つまり、IFN τ が多ければ、子宮から出る PGF2  $\alpha$  から黄体を守り、妊娠が維持される可能性が高くなります。

リピートブリーダー対策として、受精卵移植(追い移植、2卵移植)が高い受胎効果をあげていますが、こ れは、クオリティの高い胚、もしくは胚の数を2倍にすることでIFN τの産生が増加し、受胎率の向上につな がった1つの例と考えられます。今回の我々の研究で実施した AI 後5日目からの CIDR 挿入(MFBP 群)で は AI 後早期に P4 値を上げることにより、子宮(子宮腺)の発達を促し、胚の成長を促進させることで結果的 に IFN τの増加をもたらし、受胎率の向上につながったのではないかと考えられます。いずれも、共通点には IFN τの増加があげられます。受胎のメカニズムが次から次へと解明されていく中で、いかに高P4値を維持 し、胚からの IFN τの増加をもたらすかが受胎率向上への KEY POINT になると、筆者は考えています。今後 も MFBP 法を盛り込んだリピートブリーダー対策を活用し、乳牛(経産牛)だけでなく、育成牛、黒毛和種の 繁殖牛においても調査の幅を広げ、長期不受胎牛の受胎率向上に寄与していきたいと思います。

#### 引用文献

- 1) Mann, G.E. & G. E. Lamming (2001), Reproduction, 121: 175–180
- 2) Lonergan, P., A. Woods, T. Fair, F. Carter, D. Rizos, F. Ward, K. Quinn & A. Evans (2007), Reprod. Fertil. Dev., 19: 861-868
- 3) Stronge, A. J., J.M. Sreenan, M.G. Diskin, J.F. Mee, D.A. Kenny & D.G. Morris (2005), Theriogenology, 64: 1212-1224
- 4) Mann, G. E., M.D. Fray & G.E. Lamming (2006), Vet. J., 171: 500-503
- 5) Mann, G. E. & G.E. Lamming (1999), Reprod. Dom. Anim., 34: 269–274

# 乳牛の飼料効率と免疫を考える

ケミン・ジャパン株式会社

安井 喬

#### はじめに

「エコノミー」の語源はギリシャ語で、本来の意味は家庭経費の管理であり、英語の第一義は財産の慎重な使用・管理、日本語で言う倹約に近くなります。今ある物を長く大事に使うことがエコノミーの元々の意味であったのでしょう。経済動物である乳牛の慎重な飼養・管理を考える際、飼料を無駄なく利用し、病気にさせないことが「経済」となります。本稿では飼料効率、その改善、そして免疫との関連性を述べていきます。

#### 飼料効率とは

飼料効率(FE)は飼料 1 kg 当たり生産物を何 kg 産生するかで表し、当然数字が大きいほど飼料を効率よく利用していることを示しています。乳牛では飼料 1 kg がどれほど乳量として反映されているかで表わされます。FE を計算する意義は、高入力(高飼料摂取)に対し低出力(低泌乳)と言った、特に利益が落ちているときに有用となります(Maulfair、2011)。恐らく多くの生産者の方々は「これだけ食べているのに何故この乳量レベルなのか」という経験を一度は持っていると思います。その感覚を数値化するのが FE となります。米国では、脂肪・蛋白などの乳成分が農場によって異なるので、FE を算出するにはエネルギー補正乳量(ECM)を使用するのが一般的です(Hutjens、2008: Maulfair、2011)。現在も使用されている ECM の計算式を下記に記しました。

ECM = (12.82×乳脂肪kg) + (7.13×乳蛋白kg) + (0.323×乳量kg)

図表1 ECMの計算式 (Tyrrell and Reid, 1965)

1.3	低パフォーマンス		
1.3~1.5	望ましい飼料効率		
1.5以上	優良な飼料効率		

図表2 FEの評価方法 (Hutjens, 2008)

図表 1 で得られる ECM を乾物摂取量(DMI)で割り FE が算出されますが、その値を図表 2 のように評価します。 概ね 1.3 を超えていれば牛群の FE は問題ないと言えるでしょう。 ただし牛群間、或いは過去未来で FE を比較する場合は以下の 7 点を考慮して評価すべきとされています(Hutjens, 2008):

- ① 分娩直後・フレッシュ群は FE が高くなる傾向がある
- ② 若い牛群は成長に栄養素が使われるので FE が低くなる傾向がある
- ③ 高泌乳群は低泌乳群より FE は高めとなる
- ④ 体重を失いつつある群は飼料として摂取された栄養素すべてが牛乳生産に使用される必要がないので

FE は高くなる一方、体重を増やしている群は栄養素が体重として貯蔵され牛乳に向かわないので FE は 低くなる

- ⑤ 暑熱/寒冷時は栄養素が環境対策に使用されるので FE は低くなる
- ⑥ アシドーシスは低消化性を招くので FE は低くなる
- ⑦ 高品質の粗飼料はFEを高くする

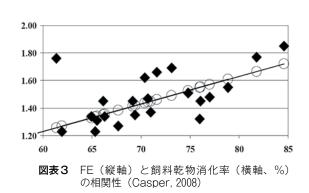
ただし、図表2の正常範囲は絶対的なものではありません。ポイントは各農場の通常の FE はどれくらいかを 把握しておくことにあり、それが下がってくれば、何らかの問題が生じている可能性があります。ECM を計算 するのが難しければ、単純に乳量を DMI で割って算出する酪農効率(DE)を指標とする方法もあります。こ の場合、フレッシュ群で1.3~1.6、群の搾乳日数が150~225日の間であれば1.4~1.6が通常範囲の目安となりま す(Hutjens, 2008)。

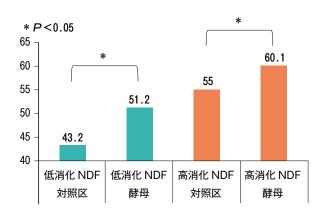
#### 飼料効率を改善する

摂取した飼料が少しでも牛乳に向かうように飼養管理・栄養対策を取ることがFEを改善することに繋がり、 逆にストレスや低消化を招く要因はすべて FE を低下させます。上記7点の内、⑤~⑦は人為的に対策が取れる 点です。⑤は気温ストレス対策を考えれば良いと言う事を示唆しています。⑥と⑦は纏めれば消化率のことに 言及していますが、品質の良い粗飼料をしっかり食べさせることが対策になります。

粗飼料の品質は何故それほどFEと関係するのでしょうか。例えば、繊維の多寡を示す中性デタージェント繊 維(NDF)という指標があります。NDF の消化率は概ね 40~70%であり、NDF 以外の成分(即ち 100 - NDF) の消化率は概ね98%ということからも(Mertens, 2009)、NDFの値が高いということは、それだけ消化率が低 くなることを表わします。図表3のように飼料の消化率と FE には正相関性がありますので、できるだけ消化率 を高める工夫が必要になります。

どうしてもNDFが高い粗飼料を使わざるを得ないとすれば、切断長を適正にする、酵母製材給与、などの対 策が有効です。酵母製材の FE へのインパクトは研究されてきており (Hutjens, 2005; Casper, 2008)、酵母を使 用すると概ね FE が 0.1 ポイント改善するとされています(Casper, 2008)。たとえば、FE が 1.4 であれば、酵母 使用で1.5に改善されるということになります。酵母は主に2つの働きでFEを改善させます。一つはルーメン 微生物叢を変化させて消化率を高めることです(図表4)。もう一つは上述したアシドーシス状態を軽減するこ とです。アシドーシスは消化率の低下を招くだけでなく、消化時の産生熱を高めてしまうので、本来泌乳に使 われるエネルギーが熱として消費され、その分 FE に影響をあたえることが示唆されています(Casper, 2008)。



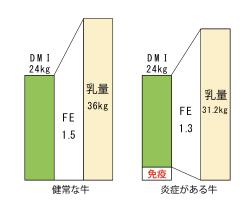


グラスサイレージNDF消化率(縦軸%)への 図表4 酵母のインパクト

#### 飼料効率と免疫

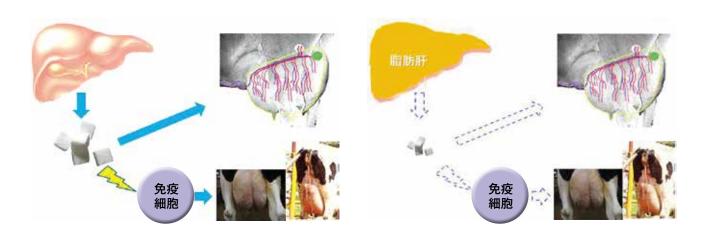
免疫状態とFEも関連性があります。乳房が炎症状態であると生産性が落ちることは自明の理ですが、乳腺組織の損傷だけが理由ではありません。免疫反応は発熱、白血球数の増加、炎症性蛋白の増加、と言った体内反応を引き起こし、例えば人が敗血症に繋がる感染症に罹ると、安静時エネルギー消費量が40%増加し、その状態は3週間も持続し、体蛋白を13%損失することが解っています(Goff, 2008)。これを乳牛に置き換えれば、600kgの乳牛の維持エネルギーは1日9.7Mcalですので、免疫反応が起きると1日4Mcalものエネルギーが消費されることになります(Goff, 2008)。これは泌乳牛ですと約2.4kgの飼料に匹敵し、1日24kgのDMIであれば

約 10% が免疫反応に使用される結果となります。例えば DMI が 24kg で 36kg 泌乳量がある場合、(乳成分を考慮しないと) 単純に 36/24=1.5 の FE となります。免疫反応が起きている場合、実際の DMI は 24kg でも 2.4kg が免疫に使用されて、乳量に廻せる DMI は 21.6kg となり、そこから期待できる乳量は 31.2kg くらいに下がります。従って FE は 31.2/24=1.3 となり、図表 2 の低パフォーマンス群と評価されます。同じ 24kg の DMI でも炎症があるか無いかで、FE に大きく影響を与える可能性があることは留意すべきです(図表 5)。



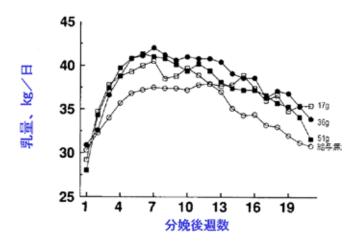
図表5 免疫反応によるFEへの影響イメージ

免疫とFEに関して考慮すべきもう一つの点は、栄養素の配分です。泌乳牛はホメオレシスというメカニズムで泌乳への栄養素を配分していますが(安井,2013)、乳量を左右する栄養素はブドウ糖です。実は免疫細胞が病原体と闘い、自ら移動する際のエネルギー源もブドウ糖であることが解っています。従って免疫反応が体で起きているとブドウ糖の奪い合いとなり、その分FEが低下する可能性があります。また牛の場合、ブドウ糖を製造できる臓器は肝臓だけです。いくら飼料内容と飼料量が十分であっても、脂肪肝など肝臓に問題があると飼料が有効利用されず、FEと免疫の低下に繋がります(図表6)。現在、肝臓の脂肪代謝に関わっていることが明確に論文証明されているのはコリンと言う成分のみです(Overton,2015)。そしてコリンの給与で、乳量が



図表6 肝臓、ブドウ糖、泌乳、および免疫細胞の相関図表(左:健常、右:脂肪肝)

増加することは20年も前から証明されていますし(図表7)、免疫が改善されることも確認されています。こ のような点から免疫を考慮したFE改善には肝臓のケアも重要となります。



図表7 コリン給与と乳量変化 (Erdman and Sharma, 1991)

#### おわりに

乳牛科学は毎年500本もの論文が発表され進歩してきています。乳牛は1年に1産しかしませんので、どの 技術を試みるにしても1年に1回しか評価できず、科学的根拠ある技術導入が肝要です。また限りある人材資 源や集約化を考えたとき、作業の効率も大事となってきます。飼料であれば TMR を給与するように、予め種々 の飼料添加物が混合された製材を使用するだけでも作業効率は向上します。飼料と作業、両方の効率改善は必 ず経営改善に繋がるはずです。

#### 主要参考文献

Maulfair, D. 2011. http://extension.psu.edu.

Hutjens, M. 2008. Feeding Guide. Ver. 3

Hutjens, M. 2008. http://dairy.ifas.ufl.edu.

Mertens, D. 2009. WCDS Advances in Dairy Technology

Hutjens, M. 2005. Proc. of the 7<sup>th</sup> WDMC.

Casper, D. 2008. Tri-State Dairy Nutrition Conf.

Goff, J. 2008. Tri-State Dairy Nutrition Conf.

安井. 2013. 畜産の研究

Overton, T. 2015. 酪農セミナー (鶴居・別海・北見・士幌)

## 最先端のプロバイオティクス学

~酪酸菌(宮入菌)のひみつ~

ミヤリサン製薬株式会社

相 沢 佳奈子

#### はじめに

プロバイオティクスとは、イギリスのフラー博士によって提唱された「腸内細菌のバランスを改善することにより、宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物」です。身近なプロバイオティクスには、ヨーグルトや納豆などの発酵食品や乳酸菌飲料があります。もともとプロバイオティクスは、その学問的な定義や言葉がない紀元前から、チーズやヨーグルトとして人々の生活に取り入れられていました。その後、科学の発展と共に健康に寄与することが解明され、1900年初頭にロシアのノーベル生理学医学賞受賞者であるエリーメチニコフ博士により、ヨーグルトと健康・長寿の関係から「腸内細菌叢の健康は、不老長寿のもとである」との見解を示されたことが広く知られています。

動物の生体内には、様々な細菌が群れをなして住み着いています。中でも、ヒトの腸管にはおよそ2,000種類、200兆個ともいわれる細菌が共生し、腸内細菌叢を形成しています。腸内細菌叢の細菌の数は、ヒトを形作る細胞(体細胞)の約2倍の数が存在し、宿主に対して様々な生理作用を与えていることから「第6の臓器(五臓六腑ならぬ六臓六腑!)」といわれたり、様々な神経伝達物質の産生や機能化に関わることから「第2の脳」とも例えられたりしています。

プロバイオティクスは、主にこの腸内細菌叢に働きかけることで腸内環境を改善し、宿主の健康に寄与するとされています。2016年に公表されたプロバイオティクスに関連する論文は、世界的な科学論文のデータベースである PubMed 上で約 1,600 報にものぼります。10年前の約 600 報に比べると、近年のプロバイオティクスの注目度には目を見張るものがあり、様々な研究が世界中で行われていることが分かります。これらの研究成果に基づき、今やプロバイオティクスの用途はヒトの健康維持や疾病の治療のみならず、家畜・家禽等の産業動物の生産性の向上や、疾病・感染症予防など、あらゆる方面に広まっています。

このように、プロバイオティクスが近年注目され、あらゆる用途で使われるようになった背景には、細菌叢解析技術の発展が根底にあるといわれています。つまり、どのような細菌がどれだけ住み着いていて、どのような機能を持っているのかが、明らかになりつつあるのです。本稿では、その細菌叢解析のための最先端の手法を紹介しながら、畜産分野におけるプロバイオティクスの役割を中心にレポートしたいと思います。

#### 最先端のプロバイオティクス学

2000年以前の細菌叢の研究では、調べたい動物の糞便や牛のルーメン内容物等を採取し、各種の選択培地(ある特定の細菌群のみが増殖できる培地;抗菌薬などで選択される)上に発育したコロニーから細菌の種類や数

