

MPアグロ ジャーナル

4

2021



CONTENTS

弘前公園の桜と弘前城

(青森県弘前市)

東北三大桜名所と謳われる弘前に桜前線がやってくるのは4月下旬。弘前公園内にはソメイヨシノを中心に、シダレザクラ、八重桜など2,600本の桜が咲き競い、人々は桜の下で津軽の春を満喫します。夜はライトアップされた桜がお城をめぐる濠の水面に浮かび、幻想的な美しさに魅了されます。

2015年に石垣修理のため天守を約70m曳屋し、元に戻すのは早くて2025年の由。それまでは、岩木山と弘前城天守そして満開の桜の奇跡のコラボが見られます。

写真提供：(公社)弘前観光コンベンション協会

	01 新事業年度のご挨拶 MPアグロ株式会社 代表取締役社長 木村 友彦
特別寄稿	02 慢性皮膚疾患に対してシクロスポリンをどのように使用するのか? 東京農工大学 岩崎 利郎
レポートコーナー	10 犬の肝線維化診断におけるシアウェーブ・エラストグラフィの有用性 酪農学園大学 田村 昌大
	14 犬の会陰ヘルニアに対する手術 ~日本大学動物病院外科における手術法の紹介~ 日本大学 平島 達也・浅野 和之
	18 エクソソームを用いた犬の脳腫瘍に対するバイオマーカーの開発 大阪府立大学 西田 英高
	22 人工知能でPCR検査の精度を高める方法 酪農学園大学 遠藤 大二
	26 子牛の臍ヘルニアおよび臍部感染症の診断と治療 宮崎大学 佐藤礼一郎
	30 牛の末節骨骨折の超音波画像診断 鳥取大学 柄 武志・大下 克史
	34 牛のワクチン接種で一番大切なこと NOSAI道東 加藤 肇
	38 実物に近い触感を再現! 繁殖技術者養成用ウシ卵巣モデルについて 北里大学 鍋西 久
	42 馬の臨床(外科手術)におけるCT検査の応用とその有用性 帯広畜産大学 田上 正明
	46 豚テシオウイルス性脳脊髄炎の原因ウイルスの多様性 東京農工大学 大場 真己・水谷 哲也・長井 誠
	50 LPSワクチンによる鶏サルモネラ対策 KMIバイオロジクス(株) 末永 清剛
連載	37 ドクター・タッコブの埋め草シリーズ【No.15 パラドックス】 リサーチタッコブ 中野 良宣
AHSCだより	54 肉用鶏の大腿部滑液包炎 ~俗名「ヌル」~ AHSC 菊畑 正喜
魚病検査室だより	55 カンパチの住血吸虫症(血管内吸虫症)について AHSC 宇和島検査室 福井真由美
みみより情報	56 ささえあセミナー(Web開催) / 東亜畜産研修会2020(Web開催) テクニカルサポート部
ご当地名物紹介	57 ● 第27回【山形支店】日本一の麺文化が育てた“山形ラーメン”!! / 【福岡第二支店】今年が長崎開港450周年です
この人にスポット	58 ● 東北営業部 山形支店 山形2チーム 佐藤 航 / 四国営業部 宇和島支店 宇和島チーム 薬師神 尚哉
動物病院だより	33 ● ER八王子 動物高度医療救命救急センター(東京都八王子市)
	76 ● 「MPアグロジャーナル」読者アンケート
	77 ● 編集後記

動物用医薬品

劇薬

要指示医薬品

指定医薬品

シクロスポリン製剤

MPアグロ専売品

アトモア[®]チュアブル 10mg/25mg/50mg「MP+」

バター風味の
高い嗜好性！

低アレルゲン
原料を採用！
*ゼラチンは含みません

空腹時に
投薬が簡単！

チュアブル
みじだんごより、
くさい！

30個
入り

新発売

10mg「MP+」

25mg「MP+」

50mg「MP+」

動物病院専用医薬品購入サイト



MP+からの発注で、お得になります！ 簡単な操作で、いつでも発注できるシステムです！

<https://mpplus.jp>

MPアグロ株式会社

※ ご使用の際は添付文章をご確認ください。

新事業年度のご挨拶



MPアグロは、 市場変動に『新化』で臨みます



MPアグロ株式会社
代表取締役社長 木村 友彦

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、皆様には弊社に対し格別のご高配を賜り、ありがたく厚くお礼申し上げます。

2020年度は新型コロナの感染拡大で社会経済が激変したことから、弊社といたしましても感染防止対策マニュアルを作成の上、手指消毒・建屋消毒・防護盾の設置等を全ての支店・物流センターで履行を徹底し、確実な事業継続による動物用医薬品等の安定供給に努めて参りました。

また、北海道から九州までの全国30支店と5物流センターのネットワークを駆使し、新型コロナ禍における新たな営業活動と物流活動に取り組んで参りました。この状況は2021年度も続くものと思われることから、環境変化に応じた情報機能・物流機能の向上に注力しながら、お得意様やメーカー様のお役に立つ事業展開を目指して参りますので、ご指導の程よろしくお願い申し上げます。

さて、農畜水産分野に影響の大きい多国間貿易交渉については、既に発効したTPP、日欧EPA、日米FTAに加え、本年1月から発効した日英EPA、さらに中国・韓国との初協定も含めて合意したRCEPなど大型協定の締結が相次いでいます。未だ交渉の全容が判然としない中、新型コロナ禍による業務用向け需要の落ち込みもあり、生産者様の先行き不安は払拭されていません。また、国内で26年ぶりに発生し一昨年末からワクチン接種が開始された豚熱（CSF）や昨年3年ぶりに発生し過去にない広がりを見せている高病原性鳥インフルエンザ（HPAI）など、野生動物を介して家畜に伝搬する越境性感染症の脅威も一層募っています。

一方、伴侶動物分野は、犬猫の長寿化もあって1世帯当たりペット関連支出額が年々増額していることに加えて、新型コロナ禍で巣ごもり生活の中、癒しを求めるとともに新たに犬猫を飼育する人も増えており、市場は縮小どころか成長拡大の様相を呈しています。また、2019年に制定された愛玩動物看護師法と改正動物愛護管理法に基づく犬猫へのマイクロチップ装着義務化がそれぞれ来年の2022年から施行予定など、動物病院様を取り巻く環境も大きな変革期を迎えています。

こうした情勢下、環境の変化に即応し皆様から必要とされる企業であり続けるため、3つの『新化』に挑戦して参ります。1つ目は、WEB発注情報システム「MPプラス」の更なる導入、2つ目は、動物用医薬品卸売業界では初の「PMS（使用成績調査）」支援業務の拡充、3つ目は、これも業界初の独自ブランド戦略による事業拡大です。自社企画製品である犬難治性アトピー性皮膚炎治療薬のアトモアチュアブル、犬慢性心不全等治療薬のワンハート錠、犬猫スキンケアのデルモセント製品、ジェルタイプサプリメントのマイビュー製品等を順次専売品として発売させていただき、少しでも治療のお役に立つよう取り組んで参ります。

組織機構も適宜見直し、伴侶動物最大市場の関東圏に物流センターを設置して営業体制と物流体制を夫々強化するとともに、グループ各社とのシナジー効果も活用して、名実ともに全国のカバーを目指しております。さらに、One Healthの取組み向上や越境性感染症の対策強化に向けて、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、有益な情報の速やかな発信に努め、お得意様を全面的に支援したいと意を新たにしております。

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。

慢性皮膚疾患に対して シクロスポリンをどのように使用するのか？

東京農工大学 名誉教授
岩崎 利郎

犬猫の慢性の炎症性皮膚疾患は日常頻繁に遭遇する疾患で、その治療には免疫抑制作用を有する薬剤を長期に用いることがしばしばあります。また、減感作療法など免疫抑制を伴わない治療でも、治療開始時から減感作療法の効果が認められるまでは何らかの免疫抑制作用を有する薬剤を用いることが必要な場合が多いようです。私どもが日常用いる、免疫を抑制すると考えられる薬剤の代表的なものはコルチコステロイド、特にプレドニゾロンです。プレドニゾロンは非常に優れた薬剤で、免疫抑制作用と炎症抑制作用を併せ持ち、炎症性皮膚疾患の初期治療としては欠かせないものとなっています。しかし、投与期間が長期にわたるあるいは大量の投与により、高頻度で様々な、ときに重篤な副作用が出現することはよく知られています。それでは最初に述べた慢性の炎症性皮膚疾患の長期治療はどのようにすればよいのかを、21世紀当初から世界的に使用されているシクロスポリンの使い方を中心として述べたいと思います。

そして最後にシクロスポリンのチュアブルタイプを用いた皮膚疾患の使用例についてお示ししたいと存じます。

1. プレドニゾロン以外で炎症性皮膚疾患の治療によく用いられる薬剤

炎症性皮膚疾患、特に犬のアトピー性皮膚炎に製造が承認されている薬剤としてはシクロスポリン、オクラシチニブ、ロキベトマブ（イヌ IL-31 モノクローナル抗体）、組み替えイヌインターフェロン γ 、Derf 2 抗原（減感作治療用）などがあります。そのほかの免疫抑制が必要とされる疾患に用いられるヒト用の薬剤としてはシクロフォスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、レフルノミド、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、そしてヒト用のシクロスポリンがあります。この中からやはり動物用として承認されている薬剤を用いるのがもっとも一般的ですので、これらについて話を進めていきたいと思います。アザチオプリンは犬の免疫抑制療法剤としてプレドニゾロンの次に推奨されることもあるようですが、日本で動物薬として製造承認されているものはないため、動物用のシクロスポリンについて主に述べることにします。

2. シクロスポリンをどのように用いるのがよいのでしょうか？

前述したようにプレドニゾロンの抗炎症効果、ならびに免疫抑制作用はとても優れておりますが、残念ながら高用量および/あるいは長期にわたる投与は、重大で不可逆的な副作用を伴うことがしばしばあります。そこで炎症性皮膚疾患あるいは免疫介在性皮膚疾患では最初にプレドニゾロンを投与し、ある程度症状が緩和したところで上記の薬剤、特に動物での長期にわたる有効性、安全性がもっとも知られているシクロスポリンを併用した後、プレドニゾロンの減量あるいは中止を図るのが良いと思われます。もちろん最初からシクロスポリンを投与してもよいのですが、もし効果が十分でないときにはもう一度最初からプレドニゾロンを投与し、そ

の後シクロスポリンに切り替えても良いでしょう。

3. シクロスポリンの剤型にはどのようなものがあるのでしょうか？

日本で製造承認されている動物用のシクロスポリン製剤にはマイクロエマルジョン化されたカプセル剤である、アトピカ[®] (Elanco)、シクロキヤップ[®] (Zenoaq)、シクロスポリン動物用「あすか」[®] (あすかアニマルヘルス)、同じくチュアブル製剤として販売されているアトモアチュアブル[®] (MPアグロ)があり、猫用としてアトピカ内用液[®] (Elanco)があります。また、ヒト用のシクロスポリンとしてはマイクロエマルジョン化がされていないサンデュミン内用液 10%[®]、点滴静注用 250mg[®] (ノバルティス)、マイクロエマルジョン化されたネオーラル[®] (ノバルティス)カプセルほか後発医薬品群、細粒としてシクロスポリン細粒 17%[®] (マイラン製薬、ファイザー)などがありそれぞれの症例により剤型の使い分けが可能です。

4. シクロスポリンの安全性はどうでしょうか？

長期にわたる薬物治療が必要な疾患では、投与薬物の効果もさることながら高い安全性および副作用の詳細についてよく知られていなければなりません。前掲したプレドニゾン以外の薬剤のうちシクロスポリンの歴史は比較的長く、発売されてから 15 年以上になりますが、安全性については副作用の症状、および長期にわたる研究が発表されています。われわれ臨床獣医師が気に留めておくことは、シクロスポリンの副作用のほとんどが消化器系の問題であるということです。多くの報告では犬に投与した場合約 30%の犬で投与開始から短期間に、軽度の嘔吐、軟便、下痢が認められます。しかしほとんどの症例ではこれらの症状は軽度であり、しかも症状が 2 週間以上継続することはまれです。従って、飼い主には予め消化器系の副作用が発現する可能性があることと、その症状は長く続かないことを説明し、少なくとも 1 ヶ月は服用することを話しておきます。このことにより飼い主が、投薬を短期で諦めることを防ぐことができます。もし症状が軽度でなければ制吐剤などの対症療法を行います。

シクロスポリンの投与で消化器症状以外の副作用、たとえば歯肉の過形成、多毛症などが稀にみられますが、多くは中止することにより回復します。また、ヒトでよく知られている腎機能への影響は、ヒトの臓器移植に伴う免疫抑制に用いる用量に比べて犬のアトピー性皮膚炎に用いる用量がかなり低いため、あまり報告されてはいません。

シクロスポリンは肝臓の CYP3A という薬物代謝酵素で代謝されますが、同時にこの酵素の働きを阻害するために、同じ酵素で代謝される薬物の血中濃度を高めます。また、他の薬物が同様にシクロスポリンの代謝を阻害し、シクロスポリンの血中濃度を高めることがあります。もちろん個体によってその阻害の程度に差があるので、どの程度の阻害効果があるのかの評価は難しいと考えられます。シクロスポリンの薬剤価格は相対的に高価であるためにこの副作用を逆手にとってシクロスポリンの投与量が少なくできないかとの議論があります。たとえばイトラコナゾールを投与するとシクロスポリンが減量できるといった議論です。しかし、前述したように薬物の併用でどの程度の血中濃度の変化があるのかを予測するのは簡単ではないので、もしそのようにされる場合には血中濃度が上昇しすぎないように注意を払う必要があるでしょう。

5. 皮膚ではどのような疾患にシクロスポリンが用いられるのでしょうか？

1) 犬のアトピー性皮膚炎

犬のアトピー性皮膚炎は代表的な若年発症性の慢性痒痒性皮膚疾患であり、その発症頻度は高く、私たち臨床獣医師が頻繁に遭遇する疾患です。主な症状は強い痒みであり、それに伴って搔破と舐める行為により皮膚の発赤、脱毛、皮膚の肥厚 (苔癬化)、それに加えて皮膚表面の損傷による皮膚のバリア機能が低下し、さらな

る炎症が起きます（写真1）。犬のアトピー性皮膚炎の原因はおそらく単独ではなく、抗原に対する過剰なIgEの産生やサイトカインのアンバランスなど免疫機能の異常、皮膚バリア機能の異常、ハウスダストマイト（HDM）抗原の存在をはじめとする環境、神経線維（C線維）の表皮側への伸長などであり、また症状の悪化要因として季節、植物、真菌などの環境、食材なども症状の程度と関連すると考えられています。このように犬のアトピー性皮膚炎は単一の原因とその結果ではなく、様々な要因が絡み合っているいわば“Syndrome”と考えるのが妥当です。

犬のアトピー性皮膚炎の診断は痒みの強い皮膚疾患を除外することにより臨床的に行います。犬のアトピー性皮膚炎を診断する検査は現在ありません。発症が若齢であること、頭部、前後肢端、鼠蹊部、腋窩部に症状があること、ノミ、疥癬、毛包虫が寄生していないことから「臨床的に」診断します。もちろん細菌性膿皮症やマラセチア増殖を併発していることはしばしばであり、これらを治療してから診断をしてもよいでしょう。また、痒みのある稀な疾患は最初は考慮する必要はなく、治療が奏功しないときに生検を含めた再検査を行います。

犬のアトピー性皮膚炎を治療するには多方面からのアプローチが必要になり、その中には免疫を抑制する薬を長期にわたって内服させることが含まれます。具体的には、皮膚に赤みが強い、すなわち炎症が強い場合には、最初に処方するのはプレドニゾロン（0.5mg/kg~1mg/kg/日）であり、炎症が軽減すればシクロスポリン、オクラシチニブ、減感作療法、 γ -インターフェロン、ロキベトマブなどを併用することからはじまり、1週間ごとにプレドニゾロンを2日に1回、半量を2日に1回、週に2回、週に1回としてできる限り減量、あるいは離脱します。併用する薬剤のみで再燃がなければ、そのまま長期にわたり継続します。コルチコステロイドは内服するだけでなくスプレーという形で外用することも可能で、症状が消失している時に週に2回スプレーするとアトピー性皮膚炎の再燃を「遅らせる」ことができるという報告もあります。

シクロスポリンだけで治療するときは5mg/kg/日を投与しますが、効果が発現するには少なくとも2週間程度が必要で、もし5mg/kg/日で4週間投与し、臨床的な効果が見られない時には「この症例には有効ではない」と判断した方がよいと思われます。犬のアトピー性皮膚炎に限っていえば、シクロスポリンの血中濃度（トラフ値）を測定する必要はないということがわかっています。

また、犬のアトピー性皮膚炎では舐める、引っ掻くということから表皮の角質が傷害を受け、多くの場合皮膚のバリア機能が低下しています。バリア機能が低下すると皮膚が乾燥して痒みが増し、ブドウ球菌やマラセチアが過剰増殖しやすくなり、その結果としてさらに痒みが強くなるという悪い循環が起きます。バリア機能の低下に対してはシャンプーをはじめとする外用剤により、皮膚の汚れを取り、さらにセラミドなどを含有する保湿剤を使用することが、前述した薬剤の投与に加えて強く望まれます。いわばアトピー性皮膚炎を「内側からと外側から攻める」という治療が必要でしょう。

2) 落葉状天疱瘡

落葉状天疱瘡は犬の自己免疫性皮膚疾患の中でもっとも多い疾患です。症状は主に眼の周囲、鼻梁、耳介、体幹の周囲に発赤を伴う比較的大型の膿疱と続発するびらん、その結果としての痂皮形成（写真2）



写真1 犬のアトピー性皮膚炎の症状

犬の前頸部、前胸部、両腋窩にかけて紅斑、脱毛、苔癬化、色素沈着が認められます。

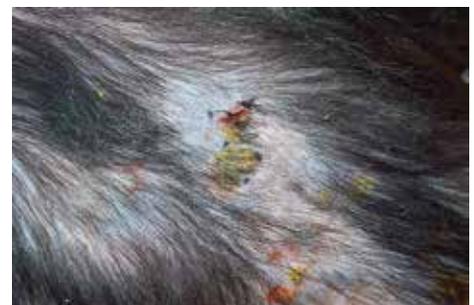


写真2 犬の落葉状天疱瘡

中央に黄色味がかかった半ば痂皮化した大型の膿疱が見られます。その上部には膿疱を一部生検した後がみられます。落葉状天疱瘡の病理組織学的診断を目的とした生検は、このような大型の膿疱を採取するのがもっともよいとされています。もし膿疱が既に潰れているときには痂皮を剥がさずに、痂皮の部位を採材する、あるいは周囲に紅斑を伴った小型の膿疱でもよいでしょう。

です。足底の症状は痂皮形成が多いようです。また、猫では足の爪に異常がみられることが多いです。診断は細胞診と生検、病理組織学検査を行うと難しくはありません(写真3)。落葉状天疱瘡は表皮細胞間のデスモソーム蛋白に対する自己抗体を有するので、自己抗体の産生を抑え、かつ局所での炎症も抑える治療が必要です。自然治癒はなかなか望めないで自己免疫性皮膚疾患に必要な量の免疫抑制が必要です。最初はプレドニゾロンを2mg/kg/日以上で始め、およそ2週間ごとに症状をチェックし、症状が改善すればプレドニゾロンの用量を調整します。この用量で十分な改善がみられないときはプレドニゾロンを増量します。

プレドニゾロンは長期に継続して投与するのはリスクが高いため他の薬剤を併用してプレドニゾロンを減量することが望まれます。併用する薬剤としてもっとも身近で、報告が多いのはシクロスポリンであり、5mg/kgで少なくとも2週間投与した後、症状に変化がないあるいは改善していればプレドニゾロンを減量いたします。プレドニゾロンは2日に1回投与にし、その後半量にします。できればプレドニゾロンを離脱しシクロスポリンのみの投与になれば、長期にわたるよりリスクの低い治療となります。最初からシクロスポリンを投与して寛解したとされる報告もありますので、もし症状が軽度であればそのようにしてもよいでしょう。

免疫を抑制する治療法だけではなく、落葉状天疱瘡は紫外線に暴露されると悪化することが知られていますので、なるべく日中の散歩はやめる、室内でもカーテンで日差しを遮るなどが必要です。