を測定していました。この培養を伴う検査法(培養法)は、その細菌の培養方法が確立していれば、その種類 や数を観察することができます。しかし、この方法の弱点は、培養することが難しい細菌(難培養微生物)を 検出できないことにあります。現在知られている腸内細菌の中で培養が可能な細菌は、全体のわずか20%とい われており、残りの80%は培養が困難、または未知の細菌であるとされています。つまり、培養法では全ての 細菌や細菌叢全体を観察するには不十分であることが懸念されていました。

一方、2000 年代初頭から分子生物学的な細菌叢の検索技術が台頭してきました。この分子生物学的手法は、培 養法とは異なり、主に細菌の DNA を対象にしています。糞便やルーメン内容物等のサンプルから細菌の DNA をまるごと取り出すことにより、細菌叢の解析を可能にしました。分子生物学的手法の中でも、比較的簡便な 手法である T-RFLP 法が広まり、続いて、従来の DNA シークエンサーの数千万倍の処理能力を有する次世代 シークエンサーが登場しました。この次世代シークエンサーにより、細菌特異的な 16S rRNA 遺伝子を用いた 網羅的な解析が行われるようになりました。そのため、これまで培養が困難であった未知の80%の細菌も含め、 あらゆる微生物を調査することが可能になりました。

これらの最先端の手法を用いて腸内細菌叢を解析した論文として、2010 年に著名な科学雑誌である Nature 誌 に掲載された健常人と炎症性腸疾患(IBD)患者の腸内細菌叢の違いを報告した研究があります。本研究では、 クローン病や潰瘍性大腸炎などの IBD 患者の腸内細菌叢を解析したところ、明らかに健常人と異なっているこ とが示され、その腸内細菌叢の違いが疾患の原因となっている可能性が示されました<sup>1)</sup>。

また産業動物分野では、牛のルーメン内細菌叢を解析した研究報告が、科学雑誌の PLOS ONE 誌に掲載され ました。本研究では、ルーメン内の環境に変動が起こると考えられるタイミング、例えば麦の多い飼料を投与 した時やアシドーシスがみられた時などにルーメン内容物をサンプリングし、その細菌叢を解析しています。こ の論文の著者らは、ルーメン内細菌の中でも、環境変化に伴ってその数が変動しない細菌は、ルーメン内環境 を安定させる働きを持つ細菌なのではないかと予測する一方、環境変化に伴ってその数が変動する細菌は、何 らかの病態に関わっているか、もしくは病態を治す方向に働いている細菌なのではないかと考察しています<sup>21</sup>。 従って、環境変化によって変動しない安定した細菌は、プロバイオティクスとして応用できる可能性があるの ではないか?と推測したとても興味深い研究でした。

このような近年の細菌叢解析の発展は、プロバイオティクスが細菌叢にどのような影響を与えているのかの 解明の一助にもなっており、今後の更なる研究が期待されています。

#### 酪酸菌(宮入菌)のひみつ

酪酸菌(宮入菌 学名: Clostridium butyricum MIYAIRI588) は、今から 80 年以上も前の 1933 年に千葉医科 大学(現 千葉大学医学部)の臨床医であった宮入近冶博士により、健康な人のお腹の中から分離された細菌で す。当時の研究報告では、腸内の腐敗を起こす代表的な菌である腐敗菌 C.

barabutrificum を寒天培地の全面に塗抹し、中心部に酪酸菌(宮入菌)をス ポットして48時間培養すると、酪酸菌(宮入菌)の周囲には腐敗菌が増殖で きない「増殖阻止円」が形成されることが示されています(写真)。1930年代 は、ペニシリンを発見したアレキサンダーフレミング博士に始まる、抗生物 質の発見および医薬品化の発端となった時代であり、宮入博士の酪酸菌(宮 入菌)の発見も、腸内腐敗に対する薬として注目されました。

その後の研究により、酪酸菌(宮入菌)は、壊死性腸炎の原因菌として知



酪酸菌(宮入菌)の周囲に形成 された腐敗菌の増殖阻止円

られる C. perfringens や C. difficile 等の毒素産生性のクロストリジウム属菌に対し、抗菌活性を有することが示されました。この抗菌活性は、バクテリオシン(細菌が産生する抗菌活性を持った蛋白質やペプチドの総称)とよばれる物質により発揮されることも解明されました  $^{3)}$ 。また、マウスを用いた動物実験では、酪酸菌(宮入菌)の腸管出血性大腸菌(Enterohemorrhagic  $Escherichia\ coli$ ;EHEC)O157: H7 に対する感染防御作用も検討されています。本実験では、EHEC O157: H7 単独感染マウスが感染 7日目までにすべて斃死したのに対し、酪酸菌(宮入菌)を治療的に投与したマウスは、実験終了時点の14日目で生存率が50%に、予防的に投与した

マウスでは全てが生存していました(図)<sup>4)</sup>。このように、酪酸菌(宮入菌)の有用性や効果の作用機序が次々と報告され、医薬分野や後述する畜産分野に応用されています。

酪酸菌(宮入菌)は、細菌学的な三つの特長を持っています。第一に、芽胞という強固な殻を形成する芽胞形成細菌であることです。そのため、酸や熱の影響を受けにくいことが挙げられます<sup>5)</sup>。一般的に、細菌はpHが低い酸性下では生存することが

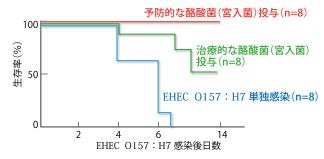


図 酪酸菌(宮入菌)による腸管出血性大腸菌 O157: H7感染に対する防御作用(マウス)

できません。低 pH である胃酸の存在は、宿主にとっての生体防御反応の一つであり、病原菌が口から入ってきた場合には速やかに殺菌されます。しかしながら、プロバイオティクスは、病原菌と同様に胃酸で殺菌されてしまっては投与した意味がなくなってしまいます。そのため、酪酸菌(宮入菌)の持つ芽胞は、自分自身を胃酸等の外的環境から身を守る重要な働きを持っています。そして、住みやすい環境である腸管に達した時に、植物の種のように発芽して増殖を開始します。

第二の特長は、酪酸菌(宮入菌)が嫌気性菌であることです。嫌気性菌とは、酸素の存在しない環境(嫌気環境)において増殖する細菌のことで、主に酸素濃度の低い大腸内に生息する細菌群が該当します。すなわち、酪酸菌(宮入菌)は大腸内において増殖が可能な細菌であるため、大腸内環境を改善するのに適したプロバイオティクスであるといえます。

第三の特長は、酪酸菌という名前の通り、増殖の過程で酪酸を産生することです。短鎖脂肪酸の一種である酪酸は、大腸の環境を守る上で大切な役割を担います。例えば、腸管上皮細胞では主要なエネルギー源として利用され、水やナトリウムの吸収調節作用を示します。この機能により、腸内の水分量を調節し、下痢や軟便または便秘状態を改善するものと考えられています。また、腸管上皮細胞の増殖を助ける作用<sup>6)</sup> や、腸管内に炎症や潰瘍ができてしまった場合の修復作用<sup>7)</sup> があることが報告されています。

このような特長を有する酪酸菌(宮入菌)を用いたプロバイオティクスは、1940年に初めて市販され、現在ではヒト用の医薬品や動物用医薬品、家畜用の飼料添加物及び飼料として、日本のみならず中国、台湾、韓国などのアジア地域や欧州 28 か国 (2017年3月現在) においても幅広く用いられています。

#### 畜産分野におけるプロバイオティクスの役割

畜産分野におけるプロバイオティクスの使用目的は、大きく2つに分けられます。第一に、産業動物の生産性への貢献であり、具体的には成長促進と飼料効率の改善があげられます。つまり、家畜および家禽の生体機能に重要な働きを持つ腸内環境を健康に保ち、成長させることがプロバイオティクスの役割となります。第二の目的は、各種感染症の予防や畜舎・鶏舎の環境改善を含む、衛生対策への寄与があげられます。

プロバイオティクスである酪酸菌(宮入菌)には、複数の国内外での野外試験の報告より、生産性へ貢献する ことが明らかにされています。32頭の離乳後子豚に対し、酪酸菌(宮入菌)配合飼料を投与した試験では、対 照群に比べて70% 増体重が向上したことが報告されています(p<0.01)<sup>8)</sup>。また家禽では、欧州において実施 された複数の大規模野外試験(全 4,212 羽)の結果から、酪酸菌(宮入菌)投与による成長促進効果が示されて います (p<0.01) <sup>9)</sup>。

感染防御の観点からは、酪酸菌(宮入菌)とサルモネラ属菌をはじめとした各種病原性細菌を試験管内で混 合培養すると、病原性細菌の増殖が抑制されたことが報告されています(表)。

また、環境改善という目的では、酪酸 菌(宮入菌)は畜舎の臭気の原因の一つで あるアンモニア産生性腐敗菌(Clostridium putrificum) および大腸菌 (Escherichia coli) によるアンモニア産生を抑制することが、試 験管内の実験で明らかになっています 10)。豚 における野外試験においても、酪酸菌(宮入

Candida albicans	Chen H. Y. Jpn. J. Med. Mycol. 1987;28:262-269.			
Clostridium difficile	Kamiya S. et al. Rev. Med. Microbiol. 1997:17:415-4			
enterotoxigenic E. coli	藤田逸樹 他. 医学と生物学. 1988;116(1):27-30.			
Klebsiella spp., Aeromonas hydrophila, Shigella flexneri and Vibrio spp.	黒岩豊秋 他. 感染症学雑誌. 1990;64(3):257-263.			
Vibrio parahaemolyticus, Salmonella Enteritidis	前田暁男 他. 社内資料			
enterohaemorrhagic E. coli	Takahashi M. $et~al.$ FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2004: 41 (3) :219–226.			

表 各種病原性細菌の増殖抑制作用 (in vitro)

菌) 投与後は豚舎内および糞便中のアンモニア濃度が減少したことが報告されています110。これらの報告より、 酪酸菌(宮入菌)は畜産分野において、生産性の貢献、衛生対策への寄与の両面での応用が期待されています。

抗菌薬は、フレミング博士によるペニシリンの発見および実用化以降、魔法の弾丸として感染症の治療に用 いられ、多数の命を救ってきました。更に従来より、抗菌性物質は成長促進や感染対策を目的として多用され てきました。しかしながら抗菌性物質の大量消費は、既存の抗菌薬が効かない「薬剤耐性菌」の発生を助長し てしまい、現在では世界的な問題として提起され、使用低減を求める様々な措置が実施されてきています。そ のため、抗菌性物質の代わりとなるものが求められています。その中でプロバイオティクスは、成長促進や感 染対策を通じて安全な畜産物を安定的に生産に寄与できることがわかっていることから、畜産分野における抗 菌性物質の代替品として多くの期待が持たれています。

#### 終わりに

プロバイオティクスは、なんとなく良いものといわれてきた時代から、今や科学的根拠をもとに、効果的な タイミングと用途で使用されるようになってきました。今後も、最先端の研究により新世代のプロバイオティ クスが生まれてくることが期待されています。本稿が、細菌叢解析の最先端の手法と、畜産分野におけるプロ バイオティクスの役割について理解の一助となれば幸いです。

#### 参考文献

- 1) JJ Qin. et al. Nature. 2010; 464: 59-65.
- 2) Petri RM. et al. PLoS ONE. 2013; 8 (12)
- 3) Nakanishi S. et al. Anaerobe. 2010; 16 (3): 253-257.
- 4) Takahashi M. et al. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2004; 41 (3): 219-226.
- 5) 下山 孝. 厚生省特定疾患「潰瘍性大腸炎調査研究」昭和 48 年度業績集. 1973. 下山 孝 他. 綜合臨牀. 1977; 26(6): 1051-1066.
- 6) Ichikawa H. et al. Dig. Dis. Sci. 1999; 44 (10): 2119-2123.
- Okamoto T. et al. J Gastroenterol. 2000; 35 (5): 341-346.
- 8) ミヤリサン製薬(株):離乳後子ブタに対する投与試験-2(社内資料)
- 9) ミヤリサン製薬(株): Statistical mata-analysis of five EU broiler efficacy studies with Miya-Gold® EU(25mg/kg feed)(社内資料)
- 10) ミヤリサン製薬(株): Clostridium butyricum MIYAIRI のアミン、アンモニア産生抑制試験(社内資料)
- 11) ミヤリサン製薬(株):ミヤリサンによる豚舎の臭気減少効果(社内資料)

# 妊娠後期に腸管手術を実施したサラブレッドの 血中プロジェステロン及びエストラジオール測定による妊娠管理

NOSAIみなみ 高度獣医療センター 佐藤 正人

軽種馬生産において、繁殖雌馬の正常な受胎、妊娠維持、分娩は経営に大きく関わる重要な課題です。流産 や死産はもちろん、未成熟な状態で娩出された早産子馬を救命し、健康に育てることは多くの困難を伴います。 妊娠の有無にかかわらず、繁殖牝馬における疾患の中で、急性腹症は大きな割合を占めており、受胎繁殖雌馬 における腸管手術後の正常分娩率は54~80%と報告されています。手術の際、軽種馬生産者の方達が持つ疑問 として、繁殖雌馬自身の救命と、手術が胎子に与える影響があげられるかと思います。私達は「術後繁殖雌馬 が順調に回復すれば問題ないですよ」と説明してきました。しかしながら、これは経験則であり、妊娠馬の腸 管手術において、ホルモン測定によって術後の胎子胎盤機能を評価した研究は国内外において報告されていま せん。プロジェステロン(以下P4)はどの妊娠ステージにおいても重要なホルモンです。今回、妊娠後期のサ ラブレッドにおける腸管手術前後の ${f P}_4$ 及びエストラジオール(以下 ${f E}_2$ )濃度を測定し、その有用性を検討し た内容について報告させていただきます。

#### 症例及びホルモン測定

症例は平成24年から平成26年までの間でNOSAIみなみ家畜高度獣医療センター(旧NOSAI日高家畜診療 センター)にて腸管手術を実施したサラブレッド妊娠馬9頭です(表1)。

丰 1	<b>関係手術を実施</b>	たサラブレッ	ド妊娠馬9症例の内訳
<b>衣り</b>	版官士州で夫虺し	ルこりフノレツ	ト妊娠あり沚がりのい

症例	年齢 (歳)	胎齢(日)	分娩日齢(日)	麻酔(分)	PCV (%)	WBC (/ μ l)	入院 (日)	病変
1	12	272	355	134	53	6500	4	小結腸閉塞、小結腸切除吻合
2	9	251	353	142	47	6800	3	
3	6	330	337	115	59	7100	4	小腸閉塞、6日後空腸切除吻合
4	15	260	357	115	54	5300	3	結腸捻転
5	21	275	343	134	43	9600	3	——————— 有茎脂肪腫、空腸切除吻合
6	8	324	332	137	46.9	9800	2	小腸捻転、空腸切除吻合
7	14	256	354	111	55	6900	4	盲腸重積、空-結腸バイパス
8	8	289	375	121	63.4	2900	3	—— 結腸捻転、結腸亜全摘手術
9	5	262	351	128	47.4	7800	9	寄生虫性動脈瘤、結腸壊死 結腸亜全摘手術

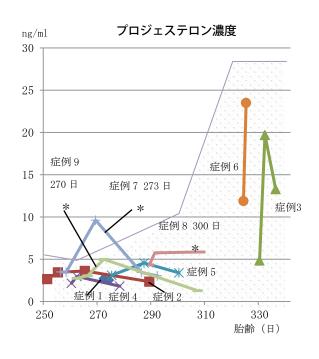
症例7・8・9については術後妊娠維持のための治療を実施しています。 PCV (ヘマトクリット値) については術前術後入院期間中での最高値、 WBC(白血球数)は術前術後入院期間中での最低値を示しています。

ホルモン測定については、来院時と術後14日以内にヘパリン加滅菌真空採血管で10ml採血をし、DELFIA法 という方法で測定しています。また、既報のカットオフ値を参考に胎齢250日から300日まではP<sub>4</sub>値が5 ng/ml 以上を示した例を異常とし、症例によって数回の測定によりホルモン値を確認、数値および馬の状態によっては 妊娠維持のため、既報の感染性胎盤炎治療に準じて、リトドリン50mg、メドロキシプロジェステロン200mg、 ST 合剤を1日1回経口投与しました。腸管手術後は術後治療としてアンピシリンナトリウム3g を1日2回、 硫酸カナマイシン5gを1日1回、及び鎮痛剤を必要とする疝痛を示した症例に対してはフルニキシンメグルミ ン500mgの静脈内投与を実施しています。

全ての馬について、牧場の方達への聞き取り調査により分娩日、分娩状況を調査しました。

#### 結 果

9 症例は年齢 10.9 ± 1.7 歳、産歴 4.4 ± 1.7、手術時の胎齢 279.9 ± 9.7 日(平均 ± SD)でした。 9 頭中 7 頭(症 例1・2・3・6・7・8・9)が手術中の動脈血血液ガス分析で動脈血酸素分圧が100mHg以下となる低酸 素を示しましたが、平均動脈血圧が 60mmHg 以下となる低血圧を示した馬はいませんでした。 9 頭中 6 頭 (症 例  $1 \sim 6$ )では  $P_4$ 、 $E_2$ 値が正常範囲内で推移したため治療は行わず、 3 頭(症例  $7 \cdot 8 \cdot 9$ )については  $P_4$ 値もしくは子宮胎盤機能の異常を認めたため、妊娠維持に対する治療を行いました(図1)。



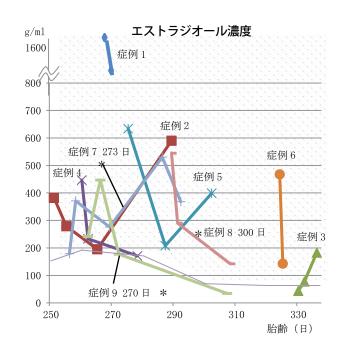


図1 血中プロジェステロンおよびエストラジオール濃度変化および正常範囲との比較 色(ドット)のついた部分は既報によるカットオフ値を示しています。本研究ではP:5ng/ml以上 を異常値とし投薬の判断をしました。症例7・8・9については\*が投薬を開始した時期。症例7・ 9については妊娠維持のための経口投与開始後₽₄濃度の低下を認めました。症例8については胎齢 300日から309日目まで投薬を実施しました。胎齢308日目でのР₄濃度は微増を認めましたが分娩 予定日1ヶ月以内となったため治療終了としました。

症例7は術後17日目から29日目までリトドリン50mg、メドロキシプロジェステロン200mg、ST合剤を1 日1回経口投与しました。P4値は術後30日目には低下したため経過観察としました。結腸捻転により結腸亜全 摘手術を実施した症例8は術後11日目から20日目まで症例7と同様の内容で1日1回の経口投与を行いまし た。術後 19 日目の P<sub>4</sub>値は 5.86ng/ml と上昇しましたが、胎齢 300 日を超えたため経過観察としました。症例 9 の P<sub>4</sub> 値は術前 2.74ng/ml、術後 3.05ng/ml でした。術前入院中に超音波診断装置経直腸プローブで子宮胎盤の 厚さ(以下 CTUP)が 10mm 以上と肥厚しており、一部に胎盤剥離を認めたため、子宮胎盤機能異常と判断し ました。結腸骨盤曲付近の結腸動脈に血栓を形成していたため、結腸の亜全摘手術を実施しましたが、術後も 疝痛を繰り返しました。術前の検査で子宮胎盤機能の異常を認めていたことと、術後経過が思わしくないこと から、P<sub>4</sub>値は正常範囲内でありましたが、症例7・8と同様の内容で1日1回の経口投与を術後5日目から45 日目まで行いました。 $P_4$ 値は術後 42 日目に 1.28ng/ml となりました。 全例で正常胎子を分娩しました。

#### 考 察

腸管手術が妊娠に及ぼす影響としては全身状態の悪化、炎症産物の作用や、妊娠後期になり大きくなった子 宮への物理的な侵襲、術後回復までの栄養低下が考えられます。妊娠馬に対する腸管手術と術後流産との関係 については多くの報告があり、術中の低酸素に伴う呼吸性アシドーシス、低血圧、麻酔時間、母馬の年齢、胎 齢、術後のエンドトキセミア、外科手術の影響、といった要因が検討されていますが、それらの要因が流産の リスク因子として有意かどうかは、報告により結果が異なっているのが現状です。本研究では9頭中6頭の馬で 術後もホルモン値の異常変動は認められず、無処置での経過観察としました。妊娠維持のための治療を行った 3頭(症例7・8・9)は結腸亜全摘手術を実施した2例と、重積した盲腸の整復が不可能で、温存したまま 空-結腸でバイパス術を実施した1例でした。この3例はともに術後疝痛、食欲不振、削痩などにより通常管理 以上の治療や術後治療は通常期間で終了してもその後疝痛や削痩などを認めた症例でした。無処置で経過観察 した症例の中にも腸管切除を実施した例や短期間に2回の腸管手術が必要であった重症例が含まれますが、ホ ルモン値の異常変動は認められませんでした。これは、いずれの症例も術後経過については順調に回復したた めと考えられました。また、術中の低酸素については過去の報告において流産のリスク因子として挙げられて いますが、今回の研究ではすべての馬でホルモン値の変動は認められたわけではありませんでした。このこと から腸管手術や吸入麻酔が妊娠維持に直接与える影響は少ないと考えられます。治療を行った3頭も含め、ホ ルモン値の測定結果は術後の回復状態と概ね一致するものと解されました。Eっ値は変動が大きく、明らかな関 連性は認められませんでした。しかしながら、実験的な上行性胎盤炎症例においてエストロジェン値が流産に 先立って低下したとする研究も近年報告されています。本研究では E2 値は補足的な項目として扱い、治療の有 無についてはP<sub>4</sub>値により判断しました。妊娠維持のため投薬したリトドリンは緊張した子宮平滑筋の緩和作用 を持ち、合成プロジェステロン製剤の投与によりプロスタグランジン類の分泌が抑制されます。よってこれら の薬剤の投与により、上昇した $P_4$ が低下し、子宮胎盤機能の恒常性が回復したものと考えられました。ST 合 剤については免疫機能低下時の上行性感染に対する予防効果として有用と考えられます。今回の結果から、ホ ルモン値の変化を予測することは困難であると考えられます。そのため、術後の妊娠状態を把握するためには 個体ごとのホルモン値の測定が必要と考えられます。術前術後の同一個体について同一方法で測定、評価する

ことは妊娠状態を把握し、状態の変化に対応するのに十分な指標となり得ますので、客観的な裏付けを持って、 妊娠維持のための投薬の判断及び経過観察をすることが出来ます(図2)。妊娠後期におけるサラブレッド繁殖 雌馬の腸管手術前後のホルモン測定は、適切な治療や管理を継続するために有用であるものと考えられました。

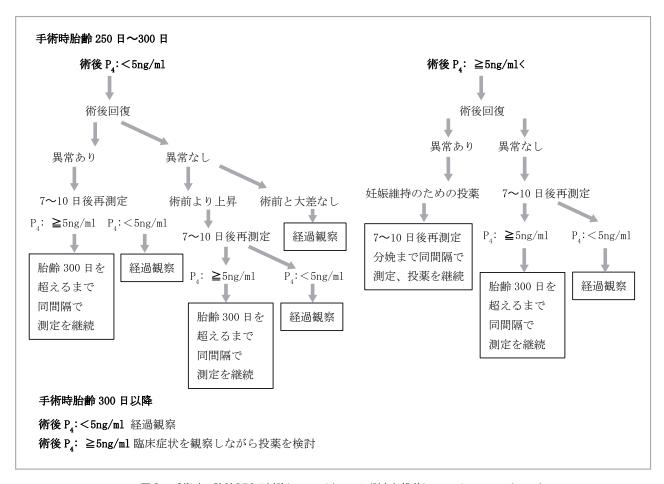


図2 手術時の胎齢250日以降についてホルモン測定と投薬についてのフローチャート 投薬については臨床症状を考慮しながらの総合判断となります

\*本稿は、日本獣医師会雑誌2017年1月掲載された論文を一部改変したものです。

# 改築した大学附属豚舎の概要と 獣医学教育への活用方策

麻布大学 獣医学部 新井 佐知子

麻布大学は、関東圏獣医系大学の中でも特に、産業動物の教育に力を入れており、キャンパス内には牛、馬、豚、羊、鶏など多種が飼育されています。施設の老朽化に伴い、昨年度から新しい豚舎の改築を開始し、2017年1月に完成しました。その概要と、筆者の考える今後の「教育への豚の活用方法」について紹介します。

麻布大学では、大学内で豚を飼養し、昭和62年4月に建てられ学生の実習や卒論研究等に活用されていた開放型豚舎がありましたが、老朽化が進んだことにより改築の運びとなりました。新しい豚舎を設計するにあたり、豚の教育および実験に携わる学内教員と豚舎建設業者、学内事務と何度も協議し、①母豚から肥育豚まで一貫して飼育できる豚舎であること、②バイオセキュリティを強化した豚舎であること、③アニマルウェルフェアに対応した豚舎であることを念頭に置き、今まで以上に教育および実験に使用しやすい豚舎を目指して作り上げました。

#### ■ ① 母豚から肥育豚まで一貫して飼育できる豚舎

旧豚舎では肥育豚を飼育できるスペースが無く、肥育豚を使った実験は母豚用のペンを使用していました。しかし、母豚が多い場合は使用できないこともあったため不便でした。新豚舎はコンパクトながらも全ての生産ステージの豚を飼養できるスペースがあります。

また、麻布大学は住宅地に近い立地の為、排気は2層の 生物フィルターで脱臭することで、地域住民にも配慮して います(写真 $1\cdot 2$ )。

#### ② バイオセキュリティの強化

入場者は、更衣室への入場前に微酸性電解水のミストを 浴びて入場します。入場記録に記帳し、教員が確認して管 理します。

豚舎では専用のツナギと長靴を使用します。ツナギは、 作業するサイトごとに色で分けられており、それぞれサイ トによって入れる色と入れない色があります。つまり、肉



写真1 2層の脱臭バイオフィルター

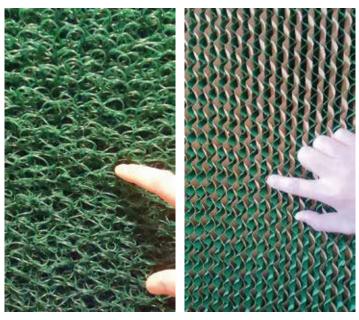


写真2左 バイオフィルター一層目拡大。吸気時のホコリを吸着する。 写真2右 バイオフィルター二層目拡大。豚舎内の悪臭を吸着する。

豚舎で作業した後にそのまま哺乳子豚の作業をするなど、人が媒体となって水平感染をしないようにするため に「目で見えるバイオセキュリティ」として意識させるよう、注意喚起しています。

豚舎はウィンドウレス式で、暑熱時にはクールセルより外気を冷やして入気します(写真3)。

今までは学内の複数の研究室がそれぞれのルールで、それぞれ豚の管理を行っていました。新しい豚舎では、



写真3 外から見た豚舎。中央の黒い部分がクールセル

ピッグフローとバイオセキュリティのルールを統一し、それを徹底させることで豚舎を利用する人全てが同程 度の衛生概念の意識を持てることができるようにしました。バイオセキュリティは、立派な施設があっても、使 う人の意識が変わらないと全く意味がありません。 また、それが継続的に、あたりまえに根付かないといけま せん。バイオセキュリティの基本である「疾病を農場内へ持ち込まない」「疾病を農場外へ出さない」「疾病を 広げない(水平感染させない)」という概念を実験や実習を通して学生にも意識させることは、重要な教育の一 つでもあります。

#### ③ アニマルウェルフェアに対応した豚舎

近年、ヨーロッパを中心に、家畜へのアニマルウェルフェアの意識が広まっています。麻布大学では、母豚のストールのサイズをアニマルウェルフェアの規格に合わせて1頭当たり面積1.65 m²になるよう設計し、ストール後方は跳ね上げ式にして給餌時間以外は自由に歩くことができるようにしています。離乳豚房、肥育豚房もEUのアニマルウェルフェアの基準に準じた飼育面積で設計しています。

また、夜間見回り時の補助照明として、豚の睡眠を妨げず、ストレスを与えないオレンジ色の照明「アニマライト」を導入しました(写真4・5)。



写真4 後方がパドックになるストール



写真5 アニマライトを点灯した肥育豚舎

豚舎内で全ステージの豚が飼育可能になったことにより、臨床繁殖学的試験、栄養学的試験、動物行動学的試験、運動器試験等、大学内での豚を使った研究がさらに幅広く可能になりました。加えて前述したように、豚舎を利用する学生は、バイオセキュリティと豚の衛生管理についても学べるようになります。獣医学の中ではあまり着目されない豚ですが、大学内に豚舎があることで実際の豚を扱ってハンドリングや採血の実習ができ、将来、臨床獣医師や家畜保健衛生所職員を目指す学生にとっては貴重な実習となります。新設豚舎は、清浄度の高い健康な豚を実験や実習に提供するために、今後も役立ってくれることと思います。

# 高病原性鳥インフルエンザ対策としての消毒方法

~農場 HACCP と JGAP を含めて~

東京農工大学大学院 農学研究院 動物生命科学部門

竹原 一明

#### 高病原性鳥インフルエンザの発生

2016年9月23日、農林水産省は、各都道府県知事に対して、「防疫対策の強化」について通知しました。6 月にロシアで水鳥から H5 亜型の高病原性鳥インフルエンザ(HPAI)ウイルスが、8月に米国アラスカ州にお いてマガモから H5N2 亜型の HPAI ウイルスがそれぞれ確認されたためです。これまでの農水省の疫学調査に おいて、ウイルスが北方の渡り鳥の営巣地や中継地に持ち込まれ、これらの地域でウイルスが維持された場合、 シベリアなどから東アジア地域に飛来する渡り鳥はもちろんのこと、北米地域の渡り鳥とアラスカなどで接触 する可能性のある渡り鳥が、越冬のために日本へ飛来することによって、新たにウイルスが持ち込まれる可能 性は否定できないため、米国アラスカ州等で渡り鳥から HPAI ウイルスが確認されている状況をみると、今秋以 降も、引き続き厳重な警戒が必要と考えられたからです。米国農務省は、この H5N2 亜型ウイルスのゲノムは、 2014年12月にワシントン州でオナガガモから分離されたユーラシア・アメリカのHPAI H5N2と99%一致して いたと報告しました。H5N2 亜型ウイルスが、2014年から2015年6月にかけて、米国で猛威を振るい、5000万 羽近くの家きんが殺処分されたことは記憶に新しいと思います。