3) 結節性脂肪織炎

感染性ではない、いわゆる無菌性の結節性脂肪織炎は日本ではミニチュアダックスフントに多く報告されており、主に体幹部に漿液あるいは膿を排出する瘻管、波動のある/ない皮膚の膨隆などが見られます。多くの場合複数の病変が観察されますが、必ずしも手術後の縫合部位とは関連していないようです。膿の細胞診では細菌は認められず、変性の少ない好中球、細胞質に泡沫を有するマクロファージなどが主な所見として観察されます。膿の細菌培養と同定、生検と病理組織学的診断が治療を始めるうえで必要でしょう。この疾患の主な病変の場は皮下脂肪織であるために、生検を行う時には生検用トレパンではなくメスを用いるのが望ましいです。

結節性脂肪織炎の治療は、最初に2mg/kg 1日1回のプレドニゾロンを投与し、症状が改善するとともにプレドニゾロンを減量し、可能でしたらプレドニゾロンを中止するのがよいでしょう。もしプレドニゾロンを中止して再発したときは、再びプレドニゾロンを2mg/kgに戻し、同時にシクロスポリン5mg/kg 1日1回を併用します。症状が改善すればプレドニゾロンを再び可能な限り減量します。プレドニゾロンが中止できて、シクロスポリンのみで悪化しなければ長期間のコントロールが可能です。

4) 多形紅斑/Steven-Johnson syndrome

多形紅斑は免疫介在性の皮膚疾患で、薬物、ウイルス感染、悪性腫瘍の副次的な反応として見られることがあります。原因不明のことも多く見られます。多形紅斑/Steven-Johnson syndromeでは、表皮全層にわたるケラチノサイトのアポトーシスが起きるために表皮が障害されます。その結果として遠心性に拡大する辺縁の痂皮を伴うびらんが、主に体幹、粘膜、粘膜皮膚境界部などに認められます。診断は薬歴、皮膚の症状に基づき、特に生検と病理組織学検査により確定します。皮膚の細胞診からは確定診断につながる十分な情報がえられないことが多いでしょう。

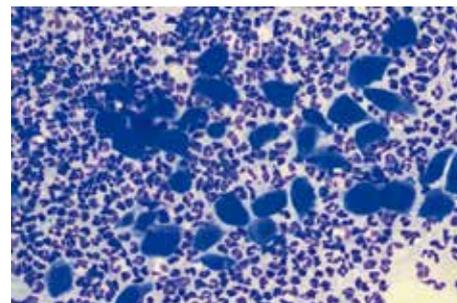


写真3 落葉状天疱瘡細胞診

細胞診は膿疱から細針吸引するか膿疱を潰して膿を採取し、染色して鏡検します。落葉状天疱瘡は膿皮症と臨床的に類似することがありますが、落葉状天疱瘡の細胞診では細菌は認められず、「棘融解細胞」と呼ばれる孤立化した上皮細胞、ならびに変性のほとんどない多数の好中球(好酸球のこともあります)を認めることが特徴です。これらの所見が見られたら生検を行って病理組織学的に診断をいたします。

多形紅斑の治療には確かなものがないのですが、プレドニゾロン、シクロスポリンの単独あるいは併用を試みます。症状が改善しないときは歯の疾患、食事など他の原因を変更あるいは治療すれば有効との報告もありますが定かではありません。さらに免疫グロブリンの点滴投与なども試みられているようです。もちろん抗生物質など薬剤が原因として疑われるときは薬剤をすべて中止いたしますが、原因薬物が明らかになって完治することはあまり望めないかもしれません。

6. シクロスポリンの服薬コンプライアンス

シクロスポリンを処方するに当たって先に飼い主に説明しなければならないことが3点あります。

1番目は消化器系の副作用が発現する可能性が高いということです。どのような種類と程度の副作用が発現し、それはいつ頃始まりいつ頃終わるのかを説明しておかないと、飼い主が副作用に驚き、服薬を中止する可能性があります。

2番目は効き目が見えるのが早くないということです。プレドニゾロンやオクラシチニブに比べて、飼い主の目に見える症状の改善時期が遅いので、飼い主が無効であると判断し、服薬を中止することもあるため、予め予想される効果の発現時期と、シクロスポリンがその患者に「無効」と判断される投薬期間を、投与開始前に明確に伝える必要があります。私は4週間としています。

3番目に、動物用のシクロスポリンの多くは基剤が油性のカプセル剤であるため、動物によってはカプセルの大きさから服薬が難しい場合があります。また、初期に服薬が可能であっても、多くの場合期間が長期化するもので、途中から難しくなることも珍しくはありません。このような場合にはカプセル剤以外のものを試してみましょう。たとえば動物用医薬品として承認されているチュアブルタイプのアトモアチュアブル[®]（MPアグロ）を試してみるのがよいでしょう。また、ヒト用の医薬品ではありますが、細粒タイプのものも試す価値はあると思います。

まとめ

シクロスポリンは5~10mg/kg/日の開始用量で抗炎症作用、皮膚疾患に対する免疫抑制作用を発揮し、炎症性皮膚疾患に有効ですが、プレドニゾロンと比べて安全性に優れているため長期の投与が必要な時にはきわめて有用です。主な投薬対象疾患は犬のアトピー性皮膚炎、落葉状天疱瘡などの自己免疫性疾患の長期管理、結節性脂肪織炎、多形紅斑などの免疫介在性疾患の長期管理に優れます。副作用には投与初期における軽度の消化器系問題がありますが、多くの症例では2週間程度の時間とともに解決します。飼い主による長期の投薬には困難な時もしばしばありますが、それにはカプセル、チュアブル、液体、細粒を使い分けることで解決が期待できます。

症例報告：チュアブルタイプのシクロスポリンでプレドニゾロンを減量した犬の免疫介在性皮膚疾患

▶ 現病歴

症例は16歳、去勢オスのミニチュアダックスフントで初診時は食欲不振、結膜炎などがありCRPが測定範囲を超えていました。

▶ 初診時の診断前の治療

プレドニゾロン1mg/kgを3日間皮下投与し、4日後に内服に切り替え0.7mg/kgとしました。同時にオルビフロキサシン4mg/kg、ウルソ7mg/kgを1日1回併用しました。

▶初診1週間後

1週間後にCRPが正常範囲内になりましたが肝酵素が上昇したため、プレドニゾロンを0.7mg/kg、2日に1回に減量しました。

▶初診2週間後

プレドニゾロンを2日に1回に減量した1週間後に耳介、眼瞼、下顎に膿疱が多発したため(写真4a・4b)、耳介膿疱のバイオペシーを実施しました。その後食欲が低下し、CRPは再び上昇しました。



写真4a 9月11日右耳



写真4b 9月11日左耳+頬

▶生検・病理組織学検査の結果と診断

病変の病理組織学検査の結果では、無菌性肉芽腫/化膿性肉芽腫症候群(SGPS)の可能性が高いと組織診断されました。

病理組織学検査の結果からプレドニゾロンを0.7mg/kg 日1回に戻したところ、1週間で、CRPは正常値に復しました。



写真5a 11月7日右耳+頬



写真5b 11月7日左耳+頬

▶診断3週間後

診断3週間後からはプレドニゾロンを減量するために、アトモアチュアブル7mg/kgを併用しました。



写真6a 12月5日右頬+耳



写真6b 12月5日左耳+頬

▶アトモアチュアブル併用後の経過

併用2週間後にプレドニゾロンを0.7mg/kg、2日に1回へ減量することが可能でした。経過が良好であったため併用開始4週間後にはプレドニゾロン0.7mg/kgを3日に1回に減量することができました(写真5a・5b)。

さらにアトモアチュアブル併用開始6週間後にはアトモアチュアブルを2日に1回へ減量いたしました。

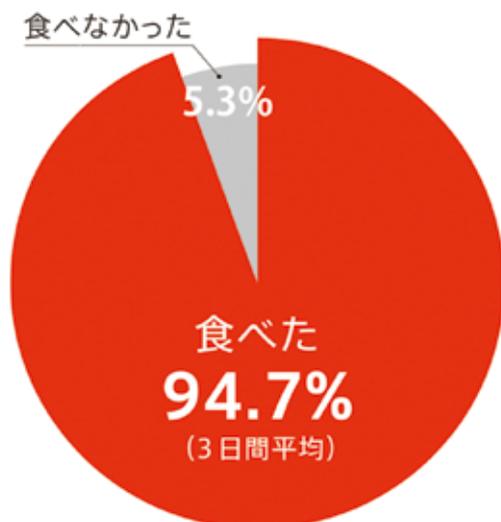
併用開始8週間目にはプレドニゾロンを0.35mg/kg、3日に1回に減量し、アトモアチュアブルを2日に1回投与し、現在に至っています(写真6a・6b)。CRP、皮膚症状とも安定し、元気食欲なども通常近くに戻っています。また飼い主によるとアトモアチュアブルの投与は容易で、服薬コンプライアンスにも問題はないということです。

症例提供：ツルノ動物病院(長崎県佐世保市)

コメント：本症例は免疫介在性皮膚疾患で炎症が強く、プレドニゾロンを投与した方がよい状況にありましたが、プレドニゾロンは長期継続を行うと副作用のリスクが高まるためにシクロスポリンを併用してプレドニゾロンを減量することができました。ステロイドを減量し、できれば離脱を試みるのも良いと思います。もしステロイドの離脱で再発するようでしたら、もう一度最初の用量から開始し、ステロイドの最小用量を探すことになるでしょう。ステロイドの減量とシクロスポリンの継続投与のためにもチュアブルタイプは有用であると思います。

アトモアチュアブル嗜好性調査

初日は **100%** ⇒ 3日目は **92%**
 平均 **9秒以内** に食べました!



日数	1日目	2日目	3日目
自発摂食	100%	92%	92%
食べるまでの平均秒数	20秒	9秒	9秒

3日間の嗜好性試験 (n=25) で自発摂食した犬の平均数

こんなに嗜好性が良いなら、続けられそうだね♪



アトモアチュアブル 〈嗜好性調査の概要〉

- 嗜好性試験調査頭数
犬25頭 (犬種11種)
- 年齢
1歳3ヶ月～15歳
- 体重
2.6～24kg
- 試験方法
 - 1) 食餌から2時間以上あけてアトモアチュアブルを空腹時に投与
 - 2) 連続3日間投与
- 調査項目
 - 1) 自発摂食率
 - 2) 食べるまでの秒数

症例No.	年齢	性別	体重 (kg)	犬種
①	10歳	♂	2.9	チワワ
②	4歳	♂	7.0	ウェスト・ハイランド・ホワイト・テリア
③	6歳	♀	4.1	トイ・プードル
④	2歳	♂	11.5	フレンチブルドック
⑤	13歳2ヶ月	♂	8.9	フレンチブルドック
⑥	13歳2ヶ月	♂	6.6	ミニチュア・ダックスフンド
⑦	11歳7ヶ月	♀	2.6	ミニチュア・ピンシャー
⑧	11歳	♀	4.6	柴犬
⑨	6歳	♂	4.5	トイ・プードル
⑩	8歳	♀	4.9	チワワ
⑪	8歳	♀	24.0	MIX
⑫	15歳	♀	4.8	ミニチュア・ダックスフンド
⑬	8歳	♀	5.8	柴犬
⑭	6歳11ヶ月	♂	3.2	チワワ
⑮	12歳	♀	10.0	柴犬
⑯	13歳8ヶ月	♀	11.5	フレンチブルドック
⑰	7歳11ヶ月	♂	5.1	ミニチュア・ダックスフンド
⑱	14歳	♀	8.0	MIX
⑲	6歳	♂	9.3	キャバリア
⑳	14歳	♀	7.6	柴犬
㉑	4歳	♀	3.0	MIX
㉒	1歳3ヶ月	♂	7.3	シーズー
㉓	4歳	♀	6.4	アメリカン・コッカー・スパニエル
㉔	6歳9ヶ月	♂	10.7	フレンチブルドック
㉕	12歳7ヶ月	♀	6.5	ミニチュアダックスフンド

嗜好性試験調査にご協力頂いた動物病院様

- | | | |
|------------------|-------------------|--------------------|
| ① 麻布十番犬猫クリニック 様 | ⑤ 千里ニュータウン動物病院 様 | ⑨ VET Derm Tokyo 様 |
| ② かどやアニマルホスピタル 様 | ⑥ 南大阪動物医療センター 様 | ⑩ 菟添動物病院 様 |
| ③ クッキー動物病院 様 | ⑦ ひまわり動物病院 様 | ⑪ 吉田動物病院 様 |
| ④ 泉南動物病院 様 | ⑧ ファーブル動物医療センター 様 | (五十音順) |

オーナー様からの声

投薬が楽しい!



トイプードル
(6歳)

薬と思えない程、食いつきが良く毎日与える事が楽しみの様
でした。手探りでも与える事が出来たのも、ありがたかったです。

簡単に投薬できる!

好き嫌いが激しい犬なのですが、全部普通に
食べました。良かったです



ウェストハイランド
ホワイトテリア
(4歳)

抜群の嗜好性!



フレンチブルドッグ
(2歳)

嫌がることなく、むしろ食いつきが良かったので匂いも良く、
おやつ感覚で食べてくれたので良かったです。
いつもはごはん(コジロ)でも薬で引けました...

先生の声

投薬コンプライアンス遵守!



カプセル剤では、投薬のコンプライアンス不良があったので、
チュアブル剤ではそのような不安もなくなるようで良いと思う。

〈南大阪動物医療センター 様〉

高齢犬でも投薬が楽!

嗜好性がとてもよい、与えるとすぐに自ら食べた。
高齢犬のため、ドライフードを食べるのも苦勞する時があるので
とても助かった。

〈かどやアニマルホスピタル 様〉

チュアブルタイプへの期待!



袋を開けるなり反応し、
新しいシクロスポリンのチュアブルタイプに期待できそうです。

〈ファーブル動物医療センター 様〉

※ アトモアチュアブルの処方にあたっては、必ず添付文書をご確認ください。



東京農工大名誉教授
岩崎 利郎 先生

投薬の容易さは治療の成功に結びつく

投薬の容易さというのは、薬剤のコンプライアンスを
向上させる上でとても重要です。

特にシクロスポリンのような慢性疾患に投与する薬剤は
長期間に亘るため、実際に投薬するオーナー様の負担を
少しでも減らすことは、治療の成功へと結びつくと思います。

岩崎先生の
コメントと
嗜好性動画



犬の肝線維化診断における シアウェーブ・エラストグラフィの有用性

酪農学園大学 獣医学群 獣医学類
*2021年3月まで北海道大学 大学院獣医学研究院 附属動物病院

田村 昌大

はじめに

超音波エラストグラフィは組織の硬さを測定できる新技術です。特に、シアウェーブ・エラストグラフィは医学領域で肝線維化診断に非常に高い有用性が示され、すでに広く臨床現場で使用されています。そして我々は、シアウェーブ・エラストグラフィが獣医療においても肝線維化診断に非常に高い有用性を示すことを世界に先駆け明らかにしました。本稿では、シアウェーブ・エラストグラフィの犬への応用について解説させていただきます。

びまん性肝疾患と肝線維化

慢性肝炎をはじめとする犬のびまん性肝疾患は、肝線維化の原因として比較的良好よく遭遇する疾患です。持続的な炎症は肝線維化を引き起こし、終末像である肝硬変へ進行する過程で、門脈圧亢進症や重度の肝機能障害を引き起こします。肝線維化の程度は予後不良因子であることが示されていますが [1]、従来の血清学的検査や腹部超音波検査は、肝線維化を評価することは出来ません。生検による病理組織学的検査のみが、肝線維化の程度を診断できます。また治療経過の観察には、その時々肝線維化の把握が最善ですが、頻回の肝生検は侵襲的かつ合併症リスクのため臨床の現場で繰り返し行う事は現実的ではありません。この現状を打破し、犬の肝線維化を予測する新たな非侵襲的診断法として、我々は肝硬度を評価できるシアウェーブ・エラストグラフィに着目しました。

超音波エラストグラフィ

現在超音波エラストグラフィは、Strain Imaging (ストレイン・イメージング) と Shear Wave Imaging (シアウェーブ・イメージング) の2つに大別されています [2]。Strain Imaging は最初に開発された手法であり、用手的圧迫あるいは生体組織の拍動 (心臓など) で生じた組織内部のひずみを捉え画像化します (図1)。本手法の特徴は、表示されている関心領域 (Region of Interest: ROI) 中のひずみの違いを相対的に表示し、「腫瘍部と周囲組織」といった相対比較に主に使用されています。現在でも、医学領域では乳腺領域を中心に広く使用されています。獣医療における Strain Imaging は、腫瘍のリンパ節転移

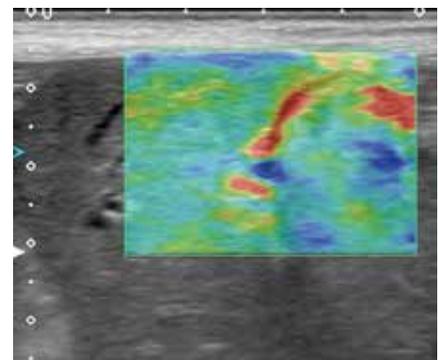


図1 Strain Imagingの例

左側は硬さを表すカラーマップで右側は通常のB-mode画像です。赤色が柔らかく青色が硬いことを示しています。

の評価 [3-5] や皮下脂肪腫と悪性の皮下腫瘍の鑑別 [6] に対する有用性などが報告されています。しかし Strain Imaging は、絶対的物理量の計測が出来ないことが非常に大きな制約となっています。組織の硬さを定量的に評価することが出来ないため、患者間あるいは組織間で直接比較することが困難となります。

一方で、Shear Wave Imaging は、組織内部に生じる剪断波 Shear Wave と呼ばれる横波の伝播速度を計測し、組織の硬さを定量的に評価できる比較的新しい技術です。Shear Wave Imaging は剪断波の生成方法として、機械的振動を用いる Transient Elastography と音響放射圧を用いる Shear Wave Elastography (シアウェーブ・エラストグラフィ) の2つに大別されます。Transient Elastography は、Strain Elastography の定量化できない欠点を補うために開発された最初の Shear Wave Imaging であり、2000 年前半にフランスの EchosensTM 社が Fibro Scan (フィブロ・スキャン) として開発しました。Fibro Scan は、一次元超音波探触子と一体化した加振器により発生させた組織中の剪断波速度を測定し定量化します。しかし、Fibro Scan は測定時に B モード断層画像で測定箇所を同時に確認することができず、さらに測定機器を新たに購入する必要があり高いハードルとなっています。さらに腹水存在下では測定できないことも大きな制限となります。特に、獣医療への応用を考える場合、非鎮静下での測定を考慮すると B モード断層画像を表示できない点は大きな制限となると考えられます。実際筆者が知る限り、Transient Elastography を使用し肝硬度を測定した研究は 2012 年の慢性肝炎モデル犬に対する 1 報のみです [7]。

一方で、Shear Wave Elastography はエラストグラフィで最も新しい技術です。Shear Wave Elastography は、最近のハイエンド超音波診断装置に標準搭載されています。Shear Wave Elastography は B-mode 法により測定部位を観察しながら測定することができます。超音波プローブから約 300 μ s の持続時間の収束超音波パルス (Push Pulse) による音響放射圧 (Acoustic Radiation Force Impulse: ARFI) が組織に向かって放射されると、組織は剪断ひずみが生じ横波の剪断波として伝播します。この V_s 値と呼ばれる剪断波伝播速度 (Shear Wave Velocity) は、物理学的な公式 $E = 3 \rho V_s^2$ (E は硬さ (KPa)、 ρ は定数、 V_s は速度 (m/s)) により、組織の硬さを評価できます。さらに最近の超音波診断装置には、測定の信頼性を高める機能が搭載されています。例えば Canon Medical Systems 社製の超音波診断装置では、[図 2](#) のように V_s 値のカラーマップ (左) と共に剪断波の到達時間を等高線で表示 (右) し、剪断波の伝播状態を確認しながら ROI を置くことができます。この信頼性を評価する機能は、呼吸や体動の制御が必要な小動物において非常に重要な機能となります。