2016年11月、北海道をはじめ、秋田県、鹿児島県、鳥取県、岩手県の野鳥から鳥インフルエンザウイルス (AIV) が検出され、一部は HPAI ウイルスであることが確認されました。秋田県の大森山動物園では、2羽の コクチョウが死亡、AIV が検出されました。その段階で(病原性確定の前に)、同園の飼育鳥 132 羽を殺処分し ています(殺処分ののちに HPAI ウイルス H5N6と判明)。鹿児島県のナベヅルからは、HPAI ウイルス H5N6 が分離されました。環境省は、2016年11月21日、警戒レベルを国内複数個所での発生として、最も高いレベ ル3に上げました。農水省は、11月18日、家きん飼養施設の「**防疫対策の再徹底**|を各県に連絡しました。

防疫対策に関して、再徹底を通知したものの、家きんでは、2016年11月28日の青森県での発生以降、7道 県で 10 事例の H5N6 亜型ウイルスによる HPAI 発生がありました(2017 年 2 月 21 日現在)(http://www.maff. go.jp/j/syouan/douei/tori/H28AI/1702221700\_kokunai\_HPAI.pdf)。HPAI ウイルスがどのようにして農場内に 侵入したのか、野鳥や野生動物の関与も疑われていますが、まだ、正確には明らかにはされていません。

#### 防疫対策の強化

農場への病原体の侵入を防止し、いったん侵入した場合には病原体のまん延を阻止し、農場内の病原体を低 減させる、これら全体の対応を**バイオセキュリティ(防疫対策)**と言います。感染の3大要因として、宿主の感 受性・病原体の病原性・環境(伝播経路)が挙げられます。これらが絡んで、感染症が起こります。防疫対策の

強化、すなわちバイオセキュリティの強化には、ワクチンや抗菌剤による宿主対策もありますが、HPAI対策や口蹄疫(FMD)対策には、日本では基本的にワクチンを用いません。ワクチンでは完全に病原体の感染を防御できず、症状を緩和するのが主なため、農場内にHPAIウイルスやFMDウイルスが蔓延してしまうからです。また、症状が出ないと、発見が遅れてしまいます。日本では、これらの疾病に対しては、原則、「摘発淘汰」戦略を用いています。病原体の病原性については、農場側では対応できないので、残るは環境対策になります。

環境対策、これは**伝播経路の遮断**となります。農場への侵入を防止することが、HPAIやFMD対策として必須です。病原体の侵入に対する農場の「物理的な障壁」として、野生動物の侵入を防止できる農場・畜舎設計、作業者や車の侵入制限、専用の衣服・作業靴への交換などがあります。化学的な障壁として、消毒剤による農場の中に入る作業者、車、機材、物品等の消毒があります。ただ、農場の場合、動物を飼養しており、飼料、糞便、土壌など、有機物が多数存在するので、注意が必要です。

#### 消毒における注意点

消毒(disinfection)は、対象物に存在する対象とする病原微生物を感染症を惹起させない水準まで殺滅また は減少させることです。対象物に存在する全ての微生物を殺滅または除去する「滅菌」とは異なります。畜産 現場においては、滅菌は通常不可能で、厳密な条件規定のない消毒が幅広い用途に用いられています。

一般的に、消毒薬の使用濃度、作用温度、作用時間により、消毒効果は大きく影響します。さらに、消毒対象物のpH、有機物濃度、塩類濃度等でも、大きく変化します。消毒薬の効力試験方法として、「石炭酸係数(フェノール係数)」や「最小発育阻止濃度(MIC)」、「最小殺菌濃度(MBC)」などがありますが、いずれの試験方法も消毒薬を希釈しながら、有機物の混入のないきれいな液体での試験であり、実際の現場を想定しているものではありません。上に述べたように、畜産現場では、動物を飼養しており、飼料、敷料、糞便など、有機物が多数混入しており、実験室でのデータを採る際には、現場を想定した有機物存在下での評価が重要となります。また、液体でなく、対象物質の表面の病原体の不活化についても、検討する必要があります。私の獣医衛生学研究室では、これまでに様々なバイオセキュリティ強化資材を畜産現場を想定しながら評価してきました $^{1\cdot2\cdot3\cdot4}$ 。要約すれば、液体では、比較的短時間(秒・分単位)に、容易に不活化できますが、液体でも有機物の混入した場合では、長時間(30分~2時間)かかります。ガラスやプラスチックなど、無機物の表面では比較的容易に不活化できますが、ここでも有機物を含ませて病原体を付着させた場合には、時間がかかります。さらに、敷料中や糞便中では、長時間を要します(3時間以上)。これまでの実験では、肉に付着した細菌については、不活化は不可能でした。これらの状況を図1に示します。

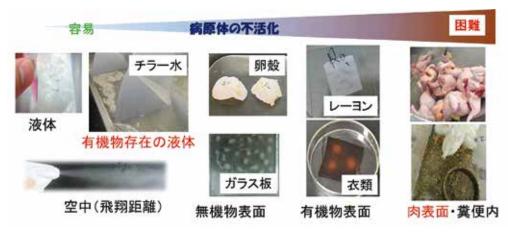


図1 存在場所による病原体の不活化の困難さ

具体的な例として、当研究室で行った、アルカリ性の粉末資材(食品添加物級焼成水酸化カルシウム:FdCa (OH)<sub>2</sub>) で、鶏糞の中にいる細菌の消毒試験の結果を示します<sup>2)</sup>。この FdCa(OH)<sub>2</sub>は、液体で使用すれば、pH が 12.5 以上を示し、細菌は 3 分間以内で不活化できます。試験では、粉末と糞便とを混合し、直ちにリン酸緩 衝生理食塩水(PBS)を用いて、糞便から細菌を回収し、力価を測定したところ、検出限界未満にまで不活化 されていました。海外の学術報告でも、水や PBS で細菌を回収し、短時間で殺菌できたことを報告している論 文があります。しかし、この実験では、PBSの代わりに1M Tris-HCl(pH7.2)で細菌を回収すると、不活化 には3時間あるいは6時間を要しました。これは、糞便中の病原体を粉末のアルカリ資材で殺菌する場合には、 長時間を要することを示すもので、PBSで回収すると、その回収中の液体の中で pH が高くなり、細菌が不活化 されたことを示すもので、消毒資材の評価をする際、その殺菌の原理を理解して方法を選ばないと、間違った 結論に達してしまう例です2)。

まだ、論文としては公表していませんが、畜産現場でよく用いられている「逆性石けん製剤(塩化ジデシルジ メチルアンモニウム)」に上記 FdCa(OH)。を混合することで、鳥インフルエンザウイルス(AIV)を有機物存 在下・低温下でも30秒以内で不活化できています。AIV は比較的消毒薬に対して感受性が高く、容易に殺され ますが、比較的アルカリに対しては抵抗性が高く、pH12以上でないと、容易に不活化できません。また、有機 物存在下では逆性石けん製剤は AIV の不活化には長時間(1時間以上)を要します。これまで、逆性石けん製 剤に水酸化ナトリウム(NaOH)を加えて強アルカリにすることで、効果が高められることが知られています。 ただ、NaOHは劇物に指定されており、現場での取り扱いは注意を要し、鍵をかけて厳重に保管せねばなりま せん。それに対して、水酸化カルシウム(Ca(OH)₂)は、そのような問題がありません。畜産現場の声として は、冬季に逆性石けん製剤を通常(1000倍希釈)よりも濃い目(300倍希釈)で用いたところ、逆性石けん単 独で車体への噴霧消毒では殺菌は不十分でしたが、逆性石けんと FdCa(OH)2 を混合することで殺菌が確認でき たとあります (スタンプ法での簡易検査)。

#### 農場 HACCP と JGAP

2020 東京オリンピック・パラリンピックにおける食材の調達基準案に関して、官邸主導で導入が図られ、「食 材の調達基準案を踏まえた畜産物に係る対応について」が示されています(http://www.kantei.go.jp/jp/singi/ tokyo2020 suishin honbu/shokubunka/dai2/siryou4.pdf)。それを受け、2016年10月から、一般財団法人日本 GAP協会の下、技術委員会畜産部会が組織され、**JGAP畜産版**の検討が開始され、パブリックコメント版が 2016年12月にネットにアップされました (http://jgap.jp/LB\_05/JGAP-GR2017-katiku-PC170222.pdf)。JGAP 畜産版の骨子は、「持続可能性に配慮した畜産物の生産」であり、①食材の安全を確保、②環境保全に配慮した 生産活動を確保、③作業者の労働安全を確保、④快適性に配慮した家畜の飼養管理(アニマルウェルフェア)に ついて、日本の関係法令等に照らして適切な措置が講じられていることが基本的条件となります。

昨年暮れに、上記のように JGAP 畜産版が示されたことにより、畜産農場やそれを指導する側に、農場 HACCP と JGAP の違いが分からないとの話を耳にするようになりました。調達基準になるのであれば、JGAP 認証取得 のみで良いのではないかとの意見も出てきています。農場 HACCP とは、「畜産農場における飼養衛生管理向上 の取組認証基準(農場 HACCP 認証基準:Hazard Analysis Critical Control Point)」のことで、農林水産省が 2011年に基準を作り、「食の安全性確保」を求めたものです。農場 HACCPは、食の安全に関しては、危害要因 分析(Hazard Analysis: HA)を行い、必須な工程管理点(Critical Control Point: CCP)を厳重に管理するこ と、さらにこれらを実施できるよう、一般衛生管理プログラム・CCP管理プログラムについて、マネージメン

トシステム PDCA を用いて改善・調整を行う点が優れています(図 2)。農場 HACCP 認証取得農場が、先に述べた JGAP 骨子である②環境保全に配慮した生産活動を確保、③作業者の労働安全を確保、④快適性に配慮した家畜の飼養管理(アニマルウェルフェア)を実行することで、JGAP 認証を取得できます。農場 HACCP も JGAP も、共に「食の安全確保」を謳っていますが、HA と CCP を用いた危害排除の手法は、JGAP にはありません。危害要因の排除の中で、最も困難なものは病原体です。バイオセキュリティの強化が今後重要になってきます。やはり、ここでも消毒の重要性が再認識されます。



**図2** 農場HACCPとJGAPの違い

以上述べてきましたように、高病原性鳥インフルエンザ対策としては、バイオセキュリティの強化が一番効果的であり、そのためにも、消毒資材の有効活用が必須です。もし、鶏舎や家畜運搬車両の洗浄が不十分であれば、有機物が多量に残存しており、そこに高価な消毒液を適用しても、十分な効果は発揮できません。洗浄・消毒の言葉の通り、洗浄過程は重要です。「食品衛生の7S」は、整理、整頓、清掃、清潔、躾、洗浄、殺菌となっており、畜産農場においても、一般的衛生管理プログラムでの対応が必要です。中でも、躾は、従業員の人間力向上にほかならず、従業員教育は重要となります。農場 HACCP では、マネジメントも含まれており、PDCA サイクルを回しながら、よりよい教育・従業員育成を試みています。従業員の防疫に対する正しい理解が、防疫対策を成功に導きます。

#### 参考文献

- 1. Hakim H, Alam Md.S, Sangsriratanakul N, Nakajima K, Kitazawa M, Ota M, Toyohuku C, Yamada M, Thammakarn C, Shoham D and Takehara K. Inactivation of bacteria on surfaces by sprayed slightly acidic hypochlorous acid water: *in vitro* experiments. Journal of Veterinary Medical Science 78: 1123–1128, 2016.
- 2. Hakim H, Toyofuku C, Ota M, Suzuki M, Komura M, Yamada M, Alam Md.S, Sangsriratanakul N, Shoham D, and Takehara K. Accuracy of the evaluation method for alkaline agents' bactericidal efficacies in solid, and the required time of bacterial inactivation. Journal of Veterinary Medical Science 79: 244–247, 2017.
- 3. Thammakarn C, Ishida Y, Suguro A, Hakim H, Nakajima K, Kitazawa M and Takehara K. Inhibition of infectious bursal disease virus transmission using bioceramic derived from chicken feces. Virus Research 204: 6-12, 2015.
- 4. Thammakarn C, Tsujimura M, Satoh K, Hasegawa T, Tamura M, Kawamura A, Ishida Y, Suguro A, Hakim H, Ruenphet S and Takehara K. Efficacy of scallop shell powders and slaked lime for inactivating avian influenza virus under harsh conditions. Archives of Virology 160: 2577–2581, 2015.

# 新製品・動物用輸液チューブセットの開発と記録

株式会社ユニシス 営業推進部

#### 照井 有子

2014 年株式会社ユニシスとして動物用製品の第一弾となる、針の後端に滑り止め機能を付加させた『動物用 注射針』の製品化がきっかけで、輸液や補液の際に動物の体から針が抜けにくい輸液チューブセットの開発の 依頼をドクターよりいただきました。

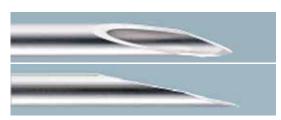
ユニシスとしてこれまで市場へ展開してきた動物用製品は、動物 用エコー針・動物用スパイナル針・動物用注射針・動物用ゾンデな ど、大動物用・小動物用各製品毎に様々なユニシスの独自の技術を 付加させた製品群を市場へ展開してきました。しかしこの度新販売 となる『輸液チューブセット』のように様々なパーツや部材から成 る製品の開発は苦労の連続で、2年という月日を費やし、また沢山 の先生方に何度も臨床評価を頂き、改良を重ね、ユニシスが目指す 『穿刺し易く切れ味が良く体から抜けにくい』という製品開発を実現 することができました。



新製品ユニシス『動物用輸液チューブセット』

#### 製品特徴

製品の特長は何と言っても、切れ味は勿論、針後端部分に滑り止め機能を持たせたことです。これにより、補 液や輸液等の際の患畜の急な動きや首ふりなどに対しても針の脱落や抜け等による刺し直しが軽減できること が大きな特徴です。



『針先端拡大画像』



『抜け防止滑り止め拡大画像』

さらにスムースな穿刺を可能とするアダプタ部分(握る部分)です。

アダプタが握りやすいことで穿刺の際、針に力がスムースに伝わる設計となっており、厚い皮膚の動物にも 抵抗を感じることなく穿刺が可能となります。

チューブにもこだわり、閉塞やつぶれにくい素材を採用し、更に薬液へ接続させるビン針(プラスチック製 の針)にも切れ味の良さを追求するなど細やかな技術を盛り込みました。

営業や開発そして工場の製造者もこれまでの針とは違い各部のパーツの開発から組み立てや包装まで苦労の 連続ではありましたが、これからもユニシスは現場の声を大切に開発に取り組んでまいります。

新製品ユニシスの『輸液チューブセット』を是非一度お試しくだ さいます様お願いいたします。

#### 製品詳細

製品名称:動物用輸液チューブセット

製品詳細:針部 /14G×51 mm・チューブ長 /1500 mm・製品全長 /1900 mm

包装単位:25本セット/箱

E.O.G. 滅菌済み: 滅菌期限 5年

動物用一般医療機器

製造販売元:株式会社ユニシス 埼玉工場



『握り易く設計されたアダプタ』



『切れ味を追求したビン針』



2017.February



大動物用

#### Voice 対象動物 大動物

道南農業共済組合 南部家畜診療センター 駒ヶ岳大沼家畜診療所 診療所長 國本 隆美





ユニシスの輸液チューブセットを使った第一印象を教えてください。

現在、市場に出回っているものとは違い、滑り止めが注射針の後端にしっかりと加工されているため、 治療中に針が抜けづらく、大変便利で脱落を気にすることなく安心して使えました。