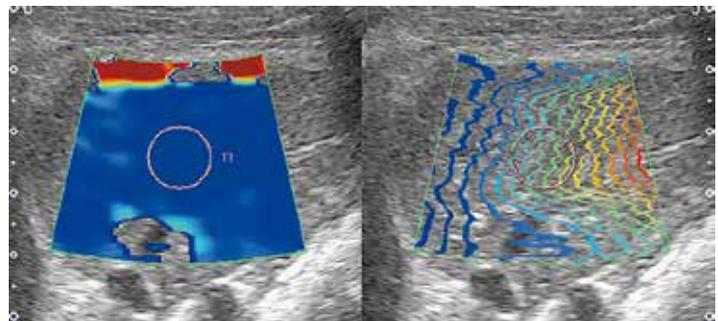


図 2 Canon Medical Systems社のShear Wave Elastography測定画像
左は硬さを表す V_s 値のカラーマップ、右は信頼性を評価するための到達時間等高線表示になります。カラーマップはStrain Imagingとは反対に、青色が柔らかく赤色が硬いことを示しています。また右側の到達時間等高線表示では、等高線が平行の場所は信頼性が高く、乱れている場所は信頼性が低いことを示しています。血管領域では等高線が乱れ、カラーマップでも色が欠損しているのが確認できます。この等高線が乱れている場所を避けてROIを置くことで、測定の信頼性を担保し測定することができます。

犬における Shear Wave Elastography を用いた非侵襲的な肝線維化診断の有用性 [8]

医学領域において、Shear Wave Elastography による伝播速度 (Shear wave velocity: V_s 値) は肝線維化グレードと良好に相関することが多くの論文で示されており、既に広く臨床応用されています。一方で、これまで獣医療における Shear Wave Elastography の臨床応用は報告されておりません。そこで、我々はまず健常犬で V_s 値が測定できるか検討を行い、参考値を算出すると共に高い再現性を明らかにしました [9]。その結果を基

に、続いて犬における Shear Wave Elastography の非侵襲的な肝線維化診断の可能性について検討を行いました。本研究では、肝胆疾患が疑われ肝生検を実施した 36 頭を前向きに組み入れました。全ての症例について肝生検の前に Canon Medical System 社の Shear Wave Elastography を使用し、Vs 値を測定しました。さらに、血清線維化マーカーとして以前有用性が報告されている血清ヒアルロン酸濃度を全ての症例について ELISA 法で測定しました。画像検査および手術所見で胆嚢破裂および閉塞性黄疸を認めた 8 頭を除外し、最終的に 28 頭が本研究に組み入れられました。すべての症例は、病理組織学的に 5 段階の肝線維化 (Fibrosis: F) ステージと、6 段階の炎症 (Necroinflammatory activity: A) グレードに分類されました。さらに対照群として健常なビーグル犬 8 頭 (健常群) を使用しました。そして臨床上有意な肝線維化である F2 を基準に、有意な肝線維化なし (F0-1 群) とあり ($\geq F2$ 群) の 2 群に分類し、さらに健常群を加えて 3 群で比較検討を行いました。炎症についても、炎症なし (A0 群) と炎症あり ($\geq A1$ 群) に分類して 3 群で比較しました。肝線維化ステージは、F0: 17 頭、F1: 5 頭、F2: 2 頭、F3: 1 頭、F4: 3 頭、炎症グレードは A0: 17 頭、A1: 6 頭、A2: 4 頭、A3: 1 頭、A4: 0 頭、A5: 0 頭でした。図 3 は、実際に Shear Wave Elastography で Vs 値を測定した症例になります。肝線維化ステージに対する Shear Wave Elastography の Vs 値は、健常群 (8 頭): 1.51 (1.44-1.66) m/s、F0-1 群 (22 頭): 1.56 (1.37-1.67) m/s、 $\geq F2$ 群 (6 頭): 2.04 (1.81-2.26) m/s であり、 $\geq F2$ 群の Vs 値は健常群および F0-1 群の Vs 値より有意に高値を示しました (それぞれ $P = 0.0067$ と $P < 0.001$) (図 4)。一方で、炎症グレードに対する Shear Wave Elastography の Vs 値は A0 群 (17 頭): 1.57 (1.37-2.26) m/s、 $\geq A1$ 群: 1.61 (1.45-2.24) m/s であり、健常群を含む 3 群間で有意差は認められませんでした (Kruskal-Wallis 検定: $P = 0.11$) (図 5)。また血清線維化マーカーである血清ヒアルロン酸濃度は、F0-1 群: 162 (117-211) ng/mL、

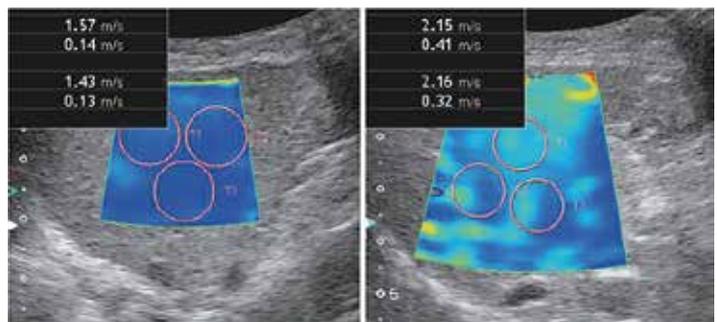


図 3 Shear Wave Elastography の測定画像

左は肝線維化がない症例、右は肝線維化がある症例の測定画像になります。肝線維化がない症例では、大部分が青色で肝臓が柔らかいことを示しています。一方で、肝線維化がある症例では黄緑から緑色が大部分を占めており、肝臓が硬くなっているのがわかります。

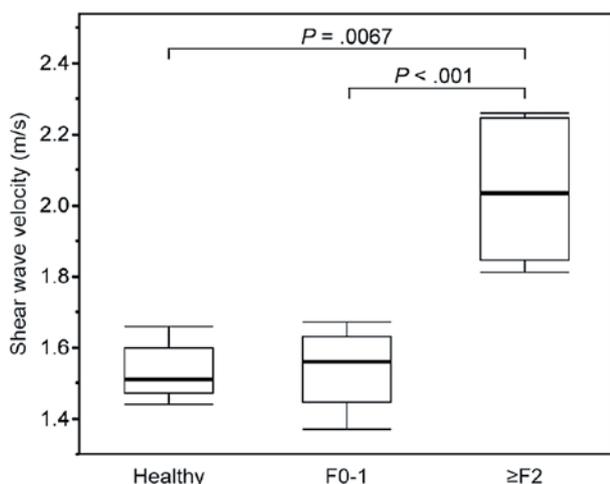


図 4 肝線維化ステージ間の比較

有意な肝線維化である $\geq F2$ 群の Vs 値 (Shear Wave Velocity) は、有意な肝線維化がない F0-1 群および健常群と比較し、有意に上昇していました。

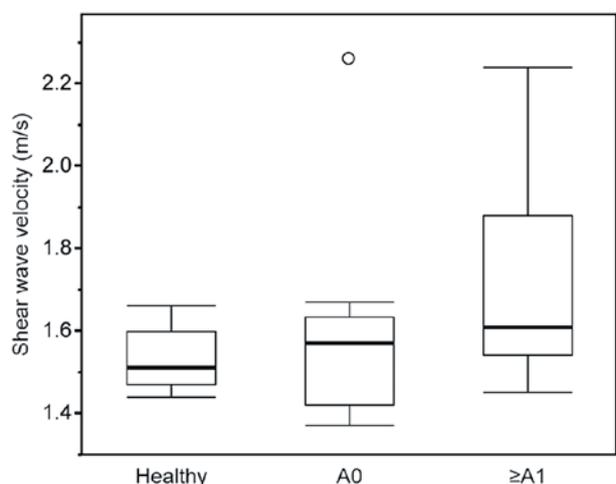


図 5 炎症グレード間の比較

健常群、炎症がない群 (A0)、炎症がある群 ($\geq A1$) の Vs 値 (Shear Wave Velocity) に統計学的な有意差は認められませんでした。

≥ F2群:192 (151-305) ng/mLであり、2群間で有意差は認められませんでした ($P = 0.11$)。本研究の結果より、Shear Wave ElastographyによるVs値は犬においても肝線維化を非侵襲的に評価できる手法であることが示されました。一方で、炎症によるVs値への影響は大きくないと考えられました。しかし本研究では、炎症が重度な高グレードの症例が少なかったため、炎症に関しては引き続き検討する予定です。また本研究では、血清線維化マーカーである血清ヒアルロン酸濃度の有用性は示されませんでした。

Vs値に影響を与える胆汁鬱滞 [10]

我々は、閉塞性黄疸の症例でVs値が大きく上昇する臨床経験から胆汁鬱滞とVs値の関連性について前向き研究を行いました。20頭の胆嚢疾患として外科治療が必要な症例を組み入れ、術前にVs値を測定しました。術前の検査で閉塞性黄疸ありと診断された群となしと診断された群に分けて、統計解析を行いました。さらに閉塞性黄疸を示した症例では、外科的に閉塞が解除された後10-12日後に再度Vs値を測定しました。また全ての症例において、外科的な胆嚢切除と共に肝生検を実施しました。閉塞性黄疸のある7頭のVs値は1.91 (1.81-2.54) m/s、閉塞性黄疸がない13頭のVs値は1.57 (1.37-1.64) m/sでした。2群間に病理組織学的な肝線維化ステージおよび炎症グレードに有意差は無いにもかかわらず、閉塞性黄疸のある群のVs値はなし群と比較し有意に高値を示しました ($P = 0.0004$)。一方閉塞解除10-12日後のVs値は、閉塞解除前と比較し全ての症例で減少し、1.63 (1.49-1.82) m/sでした。閉塞性黄疸はVs値に大きな影響を与えることが明らかになりました。Shear Wave Elastographyで肝線維化を評価する場合には、胆汁鬱滞を鑑別除外してから評価する必要があります。

最後に

シアウェーブ・エラストグラフィは、犬でも非侵襲的に肝線維化を評価するのに非常に有用な検査になります。特に、シアウェーブ・エラストグラフィは薬剤投与も無く、短時間で簡便に撮像できる手法です。本稿が、シアウェーブ・エラストグラフィの有用性を知らせていただく一端になり、さらなる臨床普及の一助となれば幸いです。

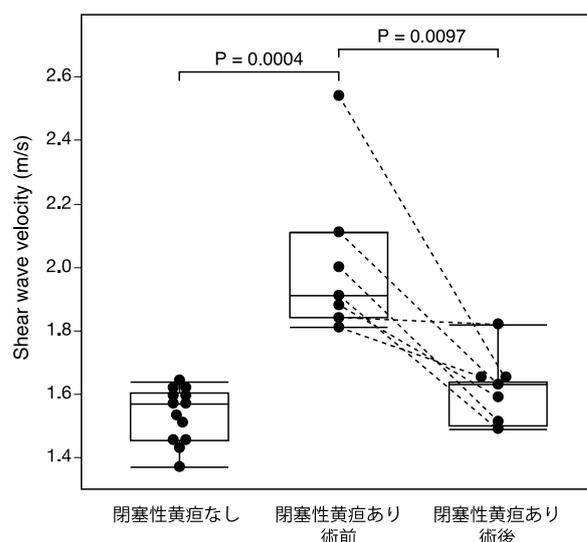


図6 閉塞性黄疸の有無での比較

閉塞性黄疸がある群のVs値は、なし群と比較し有意に高値でした。しかし、閉塞解除により早期にVs値が低下することが明らかになりました。

1. Webster CRL, Center SA, Cullen JM, et al. ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs. *J Vet Intern Med* 2019 ; 33 : 1173-1200.
2. Sigrist RM, Liaw J, Kaffas AE, et al. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics* 2017 ; 7 : 1303-1329.
3. Seiler GS, Griffith E. Comparisons between elastographic stiffness scores for benign versus malignant lymph nodes in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2018 ; 59 : 78-88.
4. Choi M, Yoon J, Choi M. Contrast-enhanced ultrasound sonography combined with strain elastography to evaluate mandibular lymph nodes in clinically healthy dogs and those with head and neck tumors. *Vet J* 2020 ; 257 : 105447.
5. Belotta A, Gomes MC, Rocha NS, et al. Sonography and sonoelastography in the detection of malignancy in superficial lymph nodes of dogs *J Vet Intern Med* 2019 ; 33 : 1403-1413.
6. Longo M, Bavcar S, Handel I, et al. Real-time elastosonography of lipomatous vs. malignant subcutaneous neoplasms in dogs : Preliminary results. *Vet Radiol Ultrasound* 2018 ; 59 : 198-202.
7. Rivero-Juárez A, Morgaz J, Camacho A et al. Liver Stiffness Using Transient Elastography is Applicable to Canines for Hepatic Disease Models. *PLoS One* 2012 ; 7 : e41557.
8. Tamura M, Ohta H, Shimbo G, et al. Usefulness of noninvasive shear wave elastography for the assessment of hepatic fibrosis in dogs with hepatic disease. *J Vet Intern Med* 2019 ; 33 : 2067-2074.
9. Tamura M, Ohta H, Nisa K, et al. Novel two-dimensional shear wave elastography for assessing liver and spleen stiffness in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2019 ; 80 : 378-384.
10. Tamura M, Ohta H, Osuga T, et al. Extrahepatic biliary obstruction can interfere with hepatic fibrosis prediction using two-dimensional shear wave elastography in dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. In press.

犬の会陰ヘルニアに対する手術

～日本大学動物病院外科における手術法の紹介～

日本大学 生物資源科学部 獣医学科
平島 達也・浅野 和之

1. はじめに

犬の会陰ヘルニアとは肛門隔壁を構成する筋肉群である肛門挙筋、尾骨筋が萎縮することによって肛門隔壁にヘルニア孔が形成されることで骨盤腔内および腹腔内の臓器が会陰部皮下に脱出することによって発生する疾患です。発症した95%以上は中高齢の雄であり、特に未去勢雄での発生が圧倒的に多く認められます。また、会陰ヘルニアの発症は去勢による予防効果が示されていることから³⁾、筋萎縮は精巣から産生されるホルモン⁴⁾や、前立腺肥大に伴うリラキシンの過剰産生¹⁰⁾による筋肉細胞の代謝異常や筋組織の線維化が原因として考えられています。日本における好発犬種はウエルシュコーギーペンブロークおよびミニチュアダックスフントであり、解剖学的特徴が病態発生に関与する可能性が唆されています。会陰ヘルニアは形成されたヘルニア孔の位置ごとに大きく4種類に分類することができます。最も一般的に認められるのは肛門挙筋と外肛門括約筋の間から形成される尾側会陰ヘルニアですが、尾骨筋と肛門挙筋の間から脱出する背側会陰ヘルニアが尾側会陰ヘルニアと併発する場合や、整復後に腹側など二次的に別の場所で発症する場合があります。ヘルニア内容物としては骨盤腔内の直腸、膀胱、脂肪組織、前立腺が多く認められます。また、症状は直腸内の便の停滞、貯留による排便障害や、尿道屈曲による排尿障害などで、症状の程度は無症状のものから重篤な経過をとるものまで様々です。重篤な状態に至る前に診断した後は早期に治療する必要があります。

2. 会陰ヘルニア整復術

治療方法は未去勢の犬の場合は去勢手術が必須であり、その後に外科的整復術による骨盤隔壁の再建手術が治療の第一選択とされています。骨盤隔壁再建手術は現在までに様々な方法が開発検討されており、その術式は大きく二つに分類されています。一つは内閉鎖筋、半腱様筋、総鞘膜などの自己組織を会陰部に転位させる方法でヘルニア孔を塞ぐ方法、もう一つは人工材料を利用した整復術でポリプロピレンメッシュやゴアテックスシート、テフロンチューブ、シリコンプレートなどが使用されます。

(1) 内閉鎖筋転位術

内閉鎖筋は坐骨から大腿骨の大転子に走る筋肉で、閉鎖孔を覆うように坐骨に付き、肛門隔壁の腹側に位置する筋肉です。本法は主に尾側会陰ヘルニアに用いられる方法で、内閉鎖筋を坐骨から骨膜ごと剥離し、背内側方向に転位させ、外肛門括約筋などに縫合することでヘルニア孔を塞ぎます¹¹⁾。術後に漿液や創傷部の感染、直腸脱、尿失禁などの合併症の発生率は20～46%^{1・2・12)}であり、再発率は0～33%と報告されています。

(2) 浅臀筋転位術

浅臀筋は臀筋の中でも最も表層に位置する筋肉で、ヘルニア孔に対して尾側に45度の位置に存在します。本法は再発率が36%、術後合併症が15~58%^{13・15)}と高いため、単独での使用は推奨されず、内閉鎖筋転位術と併用することで術後3年間追跡調査を行った報告では治癒率が89.74%と報告されています¹²⁾。

(3) 半腱様筋転位術

半腱様筋は坐骨結節から起始し、大腿部の尾側面から脛骨の内側近位に終止する筋肉です。特徴として独立した栄養血管を持ち、坐骨から脛骨近位まで長く大きいことが上げられます。そのため、形成されるヘルニア孔を十分整復することが可能で、転位後も血流を維持することができます。本法は罹患した会陰部と反体側の半腱様筋を転位し、縫合する方法で行います。利点としては外肛門括約筋または坐骨尿道筋と内閉鎖筋の間で形成される腹側会陰ヘルニアの治療にも活用できること、整復した後に再発した症例に対しても本法であれば実施可能である点が挙げられます。しかし、本法は他の方法と比較して術創が大きくなり、術後転位した筋肉の萎縮が懸念されます⁹⁾。筋肉の萎縮を防ぐには転位した筋肉の栄養血管である後臀動静脈を維持することが重要となります。また、近年報告された半腱様筋を背腹方向に二分して内側のみを転位する方法では、少数ではあるものの実施した14頭すべてで術後短期間の再発は認められなかったと報告されています⁸⁾。

(4) 小腸粘膜下組織を使用した整復術

小腸粘膜下組織による方法は同種移植による整復術であるため、異種移植や人工材料を用いた整復術と比較して合併症が少ないと予想されます。本法を実施した報告では手術後12カ月間において拒絶反応や自己免疫反応が認められませんでした⁵⁾。

(5) 大腿筋膜移植術

大腿筋膜は大腿部外側の表層に位置しているために少ない損傷で採取が可能で、関節疾患の治療などにも用いられています。また、自家移植が可能であることから、術後の拒絶反応も最小限にすることが可能です。少数ではあるものの、本法による整復術を実施した15症例では5~20カ月間以内の再発は認められず、合併症は一過性の跛行のみであったという報告があります¹⁾。

3. 日本大学動物病院外科における会陰ヘルニア整復術

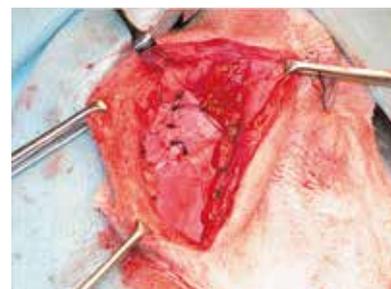
日本大学動物病院外科では田中茂男先生が考案された総鞘膜を用いた整復術が実施されてきました。上記の方法に改良を加えて現在は改良法を実施しています。さらに、本学では総鞘膜での整復が困難である場合にはポリプロピレンメッシュを用いた整復術を実施しています。

(1) 総鞘膜を用いた整復術

総鞘膜は精巣、精巣動静脈、精管を包む強靭な膜構造であり、鼠径輪を介してこれらの構造を包み込みます。本法を実施する場合は総鞘膜を温存する必要があるため、去勢手術は開放式での実施が必要となります(図a)。総鞘膜を会陰部腹側の鼠径輪から骨盤腔を通して、坐骨結節の直上、肛門の脇に発生するヘルニア孔まで転位する必要があるため、当初は会陰部に牽引した総鞘膜は一度会陰部の皮膚に仮止めし、体位変換をして伏臥位の状態にして整復術を実施していました。そして、固定しておいた総鞘膜は袋状であるため縦切開して、広げた総鞘膜を外肛門括約筋、仙結節靭帯、内閉鎖筋に縫合して整復していました(図b)。



図a 開放式去勢術。最初にまず去勢術を行います。総鞘膜を利用するために開放式で行います。



図b 総鞘膜を用いて会陰ヘルニアを整復したところ。有茎状に総鞘膜を転位することによって血流が保たれ、組織の強度を維持することができます。さらに、頭側に牽引する力も期待できます。

現在では、上記の方法に改良を加えた手術を実施しています。改良点としては整復術を仰臥位で行うことで、去勢を含めてすべての術式を仰臥位で実施することができ、体位変換をする必要がなくなりました。さらに、仰臥位で保定してトレンデレンブルグ位（頭部が低位で尾部が高位）にすることで腹部臓器が頭側に移動することにより、逸脱した臓器が頭側に移動して整復しやすくなります（図c）。

本法の最大の利点は自己生体材料を使用することから組織反応性が少ないことが挙げられます。また、採材しやすく、強固な膜組織であるために様々に賦形することができ、血流を温存できるために転位組織が生存しています（図d）。さらに体位変換の必要もなく、手術時間の軽減にも繋がります。本学では、本法を適用して90%以上の治癒率を誇っています。ただ、欠点としては去勢を実施している症例では本法は実施できません。

(2) ポリプロピレンを用いた方法

人工材料を用いた会陰ヘルニア整復術が実施されるようになり、なかでもポリプロピレンを材料とするものが多く適用されています。ポリプロピレンは他の人工材料と比較し、組織反応性が低くて組織適合性が高いことが報告されています⁷⁾。また、メッシュ状の構造は移植後の細胞増殖の足場となり、癒着による隔壁の強化に繋がります。そして、細孔は免疫細胞の浸潤を可能にし、一時的に感染が認められた場合でも免疫反応による防御が行われます⁶⁾。ヒトの医療では鼠径ヘルニアや腹壁ヘルニア、女性で問題となる骨盤臓器脱、腹圧性尿失禁などの治療に用いられます。手術方法も開腹から腹腔鏡を使用する方法など様々です。このように使用用途が多岐に渡ることから、様々な形状のメッシュが開発されています。現在、犬の会陰ヘルニアでは内閉鎖筋転位術に加えてシート状のポリプロピレンメッシュを使用した方法が報告されており、術後合併症の発症率は8.7%、術後感染は5.6%、再発率は12.5%、治癒率は80.5%であったと報告されています¹⁴⁾。

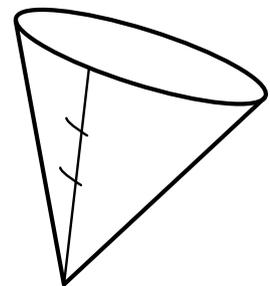
本学ではポリプロピレンメッシュをコーン状（円錐状）（図e）に賦形することによって整復手術を行っています。コーン状にする利点として、犬の会陰ヘルニアは犬種による体格の違いや症状の進行程度によってヘルニア孔の形状が様々であるため、シート状ではヘルニア孔にフィットさせることが難しく、十分な強度を得られません。一方、円筒状ではヘルニア孔にフィットさせやすくなりますが、大きさの調節が難しくなります。コーン状であれば大きさの調整も容易で、ヘルニア孔全体を覆うように塞ぐことが可能です（図f）。また、メッシュと生体との縫着部位は外肛門括約筋、仙結節靭帯、内閉鎖筋となりますが、メッシュを固定した後にコーン状のメッシュのスペースを埋めるため仙結節靭帯に縫合



図c 仰臥位による会陰ヘルニア整復術。仰臥位で頭低位（トレンデレンブルグ位）に保定することによって腹部臓器が頭側に移動し、ヘルニア内容を腹側へ容易に戻すことができ、手術しやすくなります。



図d 総鞘膜を転位してヘルニア孔から出したところ。ヘルニア孔から最初に指で鈍性に分離しながら鼠径輪までトンネルを形成し、そこに直角鉗子を入れて総鞘膜をヘルニア孔にを誘導します。総鞘膜に血流が保たれていることに注目してください。



図e ポリプロピレンメッシュの賦形。コーン状（三角錐）に形作り、縫合して固定します。



図f ヘルニア孔にコーン状のメッシュを差し込んでいるところ。コーン状にすることによって様々な大きさや形状に合わせやすくなります。

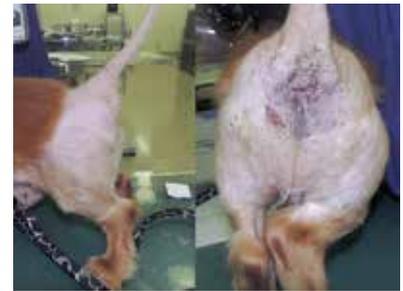
したメッシュの奥と外肛門括約筋に縫合した側のメッシュの手前に糸を掛け、仙結節靭帯を尾側に牽引する形で縫合することで、肛門の位置を術前より頭側に引き寄せることができ、会陰ヘルニアでできた骨盤腔の余剰なスペースをなくすことができます。さらにメッシュを二つ折りにして肛門の腹側を包み込むように縫合することで、尾側と腹側の合併した重度の会陰ヘルニアにも対応できます（図g・h・i）。本法を用いることで、本学では95%以上の治癒率が得られており、前述の総鞘膜を用いた方法と合わせて、他の報告と比較しても高い治癒率を示しており、国内外で評価されています。



図g 重度会陰ヘルニアのミニチュアダックスフントの外観。3年以上の長期に渡って放置していたためにヘルニア内容物が増大し、会陰部の皮膚がたるんでしまっていました。



図h 仰臥位にて図gの症例の会陰ヘルニアを整復しているところ。メッシュを二つ折りにして、肛門の両外側および腹側をカバーするように逆U字に差し込み仙結節靭帯、内閉鎖筋、外肛門括約筋、尾骨周囲の筋肉に縫着していきます。



図i 図gの症例の術後1カ月時点での外観。ヘルニア内容物はすべて環納することができ、余剰な皮膚は切断されたため、すっきりとしています。肛門の締めりもよく、特に便や尿の失禁やしぶりなどを認められません。

終わりに

犬の会陰ヘルニアの様々な術式を紹介した上で、本学で行っている独自に改良を重ねた術式を解説しました。改良を重ねることによって治癒率は上がってきており、さらに適応を見極めることで患者に合ったオーダーメイドの治療が展開されるようになってきています。ヒト医療ではより生体反応が少なく強度や組織適合性に配慮したメッシュの改良が行われており、鼠径ヘルニアなどに対しては腹腔鏡を使用した生体に負担の少ない術式などが取り入れられています。今後、小動物医療においてもこれらの新しい技術や術式を取り入れながら、より最適かつ負担の少ない犬の会陰ヘルニアの治療方法を模索していく必要があると考えています。

参考文献

- 1) Bongartz. A., Carofiglio. F., Balligand. M., et al. 2005. Use of autogenous fascia lata graft for perineal herniorrhaphy in dogs. *Vet Surg.* 34 : 405-13.
- 2) Burrows. CF., Harvey. CE. 1973. Perineal hernia in the dog. *J Sm Anim Pract.* 14 : 315-32.
- 3) Hayes. C. M. Jr., Wilson. G. P., Tarone. R. E. 1978. The epidemiologic features of perineal hernia in 771 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 14 : 703-707.
- 4) Kelly. M., Macdougall. K., Olabisi. O., McGuire. N. 2017. In vivo response to polypropylene following implantation in animal models: a review of biocompatibility. *Int Urogynecol J.* 28 (2) : 171-180.
- 5) Klinge. U., Klosterhalfen. B., Birkenhauer. V., Junge. K., Conze. J., Schumpelick. V. 2002. Impact of polymer pore size on the interface scar formation in a rat model. *J Surg Res.* 103 : 208-214
- 6) Lee. AJ., Chung. WH., Kim. DH., et al. 2012. Use of canine small intestinal submucosa allograft for treating perineal hernias in two dogs. *J Vet Sci.* 13 (3) : 327-30.
- 7) Mann. F. A., Nonneman. D. J., Pope. E. R., et al. 1995. Androgen receptors in the pelvic diaphragm muscles of dogs with and without perineal hernia. *Am J Vet Res.* 56 : 134-139
- 8) Morello. E., Martano. M., Piras. LA., et al. 2015. Modified semitendinosus muscle transposition to repair ventral perineal hernia in 14 dogs. *J Small Anim Pract.* 56 (6) : 370-6.
- 9) Mortari. AC., Rahal. SC., Resende. LA., et al. 2005. Electromyographical, ultrasonographical and morphological modifications in semitendinosus muscle after transposition as ventral perineal muscle flap. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 52 (7) : 359-65.
- 10) Niebauer. GW., Shibly. S., Seltenhammer. M., Pirker. A., Brandt. S. 2005. Relaxin of prostatic origin might be linked to perineal hernia formation in dogs. *Ann N Y Acad Sci.* 1041 : 415-22
- 11) Orsher RJ. 1986. Clinical and surgical parameters in dogs with perineal hernia. Analysis of results of internal obturator transposition. *Vet Surg.* 15 : 253-8
- 12) Raffan PJ. 1993. A new surgical technique for repair of perineal hernias in the dog. *J Small Anim Pract.* 34 : 13-9.
- 13) Spreull. JS., Frankland. AL. 1980. Transplanting the superficial gluteal muscle in the treatment of perineal hernia and flexure of the rectum in the dog. *J Small Anim Pract.* 21 (5) : 265-78.
- 14) Szabo. S., Wilkens. B., Radasch. RM. Use of polypropylene mesh in addition to internal obturator transposition: a review of 59 cases (2000-2004). *J Am Anim Hosp Assoc.* 2007. 43 (3) : 136-42.
- 15) Weaver. AD., Omamegbe. JO. 1981. Surgical treatment of perineal hernia in the dog. *J Sm Anim Pract.* 22 (12) : 749-51.

エクソソームを用いた 犬の脳腫瘍に対するバイオマーカーの開発

大阪府立大学 大学院生命環境科学研究科

西田 英高

はじめに

近年の獣医療の進歩によって、積極的な診断や治療が求められるようになりました。MRIの普及によって犬猫の脳疾患の診断も可能となり、動物の寿命の延長によって脳腫瘍と診断する機会が増加しています。しかしながら、動物は頭が痛い、言葉が出にくい、しびれなど初期の自覚症状を訴えることができません。そのため、てんかん発作や意識状態の悪化など重篤な症状が認められるようになってから来院されるため、診断する際にはすでに腫瘍が増大していることがあります。そのため、早期の治療介入が難しく、人に比べて治療に対する予後が悪いとされています。現在、脳腫瘍を早期に診断し、治療効果を評価するためのバイオマーカーの開発が期待されています。近年、細胞外小胞（エクソソーム）が注目されています。エクソソームは細胞から分泌される100–200 nmの小胞であり、細胞間の情報を伝達するためのmicro RNA（miRNA）やタンパク質が含まれており、腫瘍の増殖や転移に深く関与していることが明らかとなっています。本稿ではエクソソームに着目し、犬の脳腫瘍に対するバイオマーカーの研究について紹介したいと思います。

バイオマーカーとは…

バイオマーカーとは、通常の生物学的および病的な過程、もしくは治療介入に対する薬理学的な反応の指標として客観的に測定され、評価される生物学的指標を示します^[1]。広義には、日常診療で用いられる体温、血圧などのバイタルサイン、血液検査、画像検査もその範疇に含まれます。つまり、我々は、様々なバイオマーカーを用いて、日頃から病気の診断を行なっています。

バイオマーカーは、目的によって以下の3つに分類されます。

- ①病態に関連するバイオマーカー
- ②薬の開発に関するバイオマーカー
- ③臨床研究に対する予後を予測するためのバイオマーカー

病態に関連するバイオマーカーは、病気の診断、進行度や重症度の予測、病気の再発のモニターとして用いられます。薬の開発に関するバイオマーカーは、薬の効果や毒性を評価するために用いられます。臨床研究に対する予後を予測するためのバイオマーカーは、臨床研究のエンドポイントでの結果を評価するための代替マーカーとして用いられます。

臨床獣医師は、病態に関連するバイオマーカーを主に使用していますが、これらを用いる際に疾患群での検査値の分布を把握することが重要です。理想的なバイオマーカーでは、対象の疾患群では陽性（高値）となり、それ以外の症例では陰性（低値）となります。しかしながら、実際には、陽性と陰性を明確に分けることができないため、バイオマーカー自体の性能、すなわち感度や特異度が重要となります。感度とは、対象の疾患患者中の検査陽性患者の割合を示し、特異度とは非疾患患者中の検査陰性患者の割合を示します（図1）。

		検査	
		(陽性)	(陰性)
疾患	(陽性)	A	B
	(陰性)	C	D

図1 バイオマーカーの感度と特異性
 感度=真陽性 (A) / {真陽性 (A) +偽陰性 (B)}
 特異度=真陰性 (D) / {偽陽性 (C) +真陰性 (D)}

すなわち、感度が高いバイオマーカーとは、偽陰性が少ないことを意味します。つまり、感度の高いバイオマーカーで陰性であれば、その病気の可能性が低いと言えます。一方で、特異度が高いバイオマーカーとは偽陽性が少ないことを意味します。つまり、特異度の高いバイオマーカーで陽性となれば、その病気の可能性が高いと言えます。

体液は、組織間や体腔内を循環していることから、生理的又は病的な体の状態を反映していると考えられており、バイオマーカーの対象サンプルとしてよく用いられます。これらの体液中のどのような物質をターゲットにするかによっても、得られる情報は異なります。体の中では、常にDNAから messenger RNA (mRNA)へ転写され、タンパク質が産生されています。そのため、最終産物であるタンパク質をターゲットにしたバイオマーカーは体の状態の変化を検出するのに優れており、現在、臨床現場で用いられているほとんどのバイオマーカーがタンパク質をターゲットとしています。犬の神経疾患に対しても、様々なバイオマーカーが研究されています^[2]。DNAをターゲットにしたバイオマーカーでは、遺伝子の情報を解析することによって、病気の発症前の段階で病気になる可能性を判断できます。例として、ウェルシュコーギー・ペンブロークのSOD1遺伝子の変異の検出は、変性性脊髄症の補助診断として有用です^[3]。しかしながら、これらの遺伝子の変異を有していても発症しない個体も存在するため、検査結果を解釈するときには注意が必要です。

近年、遺伝子からタンパク質へ翻訳される過程は、エピジェネティクスと呼ばれるDNA配列に伴わない異常によって調整されていることが明らかとなっています。遺伝子のメチル化、ヒストンの修飾、およびマイクロRNA (miRNA)などはエピジェネティクスに深く関与しており、特に腫瘍の発生や病態に深く関与していることが明らかにされています。

エクソソームを用いたバイオマーカー

エクソソームは細胞外に分泌される100 - 200 nmの小胞であり、血液、尿、関節液、脳脊髄液などあらゆる体液中に存在することから、新規のバイオマーカーとして注目されています。また、エクソソームは哺乳類の細胞だけでなく、寄生虫や細菌、植物も分泌することが明らかとなっています。エクソソームは、小胞内にmRNA、miRNAなどの遺伝子、タンパク質を含んでおり、小胞の表面は脂質に覆われているため、内包する物質が分解されにくいという特徴を有しています。エクソソームは細胞間の情報伝達に重要な役割を担っており、免疫反応、幹細胞の維持、組織修復などの生理現象だけでなく、免疫疾患、神経変性疾患、腫瘍疾患など病気の発生や進行にも深く関与することが明らかとなっています。

分泌する細胞によってエクソソームは異なっていることから、腫瘍細胞が分泌する特有のエクソソームを検出できる可能性があり、新たな腫瘍のバイオマーカーとして期待されています。現在、主にエクソソームに内包されるタンパク質や遺伝子の解析が試みられています。これらの中でも miRNA は、標的遺伝子の mRNA に結合し、遺伝子発現を調整することで生命活動に関与しており、腫瘍の発生や増殖、転移に深く関与していると考えられており、人医領域で盛んに研究が行われています。

著者らも、血液に含まれるエクソソームが犬の脳腫瘍の診断に利用できないか研究を続けています。犬の脳腫瘍の中でも、神経膠腫（グリオーマ）は遭遇する機会の多い脳腫瘍であり、積極的な治療を行わない場合には予後は2ヶ月程度とされています。また、外科手術による摘出や放射線治療によって治療が試みられていますが、早期の診断が予後に影響を与えると考えられています。そこで、人の神経膠腫の診断において有効と考えられている miRNA (miR-15b, miR-21, miR-155, miR-342) が犬においても有効かどうかについて検討しました^[4・5]。グリオーマ11症例、その他の脳疾患19症例（特発性てんかん (n=5)、特発性脳炎 (n=4)、髄膜腫 (n=4)、脳梗塞 (n=4)、脈絡叢乳頭腫 (n=1)、脳出血 (n=1) の血漿を用いて PCR による解析を行ったところ、グリオーマ患者の血漿内エクソソームの miR-15b および miR-342 がその他の脳疾患に比較して、有意に高いことが明らかとなりました (図2)。以上のことから、血漿内エクソソームの miRNA は神経膠腫の診断に有用である可能性が示唆されました。しかしながら、今回の症例数は少なく、正確な感度や特異度など評価することができないため、さらに症例数を重ねて検討する必要があります。

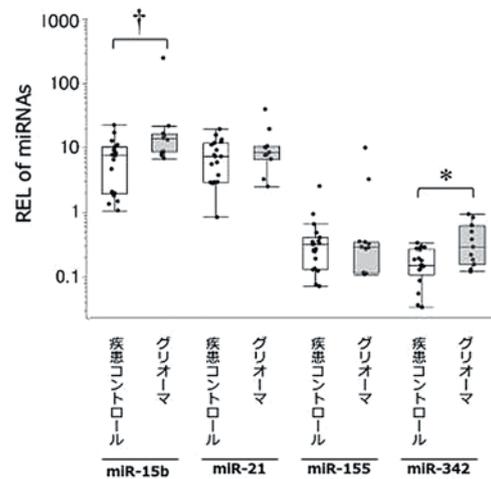


図2 血液中のエクソソームに含まれるmiRNAの比較

今後の課題

前述しましたが、理想的なバイオマーカーは、感度、特異度が高く、対象の病態に特異的であり、予後や治療反応を予測できるものです。エクソソームは、分泌する細胞の特徴（腫瘍であれば、腫瘍細胞の特徴）を有していることから、新規のバイオマーカーとして期待されていますが、まだまだ不明な点も多く、今後さらに研究を積み重ねる必要があります。

バイオマーカーは病期によっても変動するため、これらがバイオマーカーの開発を難しくしている側面があります。病態の初期にしか検出されないバイオマーカーもあれば、病態が進行していくことによって初めて検出されるバイオマーカーも存在します。このように病期によってもそれぞれのバイオマーカーの有用性が異なる可能性があり、注意が必要です。

いつ、どの部位から、何を採材するかによっても、その有用性は異なります。脳や脊髄など限局した病変部位をターゲットにする場合には、特に注意が必要です。脳脊髄液は、脳・脊髄疾患の病態を反映している可能性が高く有用と考えられますが、動物では採取時には麻酔が必要であり、また回収できる量が少ないことが問題となります。血液や尿は比較的採取が容易ですが、血液脳関門を通過するかどうかによっても影響を受ける可能性があります。

臨床応用を考える際には、どのような測定系を用いるかも重要です。現在、現場でよく用いられているタンパ

ク質を検出するための酵素免疫法は簡便性で迅速性に優れていますが、感度や特異度には限界があります。一方で、PCRなどの遺伝子増幅検査は感度が高いですが、院内での検査は難しく、費用がネックとなります。

さらに小動物においても問題となるのは、2kgのチワワや70kgのグレートデンと遺伝的多様性のある動物においてバイオマーカーを開発しなければなりません。人においても薬剤の感受性などが人種によって異なることが明らかにされています。もしかしたら、大型犬が主流の欧米と小型犬が主流であるアジアでは、同じバイオマーカーであってもその有用性や基準が異なる可能性もあります。

そして、獣医療において最も問題となるのは、バイオマーカー開発時に組み入れられる疾患群および対象疾患群の母数の少なさです。獣医療のバイオマーカーに関する研究で用いられている母数はヒトの研究に比べて少なく、疾患対照群の検討も足りていません。この問題はおそらくバイオマーカーだけでなく、手術成績や予後などの評価に関しても同様の問題に直面しています。エビデンスが求められる昨今の現場において、このジレンマは我々の獣医学の発展に大きな壁となっています。今後、様々な施設間での協力、共同研究、産学連携でこれらの問題に取り組まなければ、バイオマーカーの開発は難しい状況です。

おわりに

診療の際に、飼い主様から「動物では、腫瘍マーカーはないのですか？」と質問を受けることがあります。いつも歯痒い気持ちで、現状についてお伝えします。バイオマーカーの研究が飛躍的に発展し、血液1滴、尿1滴で病気を診断することができるそんな日が来ることを夢見て、研究を続けていきたいと思えます。

謝 辞

本稿を執筆するにあたり、株式会社ハカレルの園田 光先生には、バイオマーカーの開発についてご協力、ご助言を賜りました。紙面をお借りして、深く感謝申し上げます。また、精力的に研究を遂行してくれた成田桃子さん、吉崎香琳さん、安積一平さんにこの場を借りて、感謝申し上げます。

参考文献

1. Jain KK. Introduction. In : The handbook of biomarkers. New York : Springer ; 2010. p. 1-20.
2. Nishida H. Biomarkers for neural injury and infection in small animals. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2014 ; 44 : 1187-1199.
3. Awano T. et al. Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 2009 ; 106 : 2794-2799.
4. Narita M. et al. Identification of reference genes for microRNAs of extracellular vesicles isolated from plasma samples of healthy dogs by ultracentrifugation, precipitation, and membrane affinity chromatography methods. Am J Vet Res 2019 ; 80 : 449-454.
5. Narita M. et al. Expression of microRNAs in plasma and in extracellular vesicles derived from plasma for dogs with glioma and dogs with other brain diseases. Am J Vet Res 2020 ; 80 : 351-360.