#### 針以外の部分の使い勝手はいかがでしたか?

アダプタ部分が従来品よりも握り易く、針自体にしっかりと力が加わるので、 スッと刺し易く安定した穿刺が行えて大変使い易かったです。 それと、針先の向きがわかりやすいようにマークがついているので穿刺の際大変便利だと感じました。



#### 特にどんな治療にも有効で効果的だと思いますか?

馬の静脈注射の時は、牛と異なり首振りで針がズレた場合皮下に薬液漏れがあると 腫脹することが多々あるので、滑り止め加工があることで安心して静脈注射ができます。 牛馬が首を振っても針がズレないことは結果的に治療時間の短縮になり大変良いと感じました。

#### Dr's メッセージ

以前よりユニシスの滑り止め加工のついた動物用注射針(14G×51mm)を使っていて針だけで使った時、最初は 慣れるまで(2本~3本くらい)滑り止めに抵抗を感じた。慣れればとにかく切れ味が良く、抜けることが無く1回の穿刺 で済むので大変便利で安心して使えるという実感ができた。(信頼できる針だと思いました) そして、輸液チューブセットで使ってみると、アダプタ部分が大変握り易く針に力が加わりやすく (慣れもあるのかもしれないが)以前ほど滑り止めは気にならず安定した穿刺が行えた。 ユニシスの輸液チューブセットは獣医師にとっての患畜の負担を軽減できるという面と時間と 間の軽減ができたという面では大変便利な製品と実感できた。



※道南農業共済組合は、2017年3月1日より、みなみ北海道農業共済組合(NOSAIみなみ)となりました。

# 養鶏場におけるスピノシン系殺虫剤を用いた ワクモ対策野外試験の1事例

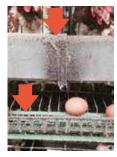
MPアグロ株式会社 テクニカルサポート部 小島洋美

#### はじめに

ワクモ (Dermanyssus gallinae) (写真 1) は、ダニ目、 中気門亜目、ワクモ科に属し、主に鳥類に寄生して吸血しま す。養鶏場では、日中は鶏舎内にコロニーを形成(写真2) し、主に夜間に鶏に寄生します。被害として、鶏では貧血、 斃死、産卵低下、卵では血液付着による汚卵の増加や品質の 低下、人では痒みや不快感などが挙げられます。ワクモは鶏 舎構造の複雑化や薬剤耐性が問題となり根絶が難しいため、 養鶏場を大変悩ませています。



ワクモ(成ダニ) (写真:日本養鶏協会「卵用鶏 ワクモ対策マニュアル|山口剛 十原図)



クモのコロニ-

#### スピノシン系殺虫剤と野外試験について

2016年7月、日本イーライリリー株式会社よりスピノシン系殺虫剤(写真3)が 発売されました。この殺虫剤は、これまで販売されていた殺虫剤の3系統(カーバ メート系、有機リン系、ピレスロイド系)や IGR 製剤とは異なる新しい系統であり、 神経のニコチン受容体と GABA 受容体の 2 つに作用し、神経に過剰な興奮を引き 起こします。殺虫剤の特徴として遅効性と残効性を兼ね備えていることから、散布 後しばらくしてから効果が見られることがわかっています。また休薬が卵0日、鶏 2日と設定されており、採卵中の鶏舎でも使用しやすいものになっています。

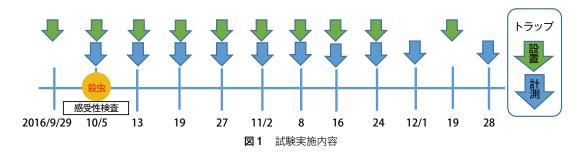


写真3 スピノシン系殺虫剤

この殺虫剤について販売開始当初、日本国内での使用事例がなかったため野外データがありませんでした。 したがって、実際に使用する際の使い勝手や殺虫の効果などを調べるために、1採卵養鶏場にご協力いただき、 野外試験を実施いたしました。

#### 試験内容

試験実施内容を図1に示します。試験期間は2016年9月29日より3カ月間です。セミウインドウレスの高 床 A ラインの鶏舎で、約440日齢の赤玉鶏で試験を実施しました。10月5日にスピノシン系殺虫剤を1度散布 し、その後の経過を観察しました。検査として①薬剤感受性検査、殺虫後の効果判定として②トラップを用い た鶏舎内ワクモ数の計測と被害状況の指数化、③鶏の死亡率および産卵成績を検討しました。



①薬剤感受性検査は直径5センチのシャーレを3枚用いて行い、水で120倍 希釈したスピノシン系殺虫剤が規定量の500ml/m²となる用量をシャー レに添加し、シャーレの上面、側面、底面に展着させ(写真4)、乾燥さ せました。その後、ワクモを各シャーレに収容しふたをして、シャーレの



写真4 感受性検査のシャーレ

周囲をビニールテープで留めたあと、1日おきに7日間死亡率を計測しました。コントロールは、無処置のシャーレにワクモを収容し、同様に死亡率を計測しました。

②トラップを用いた鶏舎内ワクモ数の計測は、殺虫剤散布前に1回、散布後約1週間おきに8回、その後約4週間後に1回行い、3カ月間で計10回計測を実施しました。トラップは、 $9.5 \times 6.8$ cm の厚切り画用紙(4つ切画用紙 32等分)を2つ折りにしたものを洗濯ばさみで鶏舎内に設置しました(写真5・6)。1回の計測につきトラップを定位置に12個設置し、設置してから約1週間後に回収し画用紙内に収容したワクモ数を計測、トラップ1つあたりの平均数を追跡しました。

被害状況はトラップ回収ごとに農場に聞き取りを実施し、 $0\sim5$ の6段階に指数化しました(表 1)。 ③鶏の死亡率と産卵成績は、農場から管理台帳の写しをいただきました。





**写真5** トラップ (フレーム) **写真6** トラップ (卵受け)

表 1 被害指数表

被害指数	評価
0	ワクモなし
1	ワクモあり・被害なし
2	ワクモあり・被害項目1個
3	ワクモあり・被害項目2個
4	ワクモあり・被害項目3個
5	ワクモあり・被害項目4個以上

被害項目:鶏貧血・産卵低下・斃死増加・汚卵・人不快感

#### 殺虫剤の散布状況

殺虫剤の散布にあたり、120倍希釈水溶液の作成から実施しました。殺虫剤は懸濁液であるため、原液をボトルごとよく振った後、水とよく混ざるようにタンクに水を溜めている最中に混入しました(写真7)。

殺虫剤の準備をした後、試験農場で鶏舎洗浄の際に通常使われている動力噴霧器を用いて、鶏舎内に殺虫剤を散布しました。出力はノズルではなく噴霧器本体で調節し、10~30気圧まで徐々に下げ、資材に付着している埃とワクモが吹き飛ばせる強さであったため、この出力の範囲で固定しました。

散布場所は、天井の梁の部分からケージ全体、ケージの足元、通路の床で、殺虫剤が軽く滴る程度に散布しました(写真8・9)。使用量は、1通路(左右合わせて5000羽)あたりスピノシン系殺虫剤原液2L(120倍希釈水溶液で240L)になりました。







写真7 120倍希釈液の作成 写真8 散布後(梁)

写真9 散布後(水樋)

#### 試験結果

#### ①薬剤感受性検査(図2・表2)

殺虫剤特有の遅効性ということから、検査開始からしばらくはワクモの死亡率は低い値を維持していまし た。しかし5日後以降はワクモの死亡率が上昇し、7日後には死亡率97%にまで達しました。コントロール の死亡率は、7日後で11%でした。

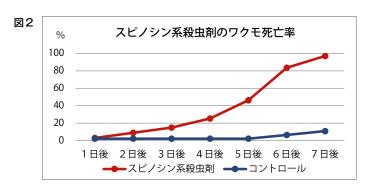


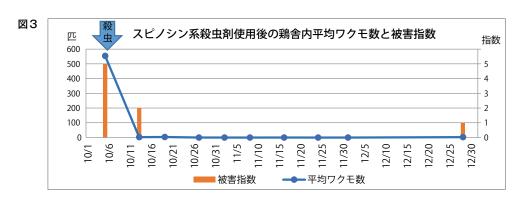
表2 薬剤感受性検査結果

<b>人</b>			<b>死し</b> 率(%)						
殺虫剤	希釈濃度	ワクモ数	1日後	2日後	3日後	4日後	5日後	6日後	7日後
スピノシン系殺虫剤	120倍	67	3	9	15	25	46	84	97
コントロール(無薬)	-	46	2	2	2	2	2	7	11

#### ②トラップによる鶏舎内ワクモ数の計測と被害指数(図3・表3)

殺虫剤散布前は、トラップ内の平均ワクモ数は554匹であり、被害指数は5 (鶏の貧血、斃死、汚卵、人不 快感)でした。散布後はトラップ内にワクモの死骸が含まれることはありましたが、ワクモ数は急激に減少し 少ない数を維持しました。被害は、散布後すぐは鶏の貧血が残ったものの(被害指数2)、鶏舎内にワクモは観 察されず、汚卵も減少、人の不快感もなくなり、被害指数は0になりました。この結果はしばらく続きました が、殺虫後3ヵ月未満のところでわずかにワクモの再増殖を認めました(被害指数1、ワクモあり被害なし)。

試験期間中は、鶏舎内気温は冬場の気温変化の影響はあまり受けず一定の温度が保たれており(図4)、環 境的にはワクモの増殖を妨げる要因はありませんでした。試験鶏舎は渡り廊下やバーコンベアで隣接鶏舎と 繋がっており、12月初め、隣接鶏舎ではトラップの平均ワクモ数は160匹、被害指数は4 (鶏の貧血、汚卵、



衣る	・ソン	七数と傚音指数

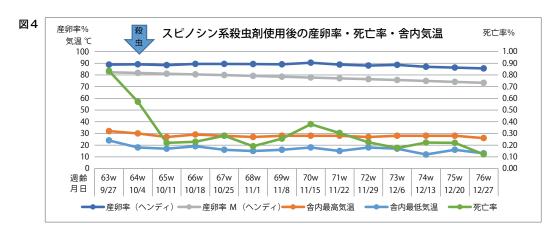
,,		10/5	10/13	10/19	10/27	11/2	11/8	11/16	11/24	12/1	12/28
	平均ワクモ数	554	3	3.67	0	0.08	0.17	0	0.08	0.08	2.58
	被害指数	5	2	0	0	0	0	0	0	0	1

人不快感)でした。それにもかかわらず、試験鶏舎では殺虫剤を散布したことにより、当鶏舎だけでなく隣接鶏舎からのワクモの侵入や増殖も約3カ月近く抑えることができました。

#### ③鶏の死亡率と産卵成績(図4)

鶏の死亡率は、殺虫剤散布前は0.8%(1週間の合計)を越える高い値でしたが、散布後徐々に低下し0.2% 台になりました。一時期0.3%台へ上がりましたが、その後更に低下し0.1%台まで下がりました。

産卵率(ヘンディ、1週間の平均)は、殺虫剤散布前と散布後では大きな変動は認めませんでしたが、産卵後期はマニュアル値(76週齢73%)よりも良好な成績が続き、76週齢でも85%が維持されました。



#### まとめ

今回の野外試験によって、スピノシン系殺虫剤を使用すると、鶏舎内ワクモ数が減少し、ワクモによる貧血、 斃死、汚卵、人の不快感などの被害が大きく低減されることがわかりました。そしてこの効果は約3カ月近く 持続しました。また産卵率は週齢が大きくなっても、高い値で維持されました。

薬剤感受性検査については、従来の殺虫剤は判定を2日間で実施することが一般的ですが、スピノシン系殺虫剤に関しては遅効性であることから、2日間で判定を出すと低い値を示します。また残効性も持ち合わせていることから今回検査した7日間が適切とも限らず、更に長い期間が判定に必要である可能性もあります。したがって、あまり感受性検査の結果にはとらわれず、実際に使用した際の効果をワクモ数や被害指数で観察していただけると良いかと思います。

今回の結果は1養鶏場での結果であり、殺虫剤販売後、国内ではいくつかの農場でこのスピノシン系殺虫剤の試験が実施されています。それぞれの農場で鶏舎構造や環境、ワクモ数が異なることから、農場ごとに手ごたえが異なるようです。当たり前のことかもしれませんが、ワクモの数がとても多い状態で少量の殺虫剤を散布しても、十分に効果はみられません。このことから、従来の殺虫剤をはじめに使用しワクモ数を減らした後、スピノシン系殺虫剤を十分量使用することで長期の効果を得ている農場もあるようです。

今後は、調査の一環として一定期間後や複数回使用後に薬剤感受性検査で耐性の有無を観察し、安易に耐性を獲得させないよう従来の殺虫剤との交互使用なども検討しながら、ワクモ対策に取り組んでいきたいと考えています。

**謝 辞**:このたび野外試験を実施するにあたり、ご協力いただいた農場の皆様、現場指導や鶏舎観察のご協力、 製品の特性などのご助言をいただきました日本イーライリリー株式会社様、エランコジャパン株式会 社様に深く感謝申し上げます。

# フグ類の眼周囲皮下寄生線虫

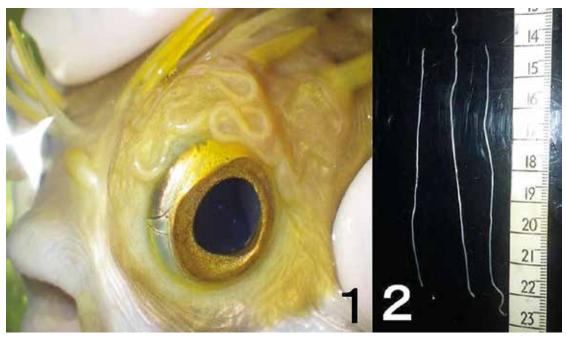
酪農学園大学 獣医学群 獣医学類

## 佐々木 梢・伊 東 隆 臣1)・浅 川 満 彦

1) ニフレル

ポーキュパインフィッシュDiodon holocanthus (フグ目ハリセンボン科)の眼周囲に線虫が認められました。 種同定は未完了でしたが、この中間宿主を摂食する可能性が高い養殖フグにも寄生するおそれがあるかもしれ ませんので解説をします。

2015年5月、大阪・海遊館で飼育されていたこの魚(南オーストラリア輸入)1個体の左眼上部皮下観察に より、乳白色の屈曲した細紐状のものが認められました(図1-1)。麻酔下で摘出したところ、線虫3虫体で したので(図1-2)、70%エタノール液により固定し、ラクトフェノール液を用い透徹して、線虫の形態観察 を試みました。



線虫が見つかったポーキュパインフィッシュ(左)と摘出された線虫(右)

線虫の体長 9.0cm から 10.9cm で頭部先端はやや丸みを帯び(図2-1)、口腔周辺に 4 つの乳頭が認められました(図2-2)。また、これらには子宮と陰門が観察され(図2-3)、雌でした。虫卵サイズ 67  $\mu$  m × 30  $\mu$  m、両端に長さ 500  $\mu$  m以上のフィラメントが認められました(図2-4)。尾端は鈍、円錐形を呈しました(図2-5)。

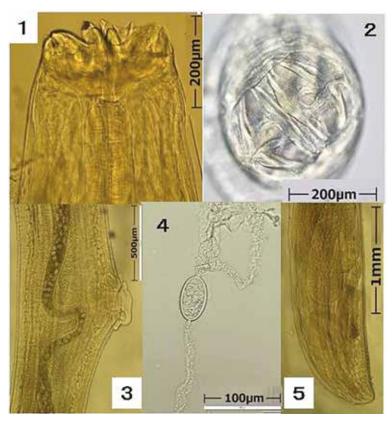


図2 線虫の顕微鏡写真。-1と-2:頭、-3:陰門、-4:卵、-5:尾

今回の寄生状況と頭部・尾部形態から、これはCystidicolidae 科、特に Metabronema 属の一種と考えられます。この属線虫はカリビアンポーキュパインフィッシュDiodon hystrix で、眼球突出症の原因虫でした(以上、Soto ほか, 2013)。雄が得られなかったので、種同定は不可能でしたので今後の課題とされました。海産魚寄生のCystidicolidae 科でこの属とは異なるものでは小型のエビ類(中間宿主)を摂食して感染するようです(Martorelli ほか, 2000)。もし、今回の線虫も同様な感染経路であれば、系統・生態的に近い養殖や愛玩用フグ類にも寄生する危険性があります。そうなると視力障害や風評被害に繋がるかも知れません。この情報が少しでもお役に立てば幸いです。なお、本症例はニフレルあるいは大阪・海遊館の恩田紀代子、宮側賀美および喜屋武樹との共同研究であり、公表論文として別に準備中ですので、詳細はそちらも参考になるでしょう。

#### 引用文献

- (1) Soto, E. ほか 2013. Parasitosis of *Metabronema* sp. (Nematoda: Cystidicolidae) in Caribbean porcupinefish, *Diodon hystrix* (L.) . J. Fish Dis., 36: 1031–1034.
- (2) Martorelli, S. R. は か 2000. Proposed life cycle of *Ascarophis marina* (Nematoda: Cystidicolidae) in Argentine Waters. J. Parasitol., 86: 1047–1050.