人工知能でPCR検査の精度を高める方法

酪農学園大学 獣医学群 獣医学類

遠藤 大二

1. 技術の説明に必要なポリメラーゼ連鎖反応（PCR）の基本的理解

この記事では、過去のPCR実験結果を集積して人工知能を使ってPCR検査の精度を高める、著者が考案した技術についてご紹介します。ただし、この仕組みは公表後も過去の実験事実を集約する必要があるため、多くの皆さんに、技術の原理と基本をご理解いただく必要があります。前回の人工知能に関する記事（本誌2021年1月号）で、PCRの人工知能予測についての研究の公表後の紹介記事を予告していました。採択がこの記事の入稿後だったため、本記事ではその研究論文の内容はあまりご紹介できません。今回は、過去のPCR実験結果の活用方法について述べさせていただき、今後進めるPCR実験結果の集約についてご理解いただきたいと思います。PCR検査は現在重要な検査に活用されていますが、その原理は複雑で専門家以外には理解が難しいものです。多くの場合、遺伝子の一部を何倍にも増幅して検出するという説明のみが記載されていますが、本記事では、私が開発したPCR結果の予測技術を説明するために、PCRの原理を比較的詳しく説明をさせていただきます。

ただ、その説明に先立ってもプライマーと鋳型という用語をご理解いただく必要があります。二つの用語に対するイメージを持っていただくため、まず、PCRと原理が類似する検出技術を紹介させていただきます。そもそもPCRは、塩基の配列という文字で構成されているDNAから特定の文字の並びを検出する方法です。この検出反応が複雑で特殊性の高い検出方法であるため、原理の説明に先立ち、わかりやすい事例で二つの用語を説明させていただきます。

PCRでは、異なる塩基の配列を持つ多様なDNAから、二つの検索語で文字列としてのDNAを検出する反応と言えます。理解いただくために、通信販売サイトにおいて二つの検索語で商品を検索することをご想像ください。もし、検索語で結果がヒットすれば、その商品が通販サイトに存在したことが示されます。ここでは、検索語で商品を検出しています。PCRでも、検索語にあたるモノで、DNAの中の特定の塩基配列を探す反応が行われています。このような検出の中で検索語にあたるものがプライマーで、通信販売サイトの商品が鋳型と呼ばれるDNAにあたります。鋳型という用語は、PCRでプライマーが当てはまる塩基配列を持つことから、検査対象のDNAをこのように呼ぶようになりました。鋳型とプライマーについては、通販サイトでの商品名と検索語を、PCR結果を検索された商品として想像いただけるとご理解いただきやすくなります。通販サイトで二つの検索語で一つも商品名がヒットしない場合は、特定の塩基配列がDNAに存在しないPCR陰性をイメージいただきたいと思います。

2. 検査法としてのPCRの信頼性

本稿でのPCRの原理の説明で、PCRでは存在しない遺伝子を間違えて存在すると検出してしまう現象（擬

陽性反応)を紹介します。前述の通信販売サイトにたとえますと、擬陽性反応は、目的の商品がサイトには存在しないが、検索語の許容性の高さから、目的以外の商品が検索されてしまう現象にあたります。実際の検査としてPCRを使う際には、擬陽性反応を防ぐために、二つのプライマーに加えて、プローブという、通販サイトでの商品検索のたとえでは第三の検索語を追加しているため、本稿で述べる擬陽性結果が防止されています。「PCR検査はいい加減だ」という誤解が生じることを防ぐためにPCR検査の信頼性について述べさせていただきます。

3. プライマーからPCRの結果を予測するということ

今回ご紹介する技術は、PCR結果をプライマーと鋳型の塩基配列とともに学習して、実験を経ずに、新たなプライマーによるPCR結果が予測するための技術です(図1)。このような人工知能によるPCR結果の予測は、PCR検査用のプライマーを設計する際に役立ちます。PCR検査に用いられるプライマーは、物理学的理論に基づいてPCRのかかりやすい二本のプライマーで構成されるプライマーセットとして設計されます。PCR検査の用途によって

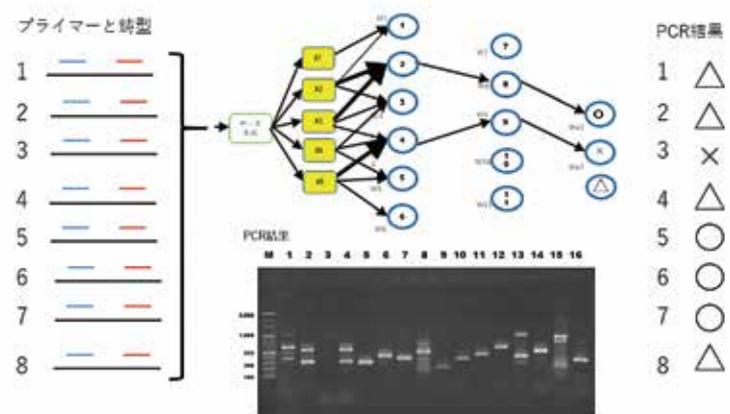


図1 PCR人工知能学習のイメージ

は、物理学的理論での最適プライマーセット以上に検出に向けたプライマーセットが存在することが予想されます。しかしながら、物理学理論での最適プライマーセット以外のプライマーセットについてもPCR結果を検討する場合には、遺伝子あたり100万組以上のプライマーの組合せが対象なり、全部実験することには大きな困難が予想されます。しかも、物理学的理論は、PCR結果までを予測することはできないため、類似する鋳型が存在しても目的の鋳型のみを検出できるという用途での最適なプライマーを選択しているとは限りません。著者の開発している人工知能は、様々な写真を学習して動物を特定する人工知能のように、一見関係の無い過去のPCR結果を学習して、プライマーと鋳型の塩基配列からコンピュータ上の計算のみでPCR結果を予測します。コンピュータ上の予測は十分に高速であるため、人工知能を用いることで100万通りのプライマーのPCR結果を予測することも1日以内に可能になります。

結果的に、PCR結果を予測する人工知能を用いることにより、多数のプライマーセットについて、PCR結果を全て予測して、検査として最も適切なプライマーを選択することができるようになります。開発している人工知能は、検出する遺伝子とは関係が無く、これまで実験室で捨てられてきたようなPCRの実験結果を学習して予測精度を向上させることができます。著者はこのような人工知能を、もともと知られていたPCRの性質やPCRに携わってきた専門家の間の常識に基づいて作成しました。

4. PCRの原理 DNAの相補鎖とDNA合成

PCRの原理を説明するためには、それに先立ってDNAの二重鎖とその合成ということを説明する必要があります。DNAでは糖とリン酸で構成される長い鎖状の分子に塩基が内向きに向かい合う構造をとっています(Wikipediaの「デオキシリボ核酸」を御覧ください)。この二重鎖では、一本鎖のDNAには方向があり、開始点

は5'、終了点は3'と表現されます。二重鎖は逆方向かつ相補塩基が並んでいる二本の一本鎖DNAで形成されます。相補関係は塩基が対状の構造を形成する際の安定な塩基のペアのことで、A（アデニン）とT（チミン）、G（グアニン）とC（シトシン）が相補関係になります（図2A）。PCRはDNA合成反応が繰り返されることによって成立する反応ですが、DNA合成は、二重鎖が途中で途切れていて、途切れた断端が3'の部分的二重鎖から開始されます。部分的二重鎖でも、短い方の一本鎖DNAの断端が5'である場合にはDNA合成は開始されません（図2B）。一方、短い方の一本鎖DNAの断端が3'である場合にはDNA合成が開始されます（図2C）。DNA合成反応は、長い側の一本鎖DNAの相補塩基を取り込んでいく形で進みます（図2D、図中の赤字が合成鎖を示します）。

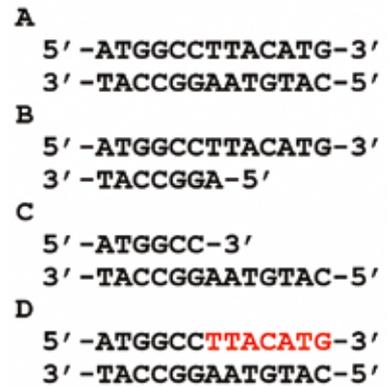


図2 DNA相補鎖の例

DNA合成ではこのような短い側の一本鎖DNAをプライマーと呼び、長い側の一本鎖DNAのことを、合成されるDNAの塩基を決める点で鋳型と呼びます。

PCRでは人工的に作られた20塩基程度の短い一本鎖DNAがプライマーとして用いられます。プライマーは長いDNAに結合して部分的二重鎖を形成することでDNA合成を開始させます。ここで用いる20塩基の一本鎖DNAは、化学的に合成されたものです。化学的な合成技術は工業化と低コスト化が進んでいるため、ネット上で合成企業に塩基配列を指定して注文すると1塩基10円程度で合成して届けてくれます。このプライマーを特定の領域を挟みこむように準備したうえ、二重鎖のDNAを一本鎖に解離させる95℃と、プライマーが一本鎖DNAに結合する52℃と、DNA合成を行う72℃を1セットとして反復すると、サイクルごとにプライマーで挟まれた領域のみが倍に増えます（誌面の関係上PCRの図は省略します。Wikipediaの「ポリメラーゼ連鎖反応」を参照してください）。

プライマーの長さ20塩基というところにもポイントがあります。20塩基が偶然にヒトゲノム上に2か所以上出現する可能性は極めて低いため、増幅したい領域を挟みこむ二つの20塩基のプライマーを用意すると、鋳型のDNAがどれほど長大でも、特定の領域に結合する20塩基から合成が起きます。向かい合った二本のプライマーから始まるDNA合成が起きた場合、反応は連鎖的に進み、プライマーで挟みこまれた領域だけが当初の100万倍程度の本数に増幅します。この100万倍程度に増幅された二本鎖DNAを検出するのがPCRでの検出です。

5. PCRチューブ内で想定される反応

これまでの説明で、二本一組のプライマーが鋳型のDNAの特定の領域に結合することで、鋳型の特定の領域が100万倍程度に増幅して、合成されたDNAがPCRでの検出の証拠になることがご理解いただけたと思います（図3A）。しかしながら、実際には、プライマーの塩基配列は適切であるのに成功しないPCRや、逆にプライマーと鋳型が完全に相補鎖を形成しないのに、PCRが成功する場合なども知られています。

このようなプライマーの部分的相補性でもPCRが起きる現象は、プライマー3'端の一部の配列が鋳型と不完全な相補性を持ち、プライマーの鋳型への不完全な結合位置からDNA合成が開始されることで説明されています（図3B）。そこで、著者は多数のPCR結果を蓄積する際に、プライマーの3'のみの部分的相補関係も予測に活用するプログラムを作成しました。



図3 プライマーの配列の一部の相同性による予測される結合

6. PCR チューブ内で想定される弱い結合の PCR 結果を教師とした学習

著者らはプライマーと鋳型の塩基配列から、部分的なプライマーの結合、完全なプライマーの結合およびプライマー間でのダイマー形成などから人工知能学習用のデータを準備しました。続いて、そのデータを学習用データとし、PCR 実験結果を教師データとする教師あり機械学習を実施しました。1,340 件の PCR 実験の結果を学習させた結果、学習済みの人工知能は、プライマーと鋳型の塩基配列から PCR 結果を 95% 予測できるようになりました。ただし、この時の学習データでは、PCR が不成功の場合が多かったため、この人工知能は PCR の不成功の予測での精度が高いことが予想されます。人工知能での予測結果は、従来は十分に検討されていなかったプライマーの部分的な鋳型への結合が PCR 結果に影響していることを示唆しています。図で表現するとプライマーが完全に相補的な鋳型上の 2 か所の位置の間に多数の部分結合が存在する場合には PCR が不成功になる場合が多く (図 4A)、逆にその二か所の間の部分結合が少ない場合には PCR が成功になる場合が多いようです (図 4B)。著者の方法は、図で示すと理解しやすい関係を人工知能に学習させる技術ともいえます。1 月号に掲載した、教師あり機械学習の例にたとえますと、犬か蛇にあたるのが PCR の成功と不成功で、画像の形から算出される様々なデータが、プライマーの鋳型への様々な結合から生成されるデータに相当します。

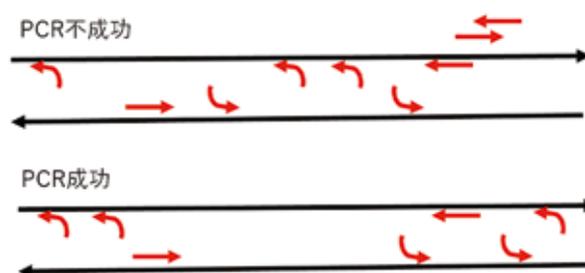


図4 プライマーの可能な結合とPCR結果の学習

7. PCR 結果を教師とした学習は従来の PCR 研究者は行っていた？

図4に示すようなプライマーの様々な相互関係から PCR 結果を予測することは、実は全く新しい試みというわけではありません。著者は1990年代からPCRを使ってきましたが、その頃には、PCR結果を予測する名人のような研究者がいました。著者も、プライマーと鋳型の塩基配列を眺めて考えると、PCR結果を予想できることがありました。その頃すでに、研究論文では様々なプライマーと鋳型の結合が予測されていたこともあり、研究者はプライマーの発注前に、鋳型との関係を、しばしば想像して、発注するプライマーを複数の候補から選択していました。当時はプライマーの価格が高く、限られた予算でよい研究をするためには、プライマー一本の発注が研究者にとって大ごとでした。今回著者が考案した技術は、そのような研究室内での知恵を、コンピュータプログラムにより誰でも蓄積して利用できるようにしたものです。

Scientific Reports 誌に採択された研究論文には、その予測計算用のプログラムや人工知能の学習方法を詳細に記載しています。プログラムも付録データとして公表します。実験で多くのPCR結果を保存しておられる研究者の皆さんに実験結果をご提供いただければ、または、公開するプログラムを活用・改善いただければPCR用の人工知能を改善し、PCR検査の正確性が向上していくものと考えています。

子牛の臍ヘルニアおよび臍部感染症の診断と治療

宮崎大学 農学部 獣医学科

佐藤 礼一郎

子牛の臍部疾患は肺炎や腸炎ほどではありませんが、臨床現場では比較的遭遇する機会の多い疾患の一つです。今回は、臍部疾患の中でも代表的な臍ヘルニアと臍部（臍静脈、臍動脈、尿膜管）感染症における検査ならびに治療法について概説します。

はじめに

臍部疾患を診断・治療していく上で、問診や視診、触診など基本検査で得られる情報は非常に重要です。臍動脈や尿膜管に感染が成立すると、少量の頻回尿や排尿時の疼痛など排尿障害を呈し、特に尿膜管炎（膿瘍）では尿中への膿の混入（膿尿）や雌にも関わらず腹底部（臍部）からの排尿を認めることがあります。このような症状は診断上、非常に重要ですが診療時に必ず確認できるわけではないので、飼養者の稟告や問診はしっかりとる必要があります。

視診では姿勢や歩様、臍部の状況（腫脹の有無、大きさ、形状、色、熱感、排膿の有無）と関節や呼吸様式に異状がないかをよく観察します。触診は起立位と仰臥位で行い、臍が腫脹していれば熱感や硬結感、圧痛、ヘルニア輪があればそのサイズやヘルニア囊内容の還納性について確認します。2ヵ月齢以下であれば、まず起立位で腹部の深部触診を行います。この際注意することは、遺残臍帯の内部に膿瘍があった場合のことを考えて強く握らず外周を掴む感覚で触診します。排膿部が被毛や痂皮でマスクされていると見逃してしまうことがあるため、可能であれば仰臥位に保定し臍部周囲を剪毛するなどして注意深く観察する必要があります。

また、腹腔内に限局して病変を形成している場合もあることから、可能な限り超音波による画像検査（超音波検査）を行いましょう。超音波検査で腹腔内の状況（膿瘍や腹壁との癒着の有無、肝膿瘍の有無など）や腫脹部またはヘルニア囊の内容について精査することで、病態の把握および治療に有用な情報を得ることができます。

1. 臍ヘルニア

子牛において臍ヘルニアの発生率は0.65～1%と報告されています¹⁻²⁾。通常、臍輪は出生後3～4ヵ月で閉鎖しますが⁴⁾、臍部感染症⁶⁻⁸⁾の存在や遺伝的要因⁹⁾によって腹壁の閉鎖が阻害されることで発生します。

臍ヘルニアは触診で診断が可能ですが前述のように臍部感染症を併発している例も多いため、深部触診や超音波検査によって併発疾患の有無を確認する必要があります。ヘルニア囊の内容が第四胃であれば高エコー性の第四胃嚢が、哺乳直後であれば低エコー性の第四胃内容の内部に高エコー性のカード（ミルク凝集塊）が描出され、腸管であれば円形（横断像）、管状もしくは筒状（縦断像）に描出された腸管内に流動性のある内容物

を確認することができます。ヘルニア囊内の大網は不動で低エコーおよび高エコー性の不規則な画像（図1）として描出されます。非還納性の臍ヘルニアで、ヘルニア囊内に流動性のない血様内容物や消化管内容物が高エコー像として描出された場合、第四胃や腸管の嵌頓の可能性があるため早急な外科的介入が必要になります。臍ヘルニアの治療には非観血的整復法（保存療法）と観血的整復法（外科的整復）があります。大まかな基準として6ヵ月齢以下でヘルニア輪が5cm以下の単純性臍ヘルニアであれば、ヘルニア囊を腹腔内に押し込み臍部を2～3週間圧迫することでヘルニア輪の閉鎖が期待できます⁵⁾。市販の整復用ネットもありますが塩化ビニル板や園芸用ネット（高密度ポリエチレン製）を臍部に圧定させて粘着包帯で固定する方法もあります。



図1 ヘルニア囊内の大網の超音波画像
a:大網 Vt:腹側 Ds:背側

非観血的整復での治癒が見込めない場合には外科的介入が必要となります。誌面の都合上、ここでは単純性ヘルニアについて概説します。第一胃内容物による誤嚥や第一胃の胸部圧迫による呼吸抑制、後大静脈圧迫による循環障害、腹圧を減圧するため術前に1～2日程度の絶食を行います。仰臥位に保定し（やや術者側に傾ける）、臍部皮膚を縫合時に余らないように切皮します。術前の検査でヘルニア囊内への組織の迷入や腹腔内に病変がないことをあらかじめ把握していれば、ヘルニア囊を腹腔内側に押し込んでヘルニア輪を閉鎖します。ヘルニア囊が大きい場合やヘルニア囊内への臓器の迷入が疑われる場合には傍正中を小切開し腹腔内を精査します。