アニマルヘルスサポートセンター西日本 獣医師 菊畑 正喜

## 脊椎すべり症

鶏に"脚弱"を示す疾病は、広範囲にわたり"脚弱症候群"として扱われています。すなわち、神経性疾 患・骨格筋疾患・骨疾患・関節疾患・皮膚疾患・その他が含まれます。骨疾患の中に脊椎症があり、その中 には脊椎すべり症・脊椎膿瘍・脊椎湾曲症などがあります。今回は、当センターでみられた脊椎すべり症に ついて報告させていただきます。

#### ▶ 発生状況 -

発生のピークは3~6週齢で、発生率は報告者によりまちまちですが、低 いもので0.3~0.5%、高いもので数%以上の例も見受けられます。2週齢頃か ら脚弱として淘汰され、出荷までだらだらと継続し、死亡することはあまり ありませんが、処理場で廃棄処分される鶏の増加の原因の一つとして問題と なっています。しかし、最近では、あまり見られなくなった疾病の一つです。 本症は、ブロイラーに限った病気であるとされていますが、当センターでは、 レイヤーの中雛に発生した事例があります(写真1)。



脊椎症の一般的な臨床症状は、削痩・発育不良を示し、脚弱・起立困難・ 歩行困難などを呈します。脊椎すべり症の特徴的な症状は、脚麻痺など運動 障害に加えて、犬座様姿勢・対麻痺が認められ、脚を前方に投げ出し、足関 節の上に体重をのせて、刺激すると翼をばたつかせ、後方に移動することが 特徴の一つです(写真2)。

#### ▶ ▶ 剖検所見 -

対麻痺の原因としては、第5~第7胸椎椎体の変形と変位で、特に第6胸 椎椎体の背前方へずれ(写真3)、第5椎体の後縁で脊髄を圧迫することによ り、脚の対麻痺が惹起されるといわれています。通常、内部臓器等主要臓器 には異常が認められません。

#### ▶ ▶ 診 断 —

肺・肝・消化器官など内部臓器を取り除き、脊柱を鋭利な刃物(メスなど) で縦断切開して観察します。第6胸椎椎体が背前方に変位し、脊髄の圧迫が認 められれば本症と診断できます(写真4)。類症鑑別として化膿性脊椎炎(脊 椎膿瘍)があります。脊髄を圧迫するため、まったく同様の症状を示します が、胸椎椎体に膿瘍を形成し、細菌が分離されますので区別できます。

#### ▶▶対

本症が、第6胸椎椎体を中心に起きている理由として、鶏の胸椎の中で第 1胸椎と第6胸椎だけが、可動結合しているという解剖学的素因と、増体の



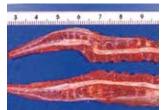
犬座姿勢・対麻痺



写真2:発症鶏(肉用鶏) 犬座姿勢・対麻痺



脊椎すべり症の胸腰椎部 (上:発症鶏、下:対照鶏) 発症鶏では胸腰椎部の変位 がみられます。



脊柱の縦断面(上:発症鶏 下:対照鶏) 発症鶏の第6胸椎は背前方 へ傾斜し、脊髄が圧迫され ています。

良い雄での発生が高いことが知られていることから、遺伝的な背景も指摘されております。従って、対策と しては育種段階での改善が期待されます。現在では、集団的な発生はなく、すでに改善されているのかも知 れません。しかしながら、当センターでは、レイヤーの中雛での発生を経験しており、後天的要因(栄養と 管理環境など)も否定できず、発生原因についての決定的な資料は見当たりません。

# 海産魚の滑走細菌症について

#### はじめに

これからの時期は、マダイ・ブリ・カンパチ・ヒラメなど様々な養殖魚 の稚魚が各地に導入されます。稚魚時期は滑走細菌症による被害が多いの で、今回は滑走細菌症についてご紹介します。

#### 原 因

Tenacibaculum maritimum (テナシバキュラム マリティマム) グラム陰性の長桿菌です。

#### 主な症状

体表や吻端などのスレ(写真1・2)

今月の2枚

#### 発生時期

主に稚魚が導入されるのが春先のため、春~初夏にかけて本症の発生が 多いです。しかし、愛媛県では冬場に稚魚を導入しても本症が出るので、 水温に関わらず、導入して少し経った稚魚に発生する傾向があると感じて います。



**写真1**:マダイ



写真2: ヒラメ

#### 発生魚種

全ての海産養殖魚で発生します。

#### 対

50g以下のカレイ目(ヒラメなど)稚魚のみ、ブロノポール(製品名:パ イセス エランコジャパン株式会社)による薬浴が承認されています。

それ以外の魚種は本症に対して承認された治療薬がないのが現状です。

しかし、様々な文献を見ると、滑走細菌は『体に傷』がなければ感染しな いようです。そこで例えば魚を網ですくう時は、できる限りウロコが取れな いよう体表を傷つけないように優しく取り扱うなど、魚の体に傷がつかない ように気をつけてください。

また、『作業時に魚体をスレにくくさせる』『作業後は傷の修復を促す』 ために、魚の取扱い前後に体表のヌメリ (=体表粘液)を増やす栄養剤 等を添加するなど、工夫をされている得意先も増えています。

魚のヌメリには、脆弱な体表を保護する役目や、付着した病原生物を洗 い流す効果もあります (1)。その他にも、様々な生態防御因子が含まれて いるので、作業前後にヌメリを増やしてやることは至極自然のことなので す。

また体表の傷からビブリオ菌が侵入し二次感染を起こすこともよくあり ますので、その対策としてはOTCなどを投与して対応してください。

最後に、この時期にオススメの栄養剤や本症の予防対策事例などにつきま しては、最寄りの弊社営業担当社員、または AHSC 九州宇和島分室までお気 軽にご相談ください。

#### 有明海にある潮が引いた時だけ現れる 珍しい道路です。ここは潮の干満の差 が5mあり海苔養殖が盛んです。 上が満潮時、下が干潮時。

(撮影: 弊社 鹿屋支店 今岡和芳)

# 長部田海床路 (熊本県宇土市)

#### 【参考文献】

(1) 会田勝美・金子豊二:魚類生理学の基礎, p240, 恒星社厚生閣 (2013)







新会長の片桐成二先生

# 日本の牛受精卵移植育での親 金川弘司会長が勇退

2月16日、札幌市の北大で開催された北海道牛受精卵移植 研究会の臨時総会とシンポジウムに賛助会員として参加しまし た。同研究会は、金川弘司会長(北大名誉教授、元北海道獣医 師会会長)が、昭和42年にカナダへ留学して受精卵移植(胚

移植 = ET)を学び、10 年後に帰国して北大教官となってから全国の大学を回ってわが国に初めて ET 技術を 紹介し、さらに普及を図るため、昭和57年に高橋芳幸副会長(北大名誉教授、現北海道人工授精師協会会長) とともに設立した研究会です。設立当初は70名ほどの会員でしたが、現在は220名を超える組織となり、わが 国の牛ETを名実ともにけん引してきた経緯があります。

当日は、道内外から105名参集し、臨時総会では、設立以来35年間に亘り同研究会を主導してきた金川弘司 会長と高橋芳幸副会長が勇退し、新会長に片桐成二北大教授、副会長に高橋昌志北大教授と堂地修酪農学園大



シンポジウムの座長を 担当した奥田潔先生

学教授の就任を承認。引き続き、わが国の牛黄体研究の第一人者でもある帯広畜産大学学長 の奥田潔先生が座長となり、「牛の黄体機能に関する最近の話題」を テーマにシンポジウムが行われました。昨年、岡山大学から異動し てきた奥田先生は、広尾町の元 NOSAI 獣医師だった経歴もあり、現 場に即した助言を行いながら歯切れよく司会。4人の研究者からは、 糖鎖をもつタンパク質が黄体機能に関与していること、低酸素環境 や血流量減少が黄体退行を引き起こすことなど、最新の基礎研究成 果が発表され、奥田先生が「基礎研究の大切さを理解し、そこから 如何にヒントを得るかが私達の課題」とまとめて閉会しました。



発表後、質疑応答する鳥取大・ 西村亮先生 (左) と帯畜大・ アコスタ アヤラ トマス ハビ エル先生(右)

#### ~平成 28 年度 NOSAI 家畜診療等技術全国研究集会(東京)~ (テクニカルサポート部)



農林水産大臣賞を 受賞した風間啓先生



吉田賞を受賞した 鴇田直子先生



左から大臣賞、吉田賞、奨励賞(2名) の上位入賞者4名の先生

## 大臣賞と吉田賞は共に北海道勢が受賞

2月21~22日、東京で開催されたNOSAI 家畜診療等技 術全国研究集会に取材参加しました。家畜診療技術の向上 と家畜共済の事故低減に資することを目的に毎年開催され、 今回で43回目。全国からNOSAIや開業等の臨床獣医師や 大学、企業など約400名が参集し、1日目は、地区予選を 勝ち上がった20題の研究発表により熱心に研鑽し合いま した。研究発表後、審査が行われた結果、農林水産大臣賞 1題、吉田賞1題、奨励賞2題が選ばれ表彰されましたが、 今回は、乳牛と肉牛だけで馬と豚が皆無だったことと、北



講評する酒井健夫 審査委員長 (日本大学名誉教授)

海道勢が大臣賞と吉田賞を独占したことが特徴でした。大臣賞には、分 娩後9日前後で発症する子宮捻転もあることを注意喚起し分析も秀逸と 評価された NOSAI 道東・風間啓先生の「乳牛に於ける分娩後子宮捻転の 12 症例に関する検討 | が選ばれ、次席となる吉田賞には、

国内で初確認された遺伝病を紹介し詳細に解析した NOSAI オホーツク・鴇田直子先生の「国内 で初めて確認された牛コレステロール代謝異常症の7症例」が、奨励賞には、NOSAI 岩手・万 代一翔先生、ちばNOSAI連・佐々田純先生の2名がそれぞれ受賞しました。また、平成28年 の家畜診療誌紙上発表者中、家畜診療賞を受賞した2名の先生も表彰されました。

2日目は、鹿児島大学教授の窪田力先生が「受精卵移植技術と繁殖障害への応用」と題して 特別講演しました。窪田先生は自ら生産者対象に実施している豊富な実践例を基に、牛受精卵 移植(ET)の利点と技術の実際を解説した上で、これからの臨床獣医師はETに対応できる技 術を習得すべきと力説しました。



講演する窪田力先生

# の都・札幌は、名所名物が目白押し

ファイターズは「道民の宝」!~

札幌市は、北海道全体の人口の約3割強(約36%) を占めている日本最北の政令指定都市です。

年平均約600cmの積雪量が観測され、人口190万人を超える大都市がこのような豪雪地域に存在するのは世界的にも稀と言われます。札幌と言えば、サッポロビール・札幌ラーメン・ジンギスカン・白い恋人・大通り公園ビアガーデン・夜の歓楽街「ススキノ」・最北のドーム型球場「札幌ドーム」、石原裕次郎の「恋の町札幌」など、紹介しきれないほどの名所・名物が目白押しです。

中でも札幌ドームを本拠地とし、昨年、10年ぶりに 日本一となった「北海道日本ハムファイターズ」は

道民の宝と言っても過言ではありません。怒涛の15

連勝から最大 11.5 ゲーム差を克服した時は恥ずかしながら、大声と共に両腕が上がっていました。2004 年に東京から北海道に本拠地を移転して以来、チームとファンで創りだしてきた"札幌ドームならではの応援スタイル"も見どころ。ピッチャーが四球やボール先行でピンチになっても、ヤジや罵声ではなく拍手が起こるなど、他球団の本拠地では見られない応援風景も。さらにチームが勝った日は、スタンドのファンがジェット風船を飛ばした後、グランド上から花火を打ち上げる祝福のセレモニーもあり、勝利の日には最後まで居残ることをお勧めします。

今年は3月31日から開幕。家族でも恋人同士でも、ぜひ札幌ドームにお出でください。迫力ある観戦が貴方を待っています。サッポロビールとのコラボもお勧めです。 (札幌支店・チームリーダー 大場 政樹 記)



# 広島支店の巻

# 広島の魅力満載

·世界文化遺産とおいしいものあれこれ~

広島県は、中国地方の中心部に位置し、中国山地と瀬戸内海に 囲まれた魅力ある都市です。世界遺産に登録されている「宮島」 や「原爆ドーム」をはじめ数多くの観光名所が点在し

ています。瀬戸内海には、数多くの島々があり、そこで水揚げされ た海の幸や山の幸も豊富で、おいしいものがいっぱいです。

日本一の生産量を誇る広島牡蠣は、新鮮でプリップリッ。大粒で濃厚な味は、広島を流れる川の豊かな栄養分と、穏やかな瀬戸内海という牡蠣にとって最適な環境で育ったからだといわれています。牡蠣と並び広島のご当地名物として有名な「あなご飯」は駅弁としても売られています。

次に、広島の郷土料理として「広島風お好み焼き」は、あまり にも有名です。小麦粉を薄く引いた生地の上に麺を載せ、その上 に大量のキャベツと肉を載せて焼きます。小麦粉と具材