ヘルニア輪の閉鎖には、癒合を妨げずかつ腹圧にも耐えうる強固な縫合法が求められます。代表的な縫合法としてVest-over-Pants縫合（図2）があります。正式にはMayo-Overlap（Mayo mattress）縫合と呼ばれる水平マットレス縫合の変法ですが、あたかもズボンにベストをかぶせるようにみえることから"vest-over-pants"と呼ばれています。縫合部の減張力と切開創の両辺縁を重層させるのが特徴ですが、重層した組織同士の癒着を強固にするために、筆者らは重層部位を剪刀の刃で軽くなぞってから縫合するようにしています。ヘルニア輪が大きくヘルニア輪の閉鎖が困難な場合には、ヘルニアメッシュをヘルニア輪の腹腔側に埋設固定します。食用動物であることを考慮し、使用するヘルニアメッシュはできる限り体内に残存しないことが望ましいので、筆者はポリグリコール酸合成吸収糸をヘルニア輪の大きさに合わせて作成したものを使用しています（図3・4）。非吸収性縫合糸の場合、まれに縫合糸反応性肉芽腫性炎を生じることがあるため、少々費用はかかりますが吸収性縫合糸を使用することを推奨します。



図2 Vest-over-Pants縫合



図3 合成吸収糸で作成したメッシュ



図4 メッシュをヘルニア輪（腹腔側）に設置しているところ

2. 臍部感染症

胎子期の臍帯は1本の臍静脈および尿膜管、2本の臍動脈から構成されています(図5)。臍部の感染症には臍開口部に生じる臍炎(膿瘍)、腹腔内の遺残臍帯まで感染が波及した臍静脈炎(膿瘍)、臍動脈炎(膿瘍)、尿膜管炎(膿瘍)があります。不衛生な環境での娩出や受動免疫不全、臍帯の不完全な消毒などが原因で発症し⁶⁾、症状は感染部位や病態の進行の程度により様々です。

(1) 臍静脈炎(膿瘍)

臍静脈は肝臓へ連続しているため、早期発見し適切な治療をしなければ敗血症や多発性関節炎、肝膿瘍へと移行し経済性を大きく低下させてしまいます³⁾。頭側方向には臍静脈しか走行していないため深部触診での診断は容易ですが、病変部が肝臓入口付近に限局しているような場合には深部触診で診断できないことがあるため超音波検査を実施します。超音波検査では臍静脈だけでなく肝膿瘍の有無についても診断が可能です。臍静脈は生後3週間程度で完全に閉鎖、線維化するため、通常はやや高エコー性の細い線状構造物としてしか描出されませんが、炎症や膿瘍の形成があれば肥厚した臍静脈や内部に膿様物を含む像が描出されます(図6)。臍静脈炎(膿瘍)の治療は、臍静脈膿瘍が肝実質まで達していない場合は臍静脈の外科的摘出が行われますが、肝臓入口付近まで到達した膿瘍もしくは肝実質内に単一膿瘍が形成されている場合には造袋術が適用となります^{3・7-9)}。一方、肝臓内に多発性の膿瘍形成がみられた場合(図7)は予後不良で治療は推奨されないとされていますが、筆者らは多発性肝膿瘍の子牛において、造袋術と抗菌剤の長期間投与を併用することで生産復帰させた例¹⁰⁾、さらに、単一もしくは多発性肝膿瘍を形成している子牛において肝部分切除により生産に復帰させた例を経験しています¹¹⁾。

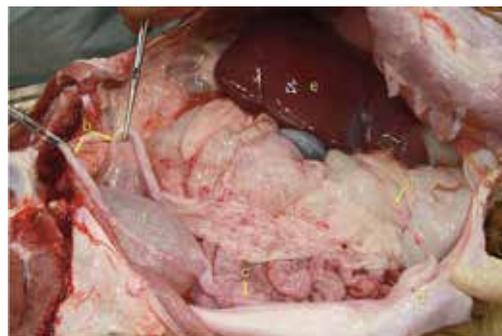


図5 子牛の正常な臍部構造
a: 臍静脈(1本) b: 臍動脈(2本)
c: 尿膜管(1本) d: 臍部 e: 肝臓 f: 膀胱



図6 臍静脈炎の超音波検査画像(横断像)
a: 膿 b: 肥厚した臍静脈壁 Vt: 腹側 Ds: 背側

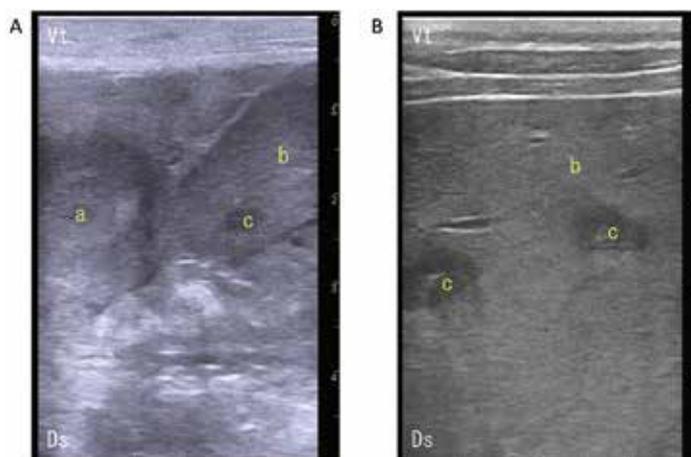


図7 臍静脈炎から継発した肝膿瘍
A: 肝臓と連続した臍静脈膿瘍(立位・腹底部からスキャン)
B: 肝臓実質内に形成された膿瘍(立位・右側第11肋間からスキャン)
a: 膿を含んだ臍静脈 b: 肝臓実質 c: 膿瘍 Vt: 腹側 Ds: 背側

(2) 臍動脈炎(膿瘍)

臍動脈は他の臍帯に比べると感染は生じにくいとされていますが、帝王切開や不適切な臍帯離断、尿膜管からの炎症の波及などによって臍動脈炎を発症します。臍動脈は膀胱側方を通り背部の内腸骨動脈につながっているため、臍動脈に炎症が生じ膀胱と癒着すると排尿異常を呈するようになることもあります。腹部深部触診

では臍部から尾側方向に炎症や膿瘍で拡張した臍動脈を触知することができますが、同じく尿膜管も尾側方向へ走行しているため超音波検査による鑑別が必要となります。超音波検査では、一般に臍動脈は尿膜管に比べ直径が大きく、中心に高エコー構造が確認され(図8)、さらに膀胱先端より近位で確認されるとされています¹²⁾。しかしながら、実際には尿膜管炎(膿瘍)との併発や膀胱付近に膿瘍を形成しているケースも多く尿膜管との鑑別に戸惑うことも少なくありません。治療は病変部の摘出ですが、内腸骨動脈まで感染が波及しているような場合にはすべて摘出することは困難であるため、可能な範囲を摘出しさらに抗菌性物質の長期間投与を併用します。

(3) 尿膜管炎(膿瘍)

尿膜管炎は臍部感染症の中で最も多いといわれています。尿膜管への感染は進行すると尿膜管膿瘍へ移行し、発熱や臍部の腫脹、触診での疼痛、臍部からの排膿がみられるほか、腹膜など周囲組織との癒着を生じれば頻尿など排尿障害や膿尿を呈するようになります。さらに尿膜管膿瘍から膀胱炎、化膿性腎炎を継発する可能性もあるため^{7・13・14)}、早期診断と治療開始が必要となる。まだそれほど腹囲が増大していない子牛であれば深部触診で診断することが可能です¹⁵⁾、臍部から尾側方向に肥厚した尿膜管を触知することができます。臍動脈との鑑別には超音波検査が有用で¹⁶⁻¹⁸⁾、臍部から膀胱に向かう尿膜管の肥厚像や内部に様々なエコー輝度を示す膿が描出されます(図9)。臍部の腫脹などの特徴的な症状を示さず¹⁹⁻²¹⁾、開腹によって診断がつくようなケースもあるため問診や臨床検査は先入観を持たずに行う必要があります。治療は他の臍帯炎(膿瘍)と同様に病変部の摘出を行いますが、膀胱先端と癒着している場合には膿瘍と連続した膀胱遠位を一緒に摘出します。



図8 臍動脈炎の超音波画像
a: 膿を含んだ臍動脈 Vt: 腹側
Ds: 背側



図9 尿膜管炎の超音波検査画像
a: 膿を含んだ尿膜管 b: 臍動脈
Vt: 腹側 Ds: 背側

おわりに

本稿が臨床現場で日々奮闘されている先生方の参考となれば幸いです。また、ここで紹介した手技以外にも最適な方法があれば是非ご意見を頂戴できれば幸いです。

*本稿は、臨床獣医 2020 年 6 月号「子牛における臍部疾患の診断と治療」を一部改変して掲載したものです。

引用文献

- Priester W. A., Glass A. G., Waggoner M. S.: Am J Vet Res, 31 (10), 1871-1879 (1970)
- Hayes H. M. Jr.: Am J Vet Res, 35 (6), 839-842 (1974)
- Baxter G.M.: Compend Contin Educ Pract Vet, 11, 503-515 (1989)
- Rings D. M.: Vet Clin North Am Food Anim Pract, 11 (1), 137-48 (1995)
- Fretz P. B., Hamilton G. F., Barber S. M., et al.: J Am Vet Med Assoc, 183, 550-552 (1988)
- Thomas J. D.: Urinary Tract Diseases. In: Rebhun's Diseases of Dairy Cattle, 3rd ed. Elsevier, St. Louis (2018)
- Trent A. M., Smith D. F.: J Am Vet Med Assoc, 185, 1531-1534 (1984)
- Steiner A., Lisher C. J., Oertle C.: Vet Surg, 22, 184-189 (1993)
- Edwards R. B., Fubini S. L.: Vet Surg, 24, 32-35 (1995)
- Sato R., Shinozuka Y., Onda K.: Large Animal Review, 25, 107-110 (2019)
- Sato R., Yamada K., Yokoyama T., et al.: BMC Veterinary Research, 17: 67 (2021)
- Steiner A., Beartice L.: Vet Clin North Am Food Anim Pract. 25 (3), 781-794 (2009)
- Kasari R. T.: Current Veterinary Therapy 4: Food Animal Practice, Howard L.J., W. B. Saunders Company, Philadelphia (1999)
- Lischer C. J., Iselin U., Steiner A.: J Am Vet Med Assoc, 204, 1801-1804 (1994)
- Baird A. N.: Vet Clin North Am Food Anim Pract, 24, 467-477 (2008)
- Hassel D. M., Tyler J. W., Tucker R. L., et al.: J Vet Intern Med, 9, 286-8 (1995)
- Staller G. S., Tulleners E. P., Reef V. B., et al.: J Am Vet Med Assoc, 206, 77-82 (1995)
- Braun U., Nuss K., Wapf P., et al.: Vet Rec, 159, 780-782 (2006)
- Diefenderfer D. L., Brightling P.: Can Vet J, 24, 218-221 (1983)
- Dean P. W., Robertson J. T.: J Am Vet Med Assoc, 192, 375-376 (1988)
- Sato R., Yamada K., Shinozuka Y., et al.: Veterinarni Medicina, 64 (08), 362-366 (2019)

牛の末節骨骨折の超音波画像診断

1) 鳥取大学 農学部 共同獣医学科
2) NOSAI広島 北広島家畜診療所

柄 武志¹⁾・大下 克史²⁾

はじめに

牛の末節骨骨折は、牛の運動器疾患としては一般的でないかもしれませんが。本疾患は、正書では、前肢・内蹄に生じやすいことが示されていますが、私の経験上、乳牛の蹄病で一般的な発症部位である後肢・外蹄にも、よくみられます。私が本疾患を疑う臨床的なシチュエーションは次の通りです。

- (1) 突然に、とてもわかりやすい支跛を示す。
- (2) 球節部分に激しい圧痛がみられる。触診で腫れや発熱が触知されることもされないこともある。
- (3) 診断的削蹄において、蹄底に異常所見がない。

牛臨床で長年働く獣医師は、このような臨床所見を一度は経験されているのではないのでしょうか。牛の末節骨骨折は、長年共用された乳牛の多くが重症度に差はあれ、罹患していると思われる蹄葉炎と密接に関係する疾患です。つまり、老齢牛（特に乳牛）では、末節骨骨折はいつ発症してもおかしくない、ごく一般的な牛の運動器疾患といえます。そして、牛の末節骨骨折は、その激しい臨床症状にも関わらず、適切に治療を行えば、その治癒率が高いことが知られています。

適切な治療を行うためには、適切な診断が必要です。牛の末節骨骨折は骨疾患であるため、当然ながら X 線検査がとても有用です。特に、罹患肢を横から撮像して得られる X 線側方像は、ほぼ確定診断とっていい程の重要な情報を含んでいます。しかし、偶蹄動物の蹄に対して X 線側方像を撮影する場合、内蹄と外蹄が重複してしまうデメリットがあります。最近、牛蹄に対する超音波検査の利用が、世界の牛臨床分野においてトレンドとなっています。また、牛の骨疾患に対する超音波検査の臨床応用も進みつつあります。骨疾患に対して超音波検査なんて…と懐疑的な方もおられるかもしれませんが。骨は超音波の反射体として働きますので、高エコーラインとして描出される骨より深部は基本的に描出されません。しかし、そのくっきりとした骨ラインを逆手にとることで、骨折の診断に有用な情報が得られます。

本稿では、末節骨骨折を発症したホルスタイン乳牛の一症例に対して、X 線検査および超音波検査を用いて診断し、さらに治療後の治癒過程を観察した結果、興味ある知見が得られましたので、紹介します。

症例

4 歳 9 ヶ月齢のホルスタイン乳牛において、左後肢に突然の跛行がみられました。しばらく様子をみていましたが症状が全く改善しないため、発症 12 日目（第 1 病日）に診療を依頼されました。本症例は、歩行は可能ですが、左後肢を挙上し蹄底を着地させる時に負重をひどく嫌い、すぐに左後肢を挙上し右後肢で負重する歩

様を示しました。触診では、腫れた球節の特に外蹄側に強い疼痛がみられました。診断的削蹄を行いました、蹄底や趾間に病変を見つけることはできませんでした。左後肢・外蹄に何らかの蹄疾患があることを予想し、蹄ブロックをその内蹄に装着すると臨床症状は改善したため経過観察としました。しかし、跛行は完全に消失しなかったため、第13病日に診断を目的にX線検査を実施しました。携帯型X線発生装置（PX-20BT：ケンコー・トキナー、東京）を用いて、球節部を側方からX線撮影（管電圧60 kV、2 mAs）した結果、末節骨において、その骨の陰影よりX線透過性の高い欠損部が中節骨-末節骨関節の下部（遠位）にみられ、その頭側と踵側で末節骨の骨体は完全に分離していました（写真-1、矢印）。このX線所見から左後肢・外蹄における末節骨骨折と診断しました。跛行は残るものの改善がみられ始めた第38病日に、末節骨骨折の骨癒合の判定を行うために左後肢・外蹄の超音波検査を実施しました。携帯型超音波装置（HONDA HS-101V：本多電子株式会社、東京）を使用し、軽く削切した蹄底に超音波ゲルを塗布し、5 MHzのリニア型プローブを当てて走査した結果、末節骨底面を示すエコー源性ラインが屈筋結節のすぐ頭側部で13.2 mmにわたって完全に消失しているのが描出されました（写真-2）。その消失部より深部は無エコーであり、末節骨底面ラインより約2 cmの最深部では、底

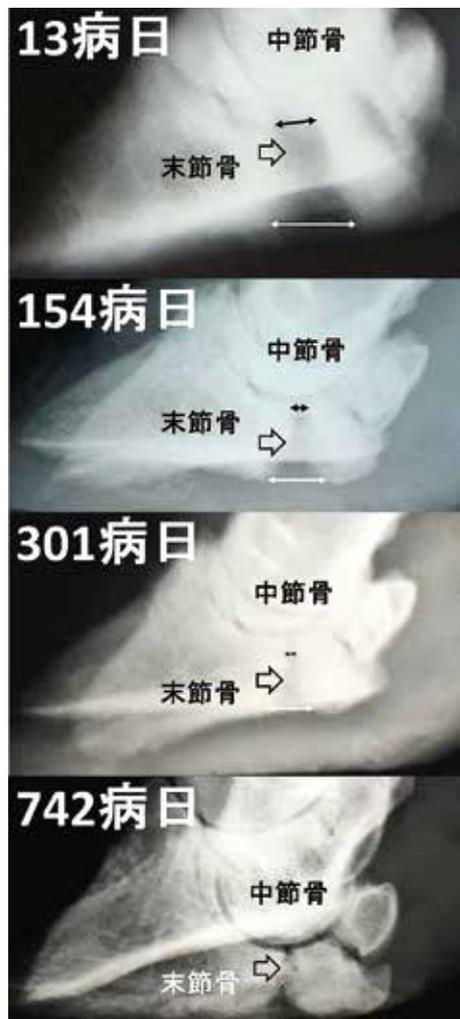


写真-1 第13病日、第154病日、第301病日および第742病日に撮影した左後肢蹄のX線側方像。矢印は末節骨の骨折部を示しています。骨折部の近位幅(黒両矢印)および遠位幅(白両矢印)が、経過とともに小さくなっているのがわかります。

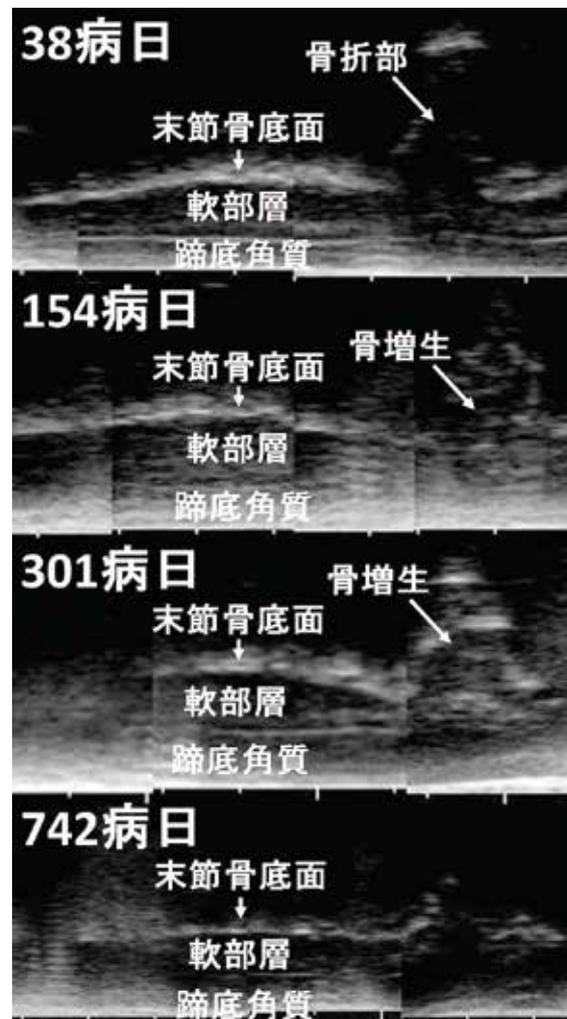


写真-2 第38病日、第154病日、第301病日および第742病日における左後肢・外蹄蹄底の超音波画像。

面ラインと並行して7.3 mmのエコー源性のラインが描出されました。このラインは、第13病日に撮影したX線所見から、中節骨-末節骨関節における中節骨の関節面であることが推測されました。その後、跛行がほぼ消失した第154病日に、治癒判定のために画像検査を行いました。超音波画像上、末節骨底面ラインの消失幅は10.3 mmと減少し、欠損部最深部においてエコー源性ラインは描出されませんでした。欠損部にはエコー源性の点状構造が散在しており、骨癒合に伴う骨増生の所見と評価しました。X線検査では、末節骨の骨折ライン（骨欠損部）の近位および遠位幅の減少が確認され、超音波所見を裏付けていましたが、骨欠損部におけるX線透過性の減弱（骨癒合の所見）ははっきりと分かりませんでした。本症例では、301病日、742病日に画像検査を実施し、骨癒合の状態を観察しました。超音波検査では、301病日に末節骨底面ラインの消失部に蓋をするようにエコー源性ラインがみられ、欠損部のエコー源性も増加し、742病日には、その欠損部の大きさは、特にその深部において減少していました。X線検査では、301病日において、骨折ラインの近位および遠位幅はさらに減少し、742病日では、骨折ラインの近位3分の2の位置まで、良好な骨癒合がみられました。