を混ぜて焼く「関西風お好み焼き」と違い、重ね焼きが特徴

で、ボリュームがありそれだけで主食にも酒のつまみにもなります。

最後に、広島支店のある東広島市西条は、兵庫の灘や、京都の伏見と並んでその名も知られる酒どころ。駅周辺には7社の蔵元が立ち並び、白壁やなまこ壁、赤瓦の煙突といった独特の景観を作りあげています。毎年10月の土日には「酒まつり」が開催され、お酒と名物料理が並び、酒造ごとに趣向を凝らしたイベントが賑やかに繰り広げられ、大勢の観光客でにぎわいます。広島支店に立ち寄りながら、「酒まつり」にぜひ一度お越しください。



(広島支店・支店長 武田 英雄 記)



高附 旭川支店 2チーム 俊行

# ★仕事も家庭も飲み会も、「締め」は任せなさい!

~入<mark>社16年目、</mark>ぶち当たる壁にも一歩踏み出す挑戦心~

高附俊行さんは、旭川支店4年目で、担当地区が広大な道北の日本海側か らオホーツク海側にかけての酪農専任営業マン!月曜日の朝、旭川支店から 出発し、宗谷・留萌地区方面の営業活動でほぼ連泊の日々。

ちょっと人見知りで照れ屋な高附さんですが、奥様とは今は亡き愛犬テリーが



旭川市 冬まつり会場

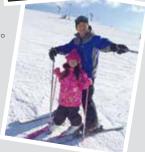
2017

縁結びして大恋愛。本人曰く、紹介できるほどの趣味はなく、スノーボー ドを始めるも骨折。その後、ゴルフを始めるも見たことも聞いたこと もないスコアで、酒に至っては下戸。せいぜい、テリーとの散歩や道 の駅めぐりくらい。ところが、道の駅でテリーが国道めがけて大脱走。 それをつかまえ助けてくれた女性に恐る恐る電話番号を聞いて付き合 い始めたのが現在の奥様とか。小学2年生になる愛娘には、"困った時の 一歩が華となる"と歩華と命名。父のような無趣味になってほしくない ため、とにかく一歩を踏み出すことが肝要と、親子での挑戦がスタート。

休日は愛娘と祭り見物 (冬・夏)・野球観戦・海水浴。また夏の週末は自宅の庭でバーベキュー。 この冬には家族3人分のスキーを購入し、毎週本場のスキー場に通い始めた由!

社内での高附さんは締めの挨拶には欠かせません!?何故か良くわかりませんが、飲み 会の締めの挨拶は高附さん!人柄もあるのか、歴代の支店長ご推薦。♪きっと、お後がよ ろしいのでしょうねぇ~♪そんな高附さん。旭川永住を決意し、ご自宅も構えられ家族3 人力を合わせて旭川を満喫しているご様子。仕事で壁に突き当たることもあるようですが、 入社 16年目かつ結婚 10年目、職場とお得意様、ご家庭に、有益情報と「元気とかがやき」 をお届けし、「ぶち当たる壁に一歩踏み出す!」挑戦心で日々精進しています。





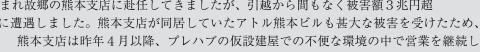
▲比布スキー場にて

#### 熊本支店熊本チーム 長谷 功太郎

# 大地震にもめげず、 生まれ故郷の熊本で奮闘中

2010年3月、MPアグロ㈱創立と共に入社された長谷功太郎さん。初 任地は宮崎支店で、着任早々、国内で十年ぶりとなる越境性家畜伝染病"口 蹄疫"の発生と生産地の惨状を目の当たりにしました。その後、宮崎県で

6年間営業した後、昨年、生まれ故郷の熊本支店に赴任してきましたが、引越から間もなく被害額3兆円超 えとも言われる"熊本地震"に遭遇しました。熊本支店が同居していたアトル熊本ビルも甚大な被害を受けたため、





震災直後の熊本支店メンバーの様子



てきましたが、長谷さんも同僚とともに苦労を厭わず、被災したお得意様への支援 対応に東奔西走してくれました。

そんな熊本県民・長谷さんの楽しみは、何と言っても熊本焼酎"白岳"を 片手にテレビを観ることで、晩酌しながら一日の疲れを癒やし、翌日へ の鋭気を養っているそうです。また、仕事で出会った方々と外食する 機会も多いですが、幅広い職種や年代の方々から貴重な話を聞けるこ とから、改めて今の仕事の面白さを知ることができる貴重な時間だと のこと。もうひとつの趣味?は、学生時代より定期的に行っている献

血で、献血回数は今年で30回目を突破。長谷さん曰く、「病気などで輸 血を必要としている方は1日平均約3.000人いることから、これからも 生涯を通して続けていきたい」と真剣に語っていました。

最後に、長谷さんから、「熊本地震では社内外の皆様より多大なご支援を賜り心よ りお礼申し上げます。お陰様で3月から新社屋で営業を開始できました。」と、皆様 へ感謝の言葉がありましたので申し添えます。



# 新製品紹介

動物用医薬品 要指示医薬品 指定医薬品 劇 経口プロスタサイクリン (PGI2) 誘導体製剤

共立製薬株式会社

## ラプロス®

慢性腎臓病は生涯にわたるお付き合いが必要です。 ラプロス® は有効性、安全性、利便性の3つの観点から獣医師に とっても飼い主様にとっても心強い味方となります。

#### ■特 徴

- 動物用医薬品で初めて「腎機能低下の抑制」が効能・効果で認められた治療薬。
- QOL改善度において高い評価。
- 長期間の治療における負担軽減のため、 飲ませやすい小さな錠剤。
- ・食欲不振を改善し、体重の減少を抑制。

#### ■成分及び分量

本剤 1 錠中にベラプロストナトリウムを  $55\mu$  g含有する。

#### ■効能又は効果

猫:IRISステージ2~3の慢性腎臓病における腎機能低下の抑制及び臨床症状の改善。



#### ■用法及び用量

本剤を1回あたり1錠、1日2回、朝晩の 食後に経口投与する。

#### ヒルズのプリスクリプション・ダイエット

## 「〈犬用〉ダームディフェンス」シリーズ

〈犬用〉ダームディフェンスは、環境刺激や犬アトピー性皮膚炎時の免疫 反応に配慮した組成となっており、環境アレルギーに悩むペットとそのオーナー様の生活の質を高めることを目的として開発されました。 ドライ製品に加え、好評のシチュー缶も合わせて、食事療法の観点からも 環境アレルギーのケアができるようになります。

#### ■包 装

〈犬用〉ダームディフェンス	1kg×12·3kg·7.5kg
〈犬用〉ダームディフェンス チキン&野菜入りシチュー	354g×12

#### DSファーマアニマルヘルス株式会社



#### **| A飼料 養鶏用生菌入り混合飼料**

#### イムノリッチ®

イムノリッチは、東亜薬品工業が独自に開発した 「バチルス・アミロリキファシエンスTOA5001株」を主成分とした、 養鶏用プロバイオティクス製品です。

#### ■特 徴

- バチルス・アミロリキファシエンス TOA5001 株は、芽胞を持ち、熱・酸・乾燥などに抵抗 力を持ち、安定性に優れています。
- イムノリッチは、腸の健康を維持することにより、生産性を改善し、ストレスに対する抵抗力を維持します。

#### ■使用方法

鶏用飼料に本製品を0.1~0.2% 添加してください。

#### ■包 装

20kg (クラフト袋)

#### 東亜薬品工業株式会社



#### A飼料 水産用生菌入り混合飼料

## イグサイン®

イグサインは、東亜薬品工業が独自に開発した 「バチルス・アミロリキファシエンスTOA5001株」を主成分とした、 水産用プロバイオティクス製品です。

#### ■特 徴

- バチルス・アミロリキファシエンス TOA5001 株は、芽胞を持ち、熱・酸・乾燥などに抵抗 力を持ち、安定性に優れています。
- イグサインは、腸の健康を維持することにより、生産性を改善し、ストレスに対する抵抗力を維持します。

#### ■使用方法

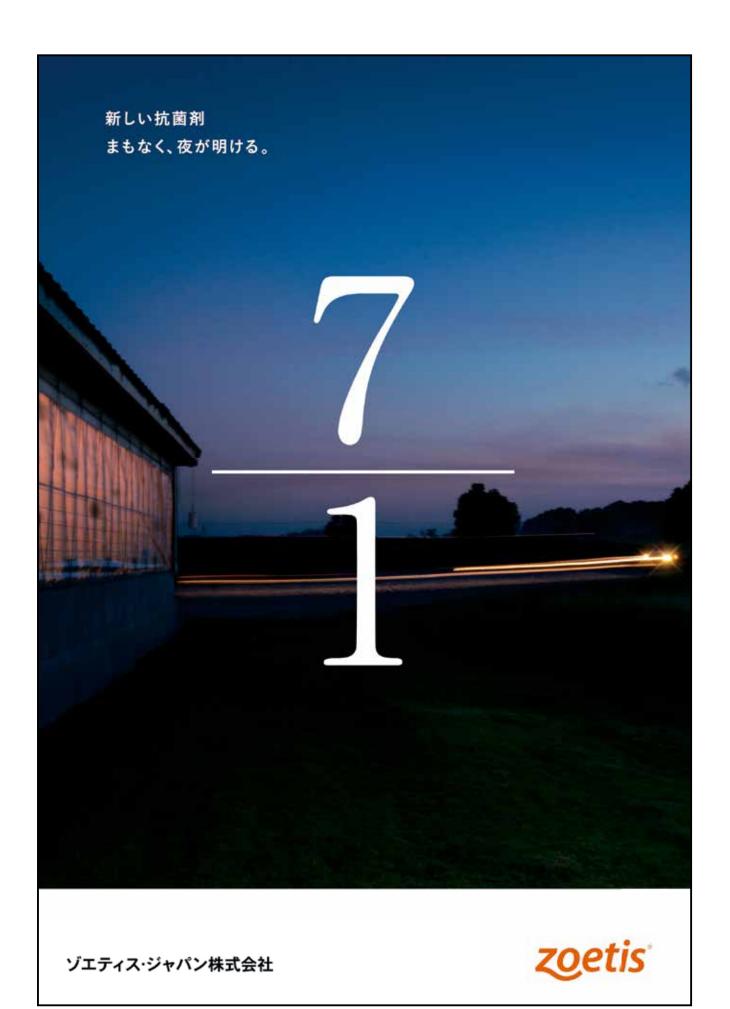
水産用飼料に本製品を0.2~0.5% 添加してください。

#### ■包 装

20kg (クラフト袋)

#### 東亜薬品工業株式会社











# **HAPPY** 3months.

パクッと1錠、効き目3ヶ月。





これからのノミ・マダニ対策は動物病院での3ヶ月に1回投与です。 従来の毎月投与に比べ、ワンちゃんの負担を減らし、

オーナー様の投薬忘れを防ぐ事で

投薬コンプライアンスを各段に向上させます。

1回の処方で3ヶ月分カバーできるので

季節の変わり目に処方すれば年間4回の処方で

通年でのノミ・マダニ対策が、可能になります。

「3ヶ月持続型」のブラベクト®錠。ついに日本初上陸です。

3ヶ月持続型チュアブルタイプ 犬用ノミ・マダニ駆除薬(フルララネル)

















パクッと1錠、効き目3ヶ月。

HAPPY 3 MONTHS. 株式会社インターベット 〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 TEL 03-6272-0860 FAX 03-6238-9080

JP/BRV/0415/0007





# 新発売! BMサポートで、 失壁の防御

# カビ毒対策と下痢・疾病対策で リスクに強い家畜に!

# **BM SUPPORT**

#### BM サポートの特長

- ・動物に優しい天然の酵母と藻類由来成分が主原料
- ・約10分で幅広いタイプのカビ毒を一気に吸着
- ・一般的な鉱物系(粘土)のカビ毒吸着剤等と異なり、飼料中の 有効成分(ミネラル、ビタミン、薬品など)を吸着しません
- ・酵母由来成分が病原体を凝集して下痢や疾病を予防
- ・絨毛の発達を促進し、栄養吸収を促進。飼料効率アップ!
- ・免疫状態を改善し、病気に強い牛に!
- ・少ない添加量で十分!

(一日牛一頭 20g・豚配合飼料中 0.2%=1 トン中 2kg

~問題のある時は調整)

各カビ毒に汚染された飼料に BM サポート主成分を添加した 際に各カビ毒リスクが低減(赤→緑)





BM サポート主成分を添加した方は、 迅速にサルモネラ菌を凝集し、沈殿を生じています!



オルテック・ジャパン合同会社

福岡県福岡市中央区天神3-3-5 天神大産ビル 4F 電話:092-718-2288 FAX:092-781-6355



# 新発売!

# - リスク対策は、新たなステージへ

A 飼料

養鶏用牛菌入り混合飼料



イムノリッチ Immuno Rich

腸の健康を維持し、免疫力を保ちます。

東亜薬品工業株式会社が新しく開発した

「バチルス・アミロリキファシエンス TOA5001 株」

#### バチルス・アミロリキファシエンス 5001 株の特徴

- 天然のカプセル剤 耐久性の高い特殊な細胞構造の芽胞を形成
- 優れた安定性 耐塩性・高温増殖性・耐熱性・耐酸性

A飼料

水産用生菌入り混合飼料



× イグサイン IgSign



体重・生存率・飼料効率などが改善します。

# (學) 東亜薬品工業株式会社

Toa Pharmaceutical Co..LTD.