まとめ

牛の末節骨骨折の典型部位は、本症例でも認められた中節骨-末節骨関節の直下（遠位）です。牛蹄のX線検査は、側方撮影において内蹄と外蹄が重複しますが、それでも、その病変をはっきりと描出できるため、最も有用な画像診断ツールに違いありません。一方、牛蹄の超音波検査も、本病変を末節骨底面ラインの消失部という分かりやすい所見で示すことができ、X線検査を補足するのに有用であることがわかりました。特に、X線検査は末節骨骨折に伴う周囲の軟部層に生じる病変を描出することはできませんが、超音波検査では、骨折部より遠位（超音波画像上では浅層）の軟部層（比較的低エコー）や軟部層-蹄底角質の境界部（高エコーライン）、蹄底角質（軟部層よりは高エコー）が明瞭に描出されるため、軟部層や蹄底角質の損傷を同時に評価することができます。さらに超音波検査は、末節骨骨折の骨融合をX線検査よりも早い段階で描出することができる可能性があります。牛蹄の超音波検査では、検査する肢を挙上・固定する必要があり、牛にある程度のストレスを与えます。また、蹄底にプローブがしっかりと当たるように、蹄底をある程度平らに削切することも必要です。さらに、超音波ゲルを使用することが推奨されるなど、多少の面倒くささではありますが、疑わしい牛の蹄底にプローブを当てて一度診断してみたいかどうか？

最後に、蹄葉炎における末節骨の沈下は末節骨底面における加齢性の骨増生の原因となっています。同時に、骨髄炎の進行などに伴い末節骨の骨質も脆弱となることが予想されます。本症例における末節骨骨折は後肢・外蹄の中節骨-末節骨関節の直下に発生していますが、この部分は蹄底からの感染も含めて、最も骨病変が生じやすい部分と考えられます。この状態で、外蹄と内蹄の負重圧差や傾蹄に伴う不自然な肢勢による力学的な負荷がかかると、末節骨骨折が誘発されるのかも知れません。つまり、牛の末節骨骨折は突然発症する運動器疾患ではありますが、その発症以前にすでに、危険信号となる形態的異常が末節骨に生じていると考えられます。牛蹄のX線検査や超音波検査は、発症後の末節骨骨折の診断や治癒判定だけでなく、発症前の前駆病変を検出するのに役立つことができるのかも知れません。

参考文献

Tsuka T, Ooshita K, Sugiyama A, Osaki T, Okamoto Y, Minami S, Imagawa T. Quantitative evaluation of bone development of the distal phalanx of the cow hind limb using computed tomography. J Dairy Sci 2012; 95 : 127-138

大下克史、柄 武志。Computed tomography を用いた傾蹄牛の趾骨所見の観察。日獣会誌 2017 ; 70 : 155-158

Ooshita K, Tsuka T, Itou Y. Ultrasonographic changes associated with the healing process in a fracture of the distal phalanx in a cow. J Vet Med Sci 2020 ; 82 : 1295-1298

動物病院だより No.25 ER八王子 動物高度医療救命救急センター(東京都八王子市)

センター外観



信田センター長 ▶



本センターは2020年4月1日に開院した二次診療施設で完全紹介制(夜間は救急外来に対応)の病院です。これまで他のERグループが積み重ねてきたノウハウを「救急集中治療センター」という形で集約し、あわせて腫瘍科・軟部外科・神経科・整形外科・循環器科の各専門科において高度獣医療を実施しうる体制を整えております。最新の医療機器も揃え、チーム医療で全力を尽くします。

センター長/信田 卓男

(麻布大学名誉教授・麻布大学卒業)

- ▶ 獣医師(常勤) 15名 (非常勤) 11名
- ▶ 動物看護師(常勤) 12名 (学生アルバイト) 20名
- ▶ 医事課 3名

〒192-0364 東京都八王子市南大沢 4-7-2

☎ 042-670-1277

HP ▶ <http://er-animal.jp/hachioji/>

【同グループ病院】

動物救急センター練馬 ☎ 03-6913-4160

〒117-0032 東京都練馬区谷原 2-1-25

HP ▶ http://er-animal.jp/er_nerima/

動物救急センター文京 ☎ 03-3830-0889

〒113-0001 文京区白山 1-37-11 白山カトウビル1F

HP ▶ http://er-animal.jp/er_bunkyo/

動物救急センター府中 ☎ 042-306-8052

〒183-0006 東京都府中市緑町 1-17-1 S・R・K 1F

HP ▶ http://er-animal.jp/er_fuchu/

牛のワクチン接種で一番大切なこと

NOSAI道東 根室西部事業センター

加藤 肇

牛の飼養規模の大型化ならびに家畜の広範囲な移動が進む中で、ウイルスや細菌などによる感染症を予防するためにワクチンは経営上欠かすことができないツールの一つとなっています。しかし、ワクチンの取り扱いが悪い、あるいは注射時に適正に使用されていないため、その効果が十分に発揮されない事例がみられます。

そこで、ワクチンの効果を発揮するために、最も大切なことであるワクチン、特に生ワクチンの温度管理について解説します。

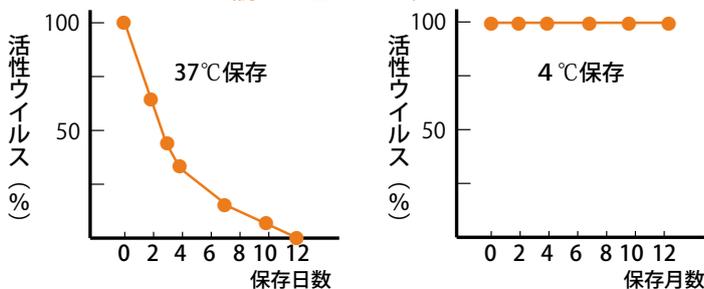
生ワクチンは高温に弱い

生ワクチンには鼻腔内投与型と注射型の二種類がありますが、いずれの生ワクチンも高温の影響を受けやすい傾向にあります。高温などの熱が加わるとウイルスや細菌が変性を起こし、免疫効果が十分に発揮されないことがあります。溶解前のIBR生ワクチンは、4℃で保存した場合（つまり冷蔵庫で保存）ウイルスの活性に変化は全く認められません（図1）。しかし、37℃の状態（暖かい部屋や車内）に放置すると（写真1・2）、12日後には活性ウイルス（生きているウイルス）は99%も減少し、ほとんど効果がなくなります。

ワクチン取扱上の注意

- ① 一般的に、熱に対して非常に弱い。
- ② 直射日光に弱い。
- ③ 2～10℃の冷暗所保存が原則。

乾燥生ワクチン（溶解前）の温度感作による影響
（例：IBR生ワクチン）



「(株)微生物化学研究所社内資料より」

図1 ワクチン取扱上の注意



写真1 室温でのワクチンの放置は厳禁



写真2 冷蔵保存しないワクチンの配達は厳禁

ワクチンは必ず冷蔵庫で保管しましょう（写真3）。農家の中には、ワクチンを冷凍庫で保管している場合も見受けられますが、冷凍すると液体容器の破損や、不活化ワクチンにおいては解凍後に析出物が現れるなどの異常を認めることがあります（写真4）。ヒトの新型コロナウイルスの保管は冷凍ですが、牛のワクチンは必ず冷蔵庫で保管してください。移動する場合も冷蔵保存は必須です（写真5）。



写真3 ワクチンは**冷蔵庫**で保管しましょう



写真4 冷凍庫での保存：凍結は容器の破損やワクチンの品質異常の原因となります



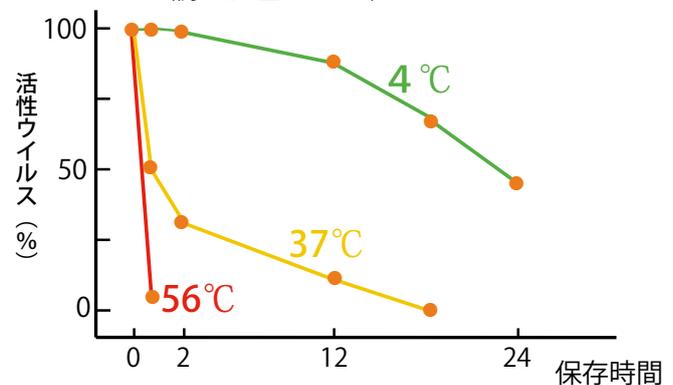
写真5 保冷剤を用いたワクチンの移動及び一時的な保管

溶解したワクチンは速やかに接種しましょう

溶解したワクチンは有効成分のウイルスが一層不安定になり、時間を追うごとにその活性（つまりワクチンの効果のこと）は著しく低下します。IBR生ワクチンは、4℃では溶解後2時間まではほとんど影響がなく、12時間後では活性ウイルスは約10%程度に減少しています。一方の37℃で一時間放置すると、活性ウイルスは約50%が死滅し、56℃では100%が死滅しています（図2）。生ワクチンは活性ウイルス（生きています）量が少ないと接種しても十分な免疫効果が得られません。

生ワクチンは溶解後熱に非常に弱い

乾燥生ワクチン溶解後の温度感作による影響
（例：IBR生ワクチン）



「(株)微生物化学研究所社内資料より」

図2 生ワクチンは溶解後熱に非常に弱い

ワクチンは溶解したら速やかに接種しましょう。集団接種などであらかじめ溶解して注射器で吸って多頭数準備しなければならない場合は、必ず保冷剤を入れた容器で保管し、朝溶解したものはどんなに遅くても夕方までに接種しましょう（写真6・7・8・9）。



写真6

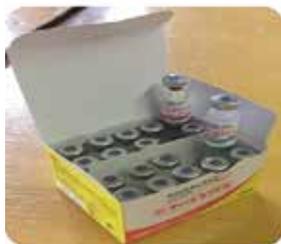


写真7 注射器に吸ったワクチンの保存は厳禁
溶解したワクチンは速やかに使用しましょう



写真8 注射器に吸ったワクチンはアイスボックスに入れて移動すること

生ワクチンは溶解後速やかに接種：鼻腔内投与型生ワクチンの場合（注射型生ワクチンも同様です）



●生ワクチンは必ず冷蔵庫で保管し、溶解後は速やかに接種しましょう。



注射器の針を外して速やかに鼻に入れる



写真9

牛のワクチンはヒトの新型コロナワクチンと同様に温度管理を確実行い、溶解後速やかに接種することで、初めてその効果を発揮することができるのです。

これさえ守れば生ワクチンは効きます。

- ワクチンは冷蔵庫で保存すること
- 注射器に吸ったワクチンは速やかに接種すること

ある女性議員が「女性はいくらでも嘘をつける」と言ったそうです。この言葉は、真偽が無限ループになっていて結論が浮遊し、あの有名なパラドックスと同類ですね。

ただ、ここに「私を除いては」という前提が入るとこの言葉は成立しそうです。そして、この前提がかなり危ういのがこのパラドックス話の最も注目される点かもしれません。

先日、ジビエをめぐる講習で射撃の照準調整について解説を聞きました。100m先の的で調整した銃で200m先の的を狙う時は、当然、少し上を狙う。では近間の30m先の的を狙う時はどうしますか？ …同じく少し上を狙うのが正解だそうです。これも結構パラドックスですね。原理はネットを見てくださとのこと。

同じく射撃系の話ですが、アーチェリーでは「近似的は当たらない」というのがあり、これをパラドックスと言っていました。30m先の的で高得点を出す人が5m、10mの的では「アレッ」という成績らしいのです。発射の様子をスローモーションで見たこと



ドクター・タッコブの
埋め草シリーズ
NO. 15

パラドックス

がありますが、その瞬間、矢はたわみ、揺れながら進み、安定するまで一瞬の間がありました。その時の矢の不安定さが「的に当たらない」という現象につながるのでしょうか。

自転車は重心が高い方が安定するというのでしょうか。幅の狭い一本橋を自転車で渡るときは、無意識のうちに、サドルから腰を上げペダルの上に立ちあがって重心をあげます（やった人は少ないでしょうが）。そう考えると子供が最初に練習する小さな自転車は、重心が低く、不安定で、実は大変難しい自転車だったんですね。

ところで、エタノール消毒ですが、なぜ原液を使わず、80%とかに薄めて使うのでしょうか。ちょっとしたパラドックスですよ。この話、医薬に関わるものにとってウラ、オモテ、枝葉を付ければ良い話の種になりそうです。

なかのよしのり
ドクター・タッコブこと **中野良宣** 獣医師：
北海道大学卒で北海道家畜保健衛生所長を定年退職後、畜産コンサルタント「リサーチタッコブ」を北海道夕張郡由仁町に開設。由仁町は松浦武四郎が地名タッコブと書き残した所。現在、隣町の栗山町在住。農場HACCP主任審査員、JGAP（家畜・畜産物）審査員補。アイヌ語地名研究会会員、北海道文化財保護協会会員。

実物に近い触感を再現！ 繁殖技術者養成用ウシ卵巣モデルについて

北里大学 獣医学部

鍋西 久

1. 手のひらの感覚で卵巣の状態を見極める

直腸検査で始めてウシの卵巣を触診しようとする初心者に対して、技術指導者は卵巣や卵胞、黄体の触り心地の表現にとっても困っているのではないのでしょうか。筆者も家畜人工授精師講習会において、初心者の傍らで、“どうして分からないかなあ、そこにあるのに・・・”という経験を何年もしてきました。目に見えないものを相手に伝えイメージさせ、“これだ”と触診で納得させるまでの過程はととても重要かつ根気のいる作業です。とは言っても、誰しものが通らなければならない人工授精師の第一歩目ということになります。今では熟練した匠の技を持つ人工授精師も獣医師も、最初の第一歩があったことに間違いありません。長年の経験と勘、そして何より、手のひらの感覚こそが熟練の技術者の武器でもあります。手のひらの触感で卵巣にある構造物の有無や状態を頭の中でイメージして繁殖ステージを推察するばかりでなく、人工授精や受精卵移植のタイミングを判断する直腸検査は繁殖技術者には必須のスキルであり、このスキルを習得して初めて繁殖技術者としてスタートラインに立ったと言っても過言ではありません。繰り返しになりますが、目に見えないものを手のひらの感覚で見極めることは特殊な技術だと言えます。

2. 繁殖成績にも影響を及ぼす繁殖技術者の技術力

近年では乳用牛の繁殖成績低下は全国的にも危惧されている問題のひとつとなっています。母牛を妊娠させ、乳生産によって所得を得るという前提がある以上、母牛の繁殖成績（生産率）の良し悪しは、酪農経営にとっては個体乳量よりも経営に及ぼす影響が大きくなることを認識しなければなりません。国内における乳・肉用牛の繁殖成績の現状をみると、いずれも低下傾向で推移しています。

繁殖成績低下には、種々の要因が複雑に関与していることは容易に推測できます。そのなかでも、人的要因とも言える繁殖技術者の技術力を底上げすることは非常に重要な課題です。特に、経験の浅い繁殖技術者では、生産現場（農家）で十分なトレーニングをする機会が乏しく、結果的に経験不足（技術力不足）に陥っている可能性も否定できません。言い換えると、繁殖技術者の技術力向上は農家の生産性向上に直結する課題であるにもかかわらず、未だ対策の余地があると言えます。そのため、繁殖技術者を養成するための効果的なトレーニングツールが必要であると考えました。

一方で、近年、リモートセンシング技術、クラウドシステムをはじめとした情報通信技術（ICT）の活用が急速に進展し、畜産現場においても活動量による発情検知技術等が広く普及しています。さらに最近では、人工知能（AI）を活用した取り組みも展開されるようになってきました。しかしながら、畜産現場においてICTや

AI、ロボット化がいくら進んだとしても、人工授精可否の判断とその手技操作は技術者（ヒト）が担わなければならないものであると考えています。すなわち、繁殖技術者の技術力が生産性に影響を及ぼす要因であることに将来も変わりはありません。そのため、優れた繁殖技術者の養成が重要になってきます。

3. 動物にもヒトにも優しい模擬モデルの開発

現状における家畜人工授精師講習会や繁殖技術者養成方法においては、ウシ生体を用いた直腸検査のトレーニングが一般に行われています。ところが、初心者による直腸検査は、供試牛に対して大きな負担となっているものと考えられます。近年、世界的にも動物福祉の考えが広まり、生体数や生体への負担を考慮して、模擬モデルの導入が国内外の獣医学教育でも進んでいます。これまで、家畜人工授精師講習会では、初めてウシの直腸検査を実施する初心者に対しては、理解度と習熟度を高める目的で、と畜場由来の実物の生殖器を用いた実習も積極的に実施してきました。イメージが湧かない初心者に対しては、実物のウシ生殖器を用いることで一定の教育効果は得られるものと確信しています。しかしながら、衛生上の問題や採取の手間、保存の問題等多くの制限があるため、日常的なトレーニング教材として実物のウシ生殖器を活用し続けることは現実的ではありません。

医学分野に目を向けると、触診、採血や縫合など様々な手技を対象としたシミュレータが国内外で広く普及しており、学生や初心者を対象として、診断や治療のトレーニング教材として活用されています。また、倫理的な面から動物実験が難しくなったことから、臓器モデルや患者モデルなどのシミュレータの研究開発が進んでいます。これは、3Dプリンタに代表される製造技術の急速な発達によるものです。

一方で、畜産分野では海外製の獣医臨床用モデルはあるものの非常に高価であり、生産現場における日常的な技術者養成の教材として活用できるトレーニング教材は見当たりません。

そこで筆者は、上記の問題点を解決するため、家畜人工授精講習会や繁殖技術者養成のトレーニング教材として最新の3Dプリント技術を活用して、動物福祉に配慮したウシ卵巢モデルを民間企業と共同で新たに開発しました。

開発したウシ卵巢モデルは、筆者のこれまでの繁殖技術者としての手のひらの感覚をもとに、硬さの異なる三段階の卵巢モデルを3Dプリント技術とシリコンゲルを用いて、現場で活躍している獣医師の意見も取り入れながら忠実に再現しました。さらに、性周期に応じた卵巢の変化を習得するため、性周期のステージに応じて卵巢に構造物（卵胞、黄体）を付加するとともに、典型的な卵巢疾患（卵胞のう腫）のモデル化も実現しました。卵巢実質、卵胞、黄体の異なる触り心地を再現するにあたっては、材質や硬さに関して多くの試行錯誤を行ったことで、実物により近い触感にできたのではないかと自負しています。

現時点では、構造物のない卵巢、卵胞を有する卵巢、黄体を有する卵巢、卵巢と黄体が共存する卵巢、卵巢実質内に黄体が存在する卵巢、のう腫様卵胞を有する卵巢、の計6パターンの卵巢モデルを揃えています（写真1）。



図1 開発したウシ卵巢モデル（6パターン）

開発した卵巣モデルは、初心者または経験の浅い技術者に対する初期段階のトレーニング教材として効果的に活用できるものと考えられます（写真2）。また、農家に対する説明教材としても活用が見込まれます。本学では、昨年度の家畜人工授精講習会からこの卵巣モデルを取り入れたところですが、例年よりもウシ生体での直腸検査によって、卵巣を触診できるまでに要する日数を短縮できたのではないかと感じています。



図2 卵胞の触感を再現

ほとんどの都道府県では家畜人工授精等講習会を開催しており、家畜人工授精師の免許が交付されています。本資格は実用性の高い国家資格のひとつです。家畜人工授精講習会では、直腸検査および人工授精技術習得のため、長期間にわたって直腸検査の訓練を日々行うこととなりますが、複数の初心者が毎日直腸検査を行うことは、供試牛に対して大きな負担となっているものと考えられます。近年、世界的にも動物福祉の考えが広まり、生体数や生体への負担を考慮して、模擬モデルの導入が国内の獣医学教育でも進んでいることから、家畜人工授精講習会における初期段階の実習においては、模擬モデルを用いた十分な基礎訓練によって直腸検査および人工授精技術を習得し、次の段階として、牛生体を用いた実習へと移行することで、供試牛への負担を大幅に軽減できると考えられます。また、家畜人工授精等講習会のみならず、畜産系大学はもとより、農業高校における教育用教材としての需要も高いと考えられます。このような動物福祉に配慮した手法は、国際的な潮流に沿った取り組みと言え、繁殖技術者の質的向上による農家の生産性向上にも大きく寄与するものと考えられます。