〒151-0073 東京都渋谷区笹塚2-1-11 TEL 03-3375-0511(代表) http://www.toabio.co.jp

# 高純度 ワンショット FSH 製剤

動物用医薬品 要指示 指定

牛過剰排卵誘起剤 前葉性卵胞刺激ホルモン注射液

# KYJJ®R10:A*L*

- ・過剰排卵の処置を大幅に省力化
- ・牛への負担を軽減



## ポータブルエコー 標準装備リニアプローブ付

# 動物用超音波画像診断装置 [S-800 [KS]

- 重量800g(バッテリー込)の軽量タイプ
- ・プローブの変更可能(追加購入も可能)
- ・ビデオ眼鏡(オプション・別売)の使用により日中でもクリアな画像



http://www.kyoritsuseiyaku.co.jp



# 畜産界の発展と安全な食生活をバックアップ

動物用ワクチンに関するユーザーからのニーズに応え、より有効性に優れた高い品質の製品を供給す るため、GMP基準を充たした最新鋭の設備で生産を行っています。化血研では、抗体維持期間を大 幅に延長させた、国産初の鶏用混合オイルアジュバントワクチン・オイルバックスシリーズ(7種混合ワク チン等)を始めとする、様々な畜産用ワクチンを開発・生産しています。更に、次世代に向け、遺伝子組 換え技術を応用したワクチンの開発も進めています。



養鶏場におけるワクチン接種



動物用ワクチンの製造ライン



# 動物たちの健康を、

動物たちの健康を支える各種製品をラインナップしています。

- ▼ 日生研ニューカッスル生ワクチンS ゴルエヌテクトS95-IB 日生研C-78・IB生ワクチン 日生研MI・IB生ワクチン 日生研NB生ワクチン 日生研ILT生ワクチン 日生研IBD生ワクチン

  - 日生研穿刺用鶏痘ワクチン
  - 日生研乾燥鶏痘ワクチン
  - AE乾燥牛ワクチン ガルエヌテクトCBL
  - 日生研鶏コクシ弱毒3価生ワクチン(TAM)
  - 日生研鶏コクシ弱毒生ワクチン(Neca) 日生研EDS不活化ワクチン
  - 日生研EDS不活化オイルワクチン
  - 日生研MG不活化ワクチンN
  - 日生研コリーザ2価ワクチンN 日生研ACM不活化ワクチン
  - 日生研NBBAC不活化ワクチン

  - 日生研NBBEG不活化オイルワクチン

- 日生研日本脳炎TC不活化ワクチン 日生研PED生ワクチン 日生研TGE・PED混合生ワクチン 日生研豚丹毒生ワクチンC 日生研豚丹毒不活化ワクチン
  - 日生研AR混合ワクチンBP

7 日生研日本脳炎生ワクチン

- 日生研ARBP混合不活化ワクチンME
- 日生研ARBP・豚丹毒混合不活化ワクチン
- 日生研グレーサー病2価ワクチン
- 日生研豚APワクチン125RX 日生研MPS不活化ワクチン
- 日生研豚APM不活化ワクチン
- アカバネ病生ワクチン"日生研" 日生研牛異常産3種混合不活化ワクチン ボビエヌテクト5

- 日生研日本脳炎TC不活化ワクチン エクエヌテクトFLU
  - 馬鼻肺炎不活化ワクチン"日生研" エクエヌテクトERP
  - 日生研日脳・馬ゲタ混合不活化ワクチン エクエヌテクトIIT
  - 日生研馬口タウイルス病不活化ワクチン 破傷風トキソイド「日生研」
- 日生研狂犬病TCワクチン (共立製薬株式会社販売です。)
- オーシャンテクトVNN





日生研株式会社

〒198-0024 東京都青梅市新町 9-2221-1 http://www.jp-nisseiken.co.jp

0428-33-1009

好熱菌含有混合飼料

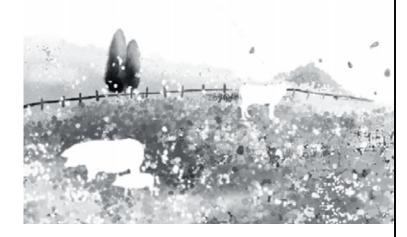
A飼料

# アドバリュ-

次世代プロバイオティクス <好熱菌BP-863> 配合

#### 特徴

- 腸内細菌叢が多様化して安定
- 免疫力の調節に寄与
- 体脂肪の蓄積を抑制
- 成長促進
- 堆肥化促進





あすかアニマルヘルス株式会社

東京都港区芝浦二丁目15番6号 TEL.03-5439-4188 FAX.03-5439-4191



#### ■取扱製品リスト

マレック病生ワクチン

MD生ワクチン(CVI)

バックスオンMD(CVI)-N

バックスオンMD (HVT+CVI)-N

2価MD生ワクチン(HVT+SB-1)

2価MD生ワクチン(H+C)

イノボ鶏痘/2価MD生ワクチン(H+S)

NB(C)混合生ワクチン

NB生ワクチン(B1+H120G)

■ IB生ワクチン(H120G)

IBD生ワクチン(バーシン)

IBD生ワクチン(バーシン2)

バーサバック V877

鶏痘生ワクチン(チック・エヌ・ポックス)

鶏痘生ワクチン(ポキシン)

■ Mg生ワクチン

■ AE生ワクチン

□ Mg不活化ワクチン (MG-Bac)

□ アビプロSE

□ タロバックEDS

□ タロバックNBEDS



, japan Va∵∵inoVa

veterinary prevention strategies ワクチノーバ株式会社

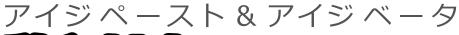
http://www.vaxxinova.co.jp

105-0013 東京都港区浜松町1丁目24-8オリックス浜松町ビル4階 Tel 03-6895-3710 Fax 03-6895-3711

事業内容:動物用医薬品、動物用医薬部外品及び動物用医療機器の開発、製造、販売及び輸入 EWグループ:ワクチノー/(GmbH (ドイツ)、アビアージェン (Aviagen)、ハイライン (Hyline)、 ローマン (Lohman Tierzucht)、アクアジェン (AquaGen)

# ワクチノーバーが対策は





# 己の新製品で





#### 子牛の健康な発育を助ける 液状の混合飼料

#### 【含有する飼料添加物】

ごタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、枯草菌、タウリン

#### 【原材料名】

ラクトオリゴ糖、鶏卵粉末、クエン酸、着香料

#### 【給与法】

新生牛:分娩後12時間以内に1本、その後、必要に応じて給与 育成牛:移動時等の環境変化時に1本給与

#### 【実際の給与例】

\*出生12時間以内 : 1 頭当たり1本 下痢等の健康障害が心配されるときは翌日1本



牛用液体混合飼料 15gシリンジ×5本

牛用混合飼料 100g×5袋

哺乳期から育成期子牛の 健康な発育を助ける 粉状の混合飼料

【含有する飼料添加物】 乳酸菌、枯草菌 【原材料名】

フラクトオリゴ糖、鶏卵粉末、カオリン、グリシン、無水ブトウ糖 【給与法】

新生牛:代用乳に対して0.5~1% 子牛、:飼料に対して0.1~0.2%

【実際の給与例】

\*2日目以降: 1頭当たり10gを代用乳に混合して7日~10日間



## 田村製薬株式会社

本社 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町1丁目6番地 TEL:03-3291-2111(代) FAX:03-3295-9098



# 日本ニュートリション株式会社

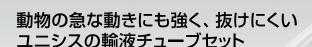
社 〒107-0062 東京都港区南青山一丁目1番1号

Tel:03-5771-7890 Fax:03-5771-7894

鹿島工場 〒314-0102 茨城県神栖市東和田20番地5

志 布 志 工 場 〒899-7103 鹿児島県志布志市志布志町志布志3304番地4

ホームページ: www.jnc.co.jp お問い合せ: yoiesa@jnc.co.jp





#### ディスポーザブル 動物用輸液チューブセット

針の後端の表面を粗面に加工しました、患畜の急 針先は鋭いランセットポイントを採用 な動きや、チューブの重みによる針のずれ、脱落を 防ぎ、安定した留置を可能とします。



#### ■ 針先の形状

し、先端角度は動物用に合せて研磨を 行っております。



#### ■ 輸液チューブ

安定した輸液と操作 性を維持するため、 折り曲げによる閉塞 を起こしにくい素材 の選定を行っており ます。

#### ■ 標準提供サイズ

輸液チューブは常に [製品名称] 動物用輸液チューブセット

ゲージ	長さ	製品全長	製品コード		
14G	51mm	1900mm	A0020700		

・包装単位:25セット/箱・販売名:動物用輸液チューブセット ·E.O.G.滅菌済 ·動物用一般医療機器

※上記標準品以外のご要望は、営業担当までお問合せ下さい



〒110-0016 東京都台東区台東4-11-4 三井住友銀行御徒町ビル7F ユニシスウェブサイト 営業推進部直通: 03-5812-7766 FAX: 03-5812-8831

http://www.unisis.co.jp



春爛漫の好季節を迎え、日々お元気でご活躍のことと存じます。今年の桜開花予想では、関東以西では平年より遅め、関東と東北は平年並み、北海道でやや早いと予報していますが、皆様方の地域はどうなったでしょうか。桜は春を象徴する花として日本人にはなじみが深く、多くの人に愛されています。おかげきまでMPアグロジャーナルも8年目の春を迎えており、4月にはそれぞれの地域に名の知れた桜の名所が数多くあり、河川の土手や道路に沿って植樹されたものが多く、友人・知人・職場の仲間と飲食を共にし、親交を深める場所として楽しめます。桜の名所の中には、一本桜の名所も多くあり、その桜にはちょっとした逸話や伝説があるそうです。今月号の桜も一本桜で、い高山県真庭市という田舎の山里にあります。アズマヒガンといる地に指定されています。その美しい姿は神々しく、毎年の開花シーズンには多くの見物客が訪れます。例年4月上旬から中旬にかけて見ごろとなります。ぜひ一度ご覧ください。

(編集長:アニマルヘルスサポートセンター 菊畑 正喜)











皆様のご支援のもと、創刊以来、無事8回目となる4月号を発刊することができました。東日本大震災も満6年経過しましたが、原発事故の収束も見えない中、未だに避難者が12万3千人もいる事実と、森友学園で紛糾する国会とは別世界の感もします。先日の朝刊に、1926年(大正4年)、東大教授・山極勝三郎先生と北大教授・市川厚一先生が、がんの原因を突き止めるため、うさぎの耳にコールタールを塗り続け、世界で初めて人工的にがんを発症させることに成功し、ノーベル賞候補に挙がった実話が映画化された記事が載っていました。まさに、良い仕事は歴史が証明する一例ですし、現在の"One Health"の理念に通じるものと思料されます。弊社も、お得意様と社会に一層貢献するため、"One Health"を合言葉に新事業年度をスタートしました。そのためにも、より多くの有益情報を、正確に発信していきたいと心に期する「北のよろず相談獣医師」です。

(編集主幹:本社 佐藤 時則)

#### MPアグロジャーナル 2017年4月号 No. 29

2017年4月1日発行

ISSN 2185-2499

発 行 MPアグロ株式会社

〒061-1274 北海道北広島市大曲工業団地6丁目2-13

TEL: 011-376-3860(代) FAX: 011-376-3450

発行人 木村 友彦

編 集 菊畑 正喜、佐藤 時則、植田 昌明、佐藤 信幸、谷村 寛志、原田 剛之

印 刷 広和印刷株式会社

〒700-0942 岡山県岡山市南区豊成3丁目18-7 TEL: 086-264-5888(代) FAX: 086-262-1525

- ■本誌のバックナンバーは、MPアグロ株式会社 のウェブサイト (http://www.mpagro.co.jp/) からダウンロードできます。
- ■本誌に関するお問い合せは、下記にお願いいた します。

執筆者へのお問い合せ・照会等

編集事務局 (アニマルヘルスサポートセンター) E-mail: 770215kikuhata@mediceo-gp.com TEL: 086-270-9510 FAX: 086-270-8371

広告掲載に関するお問い合せ

東京本部 営業企画部:佐藤 信幸 E-mail:770158sato@mediceo-gp.com TEL:03-6706-7505 FAX:03-6706-7558



#### ▲ MPアグロ株式会社事業所一覧

支店名		住 所	電話番号	FAX
本 社	061-1274	北海道北広島市大曲工業団地6丁目2番地13	011-376-3860	011-376-3450
東京本部	114-0013	東京都北区東田端 1 - 17 - 42	03-6706-7505	03-6706-7558
岡山オフィス	709-2122	岡山県岡山市北区御津吉尾 1 番地 1	086-724-9724	086-724-3361
福岡オフィス	812-8502	福岡県福岡市博多区半道橋2丁目2番地51号	092-451-8700	092-451-8710
札幌支店	061-1274	北海道北広島市大曲工業団地6丁目2番地13	011-376-2500	011-376-2600
旭川支店	070-0040	北海道旭川市 10 条通 13 丁目 24 番地 98	0166-26-0281	0166-25-3532
函館支店	041-0807	北海道函館市北美原 1 丁目 4 番 11 号	0138-47-2451	0138-47-2454
帯広支店	080-0028	北海道帯広市西 18 条南 1 丁目 2 番地 37	0155-41-2700	0155-41-2600
北見支店	090-0056	北海道北見市卸町1丁目8番地2	0157-36-7555	0157-36-7785
釧路支店	084-0906	北海道釧路市鳥取大通 4 丁目 18 番 24 号	0154-51-9207	0154-51-9206
青 森 支 店	039-1121	青森県八戸市卸センター2丁目2の13	0178-20-2011	0178-28-5811
秋田支店	019-2625	秋田県秋田市河辺北野田高屋字上前田表 77 番 1	018-881-1550	018-881-1551
盛岡支店	020-0891	岩手県紫波郡矢巾町流通センター南3丁目4の17	019-638-3291	019-638-3294
山形支店	990-2339	山形県山形市成沢西4丁目4番16	023-688-3121	023-688-3138
仙台支店	982-0032	宮城県仙台市太白区富沢2丁目20-18	022-245-4306	022-245-4391
東京支店	114-0013	東京都北区東田端 1 - 17 - 42	03-6706-7510	03-6706-7622
大阪第一支店	571-0043	大阪府門真市桑才新町 22 - 1	06-6530-1100	06-6916-7322
大阪第二支店	571-0043	大阪府門真市桑才新町 22 - 1	06-6530-1177	06-6916-7330
兵 庫 支 店	673-0005	兵庫県明石市小久保5丁目7番地の9	078-926-1103	078-926-1106
岡山支店	709-2122	岡山県岡山市北区御津吉尾 1 番地 1	086-724-4880	086-724-4889
広島支店	739-0036	広島県東広島市西条町田口 3435-7	082-420-2030	082-425-6155
山口支店	754-0896	山口県山口市江崎 2919 番地 1	083-989-5551	083-989-6355
鳥取支店	689-2303	鳥取県東伯郡琴浦町徳万 451 番地 1 榎田ビル 1 階	0858-52-6151	0858-52-6155
島根支店	699-0505	島根県出雲市斐川町上庄原 1320 番地	0853-31-4000	0853-31-4321
高 松 支 店	761-0301	香川県高松市林町 2534 番地 1	087-815-3103	087-815-3105
徳島支店	771-1220	徳島県板野郡藍住町東中富字東傍示 1番 1	088-693-4131	088-693-4132
松山支店	791-2111	愛媛県伊予郡砥部町八倉 158 番地 1	089-969-0252	089-969-0253
宇和島支店	798-0085	愛媛県宇和島市宮下甲 1375 番地 1	0895-26-2710	0895-26-2730
福岡第一支店	812-8502	福岡県福岡市博多区半道橋2丁目2番地51号	092-451-8707	092-451-8715
福岡第二支店		福岡県福岡市博多区半道橋2丁目2番地51号	092-451-8703	092-451-8723
熊本支店	862-0967	熊本県熊本市南区流通団地 1 丁目 10 番地 2 号	096-377-2716	096-379-6345
宮崎支店	885-0021	宮崎県都城市平江町 28 号 3 - 2	0986-25-8900	0986-25-8931
鹿児島支店	891-0131	鹿児島県鹿児島市谷山港2丁目3番地12	099-284-2510	099-284-2512
鹿屋支店	893-0065	鹿児島県鹿屋市郷之原町 15104 番地 1 号	0994-44-3456	0994-44-3457
AHSC西日本	703-8256	岡山県岡山市中区浜1丁目10番5号	086-270-9510	086-270-8371
AHSC 九 州	810-0023	福岡県福岡市中央区警固 1 丁目 6 番地 45 号	092-711-2746	092-711-2747
札幌物流センター	061-1274		011-376-3811	011-376-3755
帯広物流センター		北海道帯広市西 18 条南 1 丁目 2 番 37	0155-41-2705	0155-41-2602
盛岡物流センター	020-0891	岩手県紫波郡矢巾町流通センター南3丁目4の17	019-638-9947	019-638-3294
御津物流センター	709-2122	岡山県岡山市北区御津吉尾1番地1	086-724-4816	086-724-4882
福岡物流センター		福岡県福岡市博多区半道橋2丁目2番地51号	092-451-8709	092-451-8717