一方で、近年、持ち運びが容易な携帯型の超音波画像診断装置（エコー）が、人工授精臨床現場において普及が進んでいることを背景に、エコーを用いた牛の繁殖技術向上に関するニーズが高まってきており、各地で講習会等が開催されるようになってきました。そこで、要望も多かったエコー観察用のウシ卵巣モデルもこのほど開発し、卵巣モデル第二弾として製品化することとなりました（写真3）。経験者なら分かると思いますが、エコーで卵巣を観察するためには、まず、エコー画面に卵巣がどのように映るのかを習熟する必要があります。プローブを操作しながらうまく卵巣を映し出す技術も求められます。エコー観察用卵巣モデルは、生体やと畜場由来の卵巣を用いずとも、これらの初期段階の技術を習得することを目的として開発したものです。もとに



図3 超音波（エコー）観察用ウシ卵巣モデル

なったのは、ヒト用の模擬皮膚素材であり、共同研究企業の特許技術を活用し、エコー観察下で実際の牛の卵巣のように映るので、エコー観察において初期段階における基礎技術習得に役立つものと考えられます。さらに、最近需要が急速に高まっている、体外受精卵作出のための、生きた牛の卵巣内からの卵子吸引（経腔採卵：OPU）の技術習得にも活用が見込めます。

4. 今後の取り組み

今後の取り組みとして、現在、エコー下穿刺皮膚モデルについての開発を進めているところです。ヒトの医療分野においては、エコーで視認しながら血管に針を刺すエコー下穿刺という医療手技の訓練を行うための安価な皮膚モデルのニーズが高く、ECMO 導入のための血管確保の学習等に使用されています。小動物の医療現場においても、エコーで視認しながら採材や治療を行う場面もあるとのことですが、生体を用いた技術習得は現実的ではありません。そこで現在、ヒト用の皮膚モデルと同じ素材を応用して、動物用のエコー下穿刺皮膚モデルの開発に着手しました（写真4・5）。今後は、より実用性を高めるため、獣医療の現場のニーズ等を取り入れたいと考えておりますので、もし、興味のある先生がおられましたら、ご一報頂ければ幸いです。



図4 開発中の動物用エコー下穿刺皮膚モデル

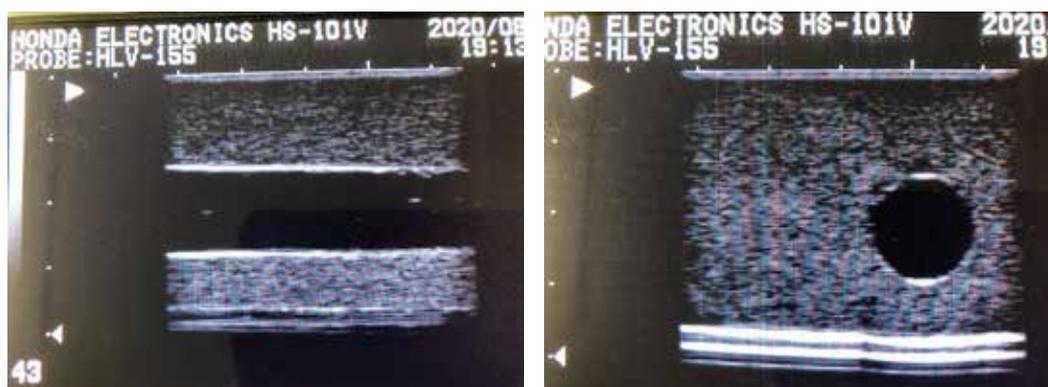


図5 開発中の動物用エコー下穿刺皮膚モデル（エコー画面）

詳細については、以下 HP をご覧ください。HP：<https://livestockjapan.com/>

なお、今回紹介したウシ卵巣モデルは、全国の MP アグロ(株)の支店を通じて販売されています。

馬の臨床（外科手術）における CT検査の応用とその有用性

帯広畜産大学臨床獣医学研究部門・社台ホースクリニック

田上 正明

はじめに

「X線CTは、多くの調査において過去40年間における医学の発明トップ5にあげられる技術である。さらにMDCT（多列検出器型CT：multidetector-row CT）の登場は、CTのみならず診断の全領域における飛躍的進化と考えられ、この結果、米国をはじめ地球上のすべての国々でCT検査件数は指数関数的に増加している。」（MDCTの基本 パワーテキスト 序文 Mahadevappa Mahesh, MS, PhD より）

余談です。世界で初めて商業用のCT装置を開発したのは英国のEMI社ですが、筆者が愛してやまない「ビートルズ」はEMI社からレコードを出していて、彼らのレコードの驚異的な売り上げが、EMI社でのCT装置の研究開発費になっていたそうで、CT装置は「ビートルズによるもっとも偉大な遺産」といわれるそうです。ちなみに、日本にCT装置を導入したのは東芝ですが、それもレコード事業（東芝EMI）での提携があったからだったそうです（円形で聞いた人を幸せにするレコード、円形で検査した人の幸せ/健康に資するCT装置というところでしょうか・・・）。

ヒト医療ではもちろんのこと、小動物獣医療においてもCT検査は広く応用されており、高度獣医療（二次診療）には必須のモダリティになっています。

また、海外の馬獣医療（二次診療）の現場では、多くの馬病院で多数の馬にCT検査（MRI検査も）が実施され、馬の高度獣医療を支えています。

残念ながら、我が国においては、主に後述する理由（CT検査のデメリット）によって、これまでほとんど実施されてこなかった現状があります。

CT検査のデメリットとメリット

まず、馬に対するCT検査のデメリットから述べます。最も大きな問題は金銭的なものです。

大きなガントリーを持つCT撮像装置自体、その装置の維持・管理費、馬を吊起し移動するためのホイスト、高い天井を持つ大きな建屋（安全な倒馬・覚醒室）、その大きな建屋の放射線遮蔽・防護、撮像時に馬を保定する特殊な強度と材質を持つ架台には、非常に多額の資金が必要になります。

しかも、人や小動物のように症例数が多くないために、コストパフォーマンスは極端に悪くなります。

検査の際には全身麻酔が必須であり、実際の撮像には高度な専門知識と経験（人の10倍の体重を持つ動物をCT撮像するための）を有するオペレーターが必要になります。

CT検査の画像診断学的な大きなメリットは、空間分解能が極めて高く、ボリュームデータ（三次元データ）

ならびに任意の方向の断面像が得られることです。すなわち、馬の臨床で従来使用されてきたレントゲン・超音波などのモダリティでは決して見る事が出来なかった画像情報が得られるということです。

また、検査の際には全身麻酔が必要になりますが、比較的短時間で安全に撮像でき、得られた画像をすぐに処理して貴重な画像情報を得ることが出来ます。それをもとにして（術前にCT所見を検討して）外科手術を行うことが可能であり、実際に多くの症例に実践してその有用性を確認してきました。

これらの画像診断学的な素晴らしいメリットは、馬の臨床（外科手術）のレベルアップに大きく貢献するものと思われま。これまで帯広畜産大学動物医療センター産業動物診療科で撮像された馬のCT所見を紹介し、CT検査の有用性を検討したいと思います。

帯広畜産大学動物医療センターにおける馬のCT検査の概要

帯広畜産大学動物医療センターは2016年に開設され、その産業動物臨床棟の中央にCT検査室があり、伴侶動物と馬のCT検査が行われてきています（図1）。CT撮像装置はキヤノン社製“**Aquilion**”、16列MDCT（多列検出器型）で、最高電圧・電流は135Kv・300mA、スライス厚：0.5mmの撮像が可能な機種です。

ガントリーの直径は90cm（汎用機は72cm）と大きく、サラブレット成馬（体重：500kg）でも仰臥位に保定し、後肢を伸ばした状態で後肢（膝関節）・腰椎・骨盤の撮像、前肢を伸ばした状態で頭部・前肢（肘・肩関節）・頸椎（第1胸椎まで）の撮像が可能です。

症例を全身麻酔下にて専用の架台（カーボンファイバー製、耐荷重：1トン、固定）に載せ保定後に、CT装置のガントリー自体が移動して撮像を行います（図2）。撮像された画像は、Virtual Place、AZEを使用して画像処理・解析を行うことが出来ます。

これまでは、前述した理由と大学が馬産地である日高・胆振地方から離れていることもあり、馬の臨床例に対するCT検査はほとんど行われてきませんでした。筆者が2018年10月から赴任したことをきっかけに、この「お宝」が何とか馬の臨床に利用できないかと試行錯誤した内容をご紹介します。

【CT検査の方法】 馬のCT検査には全身麻酔が必要となるため、通常の予定手術と同様に絶食・除鉄などの準備をしておきます。

まず、メドミジンで鎮静後、検査、静脈留置等を行い、再鎮静後に倒馬・覚醒室にてジアゼパム・ケタミン・プロポフォールの静脈内投与により倒馬します。気管挿管・導尿を行い、ホイストで吊り上げCT検査室に移動します。検査中はプロポフォールのCRIを行い、心電図をモニターし、デマンドバルブを使用した呼吸管理（自発/補助）を行います。架台に保定（仰臥/横臥位）しCT撮像を実施します。

検査終了後、検査のみの症例は、倒馬・覚醒室に移動し覚醒・起立させます。CT検査後に手術を行う症例は、CT検査室の前室にて手術台に保定し、吸入麻酔に移行し手術準備後に手術室に移動します（図3）。

CT検査の所要時間は、検査部位や保定の難易度にもよりますが（頸椎・脊髄造影検査の症例を除く）、約10～25分（平均：16.8分、中央値：13分）ほどになります。骨盤骨折などの症例には倒馬、覚醒・起立時に



図1 帯広畜産大学動物医療センター

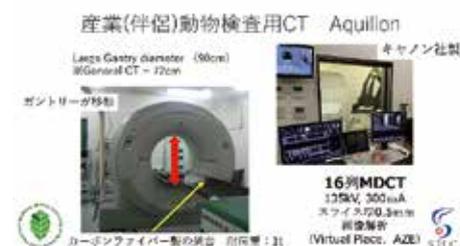


図2 CT装置の概要



図3 CT検査・手術の動線

スリングを使用し、ごく安全に問題なく実施することが出来ました。

【症例の概要】 CT検査の実施・調査期間は2018年11月から2021年2月まででした。

検査頭数は60頭（延べ62頭：手術前後に各1頭）、品種はサラブレッド：56頭、重（日本輓系）種：2頭、乗用種・北海道和種：各1頭でした。用途は育成馬：39頭、競走馬：14頭、繁殖雌馬：5頭、種雄馬・乗馬：各1頭でした。年齢は当歳：9頭、1歳：21頭、2歳：11頭、3歳：10頭、4・7歳：各2頭、5・11・14・15・17歳：各1頭でした。

【CT検査部位】 CT検査部位は、複数部位を撮像した症例もあり以下の通り（延べ数/一部頭数）で、頭部：11、頸部（脊椎造影）：5、肩関節：3、肘関節：7、手根関節：5、第3中手-第1指骨関節：3、蹄：6、肩関節から前肢遠位：1頭、骨盤：7、膝関節：9、足根関節：1、第3中足-第1趾骨関節：3、骨盤・腰椎・仙骨：2頭、骨盤から後肢遠位：1頭でした（図4）。

【CT検査の対象となった疾患】 CT検査の対象となった頭部の疾患は、副鼻腔嚢胞（Sinus Cyst）3頭（図5）、側頭舌骨関節症3頭（茎状舌骨の骨折/奇形・顔面神経麻痺）、上顎骨の感染症（上顎骨の穿孔・膿瘍）・リンパ腫（咽喉頭部）・歯原性嚢胞（Dentigerous Cyst）：各1頭でした（図6）。



図4 CT検査部位



図5 副鼻腔嚢胞 (Sinus Cyst)

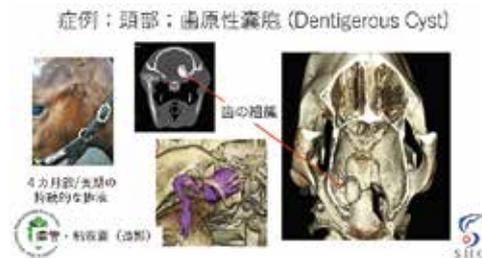


図6 歯原性嚢胞 (Dentigerous Cyst)

CT検査の対象となった整形外科疾患の内訳は、骨折が23頭でその部位は、骨盤骨折6頭（腸骨：1頭、寛骨臼：4頭、恥骨・坐骨：1頭）（図7・8）、第3手根骨骨折5頭（板状骨折：1頭、矢状骨折：4頭；内側3/外側1）、膝関節底側（後十字靭帯附着部）剥離骨折4頭、第1趾骨骨折3頭、蹄骨骨折：2頭、第3足根骨・尺骨・遠位種子骨（Navicular）骨折：各1頭でした。

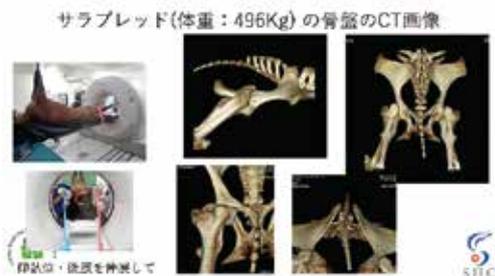


図7 骨盤のCT撮像

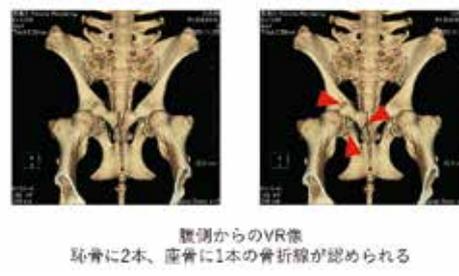


図8 骨盤骨折の症例

骨嚢胞が12頭でその部位は、肘関節5頭（橈骨近位：3頭・上腕骨遠位：2頭）、肩甲関節2頭（肩甲窩）、第3中手-第1指骨関節2頭（第1指骨近位）、膝関節2頭（大腿骨遠位・膝蓋骨：1頭、脛骨近位：1頭）、蹄関節1頭（蹄骨近位関節面）でした。

腰痠症：頸椎椎間孔狭窄症（脊椎造影）5頭、腰椎・仙骨の異常2頭、種子骨骨間靭帯損傷（部分断裂）

試験的関節鏡手術による)・肘関節(上腕骨遠位)の離断製骨軟骨症(OCD)・蹄骨骨折の疑い:各1頭、原因不明の跛行(前肢・後肢)2頭でした。

【CT検査後に外科手術/処置を実施した症例】 前述したように本学におけるCT検査の大きなメリットの一つとして、「CT検査所見をもとに専門的な外科手術を行うことが出来る」ということが挙げられます。CT撮像後手術前(手洗いの前)に、CT所見の説明(三次元画像・任意の断面像を見て)を受け、その有益な情報をもとに33頭の症例において、外科手術/処置を行うことが出来ました(図9)。

頭部の疾患の症例では、副鼻腔嚢胞(Sinus Cyst)3頭に対してFrontonasal Bone Flap手術を(図10)、側頭舌骨関節症(THO)2頭に対して角舌骨摘出手術を、上顎骨の感染症(上顎骨の穿孔・膿瘍)に対して膿瘍切開/洗浄・骨搔爬・ドレナージ手術を、歯原性嚢胞(Dentigerous Cyst)に対して瘻管・粘液嚢摘除手術、臼歯の歯列異常に対して臼歯の鑿整・歯間隙の開窓術を実施することが出来ました。

整形外科疾患の症例では、何らかの関節疾患に対する関節鏡(試験的を含む)手術12頭、骨嚢胞に対する関節鏡視下骨嚢胞螺子挿入手術3頭、骨折に対する関節鏡視下螺子固定手術4頭、蹄骨骨折螺子固定手術2頭、尺骨骨折内固定(プレート)手術・第1趾骨骨折に対する骨片摘除手術・関節鏡手術/石灰沈着腫瘤摘除手術・蹄関節内注射:各1頭でした。



図9 検査後の外科(関節鏡)手術



図10 検査後の外科手術

【まとめ】 馬の様々な疾患に対する画像診断と外科手術におけるCT検査の応用とその有用性についての説明には紙面の限りがあり、ごく一部の症例の紹介のみで、十分に説明できないのは残念です。

いまだ端緒についたばかりで、数多くとはいえない症例に対するCT検査を経験してきた感じることは、馬の臨床においては新たなこのモダリティの大きな可能性です。

ガントリー直径が大きく、周辺設備もよく整備され、馬のCT検査によく適合した本学のCT装置を使用することにより、以前は見ることができなかった頭部・頸部脊髄の断層像の評価が可能となり、その解剖学的な理由から、従来のレントゲン検査では十分な画像情報が得られなかった肩・肘・膝関節はもとより、骨盤骨折の精細な診断が可能であることが判明したことは大きな成果だと思います。また、非常に診断が困難な腰椎や仙骨の問題(異常)も検出できる可能性が示唆される症例も経験しています。

言うまでもありませんが、蹄骨も含めた四肢遠位の骨・関節疾患に対しても、従来のモダリティでは得られなかった三次元的な画像情報・断層像が得られることは、きわめて貴重であると考えます。

先に述べたように、CT装置を新たに導入し、維持管理していくことは大変なことになりますが、既存の本学のCT装置を使用すれば、輸送の手間はありますが、コストの面でも、検査の安全性についても、安心して利用でき、検査後に様々な外科手術が可能であることをご理解いただけたかと思います。

是非、一頭でも多くの馬のCT検査ならびにCT検査後の専門的な外科手術が実施され、一人でも多くの馬臨床獣医師・関係者の方々に、その有用性を実感していただければ幸いです。

豚テシオウイルス性脳脊髄炎の原因ウイルスの多様性

1) 東京農工大学 農学部 附属国際家畜感染症防疫研究教育センター

2) 麻布大学 獣医学部

大場 真己¹⁾・水谷 哲也¹⁾・長井 誠²⁾

はじめに

先般、家畜伝染病予防法が一部改正され、規定されている家畜伝染病（法定伝染病）や家畜伝染病予防法施行規則に規定されている届出伝染病の名称が変更されました。この名称変更は、名称が一般社会に与える影響や国際的な名称の使用実態を考慮し、公益社団法人日本獣医学会および公益社団法人日本獣医師会からの提言を踏まえて実施されました（家畜伝染病及び届出伝染病の名称変更のための政省令改正について 令和2年4月28日 農林水産省消費・安全局）。この改正で、豚エンテロウイルス性脳脊髄炎は豚テシオウイルス性脳脊髄炎に名称が変わりました。もともと豚エンテロウイルス性脳脊髄炎は社会に影響を与えるような名称でないことから予想されるように、本病名は国際的に使われている名称を和名に訳したものです。そもそも豚テシオウイルス（PTV）は旧豚エンテロウイルスの中の血清型（serotype）として分類されていたのですが、分子生物学的手法によるウイルス分類が行われるようになった結果、PTVは旧豚エンテロウイルスから離れ、同じピコルナウイルス科の中でテシオウイルス属として独立しました。旧豚エンテロウイルスには、現在の豚エンテロウイルス（PEV）と豚サペロウイルス（PSV）も含まれていました。では豚エンテロウイルス性脳脊髄炎と呼ばれていた張本人のPEVやPSVは豚テシオウイルス性脳脊髄炎に関わるのか、などややこしくなっておりますので、本稿では豚テシオウイルス性脳脊髄炎の原因ウイルスを整理しながら最新知見を紹介します。

豚テシオウイルス性脳脊髄炎

豚テシオウイルス性脳脊髄炎は、最初にチェコスロバキア（当時の国名）で1929年に発生した、病勢が激しく高い死亡率を示す豚の脳脊髄炎として報告されました。発生地地名からテッシュェン病と命名され、その後1940～1950年にヨーロッパを中心に流行し、経済的損失をもたらしました¹⁾。その後イギリスで病勢の弱い脳脊髄炎が発生し、その後ヨーロッパ各地でも報告され、タルファン病と命名されました。病性の強いテッシュェン病タイプは、近年では2007年にハイチ、ドミニカ共和国で発生がみられましたが、それ以外にほとんどみられなくなり、現在では病性の弱いタイプによる疾患が世界各地で散発的に発生しています¹⁾。

我が国でも病原性の弱いタイプの本病が散発的に発生してきましたが²⁾、以前は中枢神経病変部の遺伝子検査は陽性であってもウイルスが分離されない症例は届出の対象とならなかったため、届出伝染病として報告されている件数以上に本症が発生していると考えられます³⁾。我が国ではこれまで罹患率、致死率が高い症例は認められておらず、病勢は弱い若齢豚に運動失調、振戦、全身の麻痺および遊泳運動などの症状を認める症例が発生しています（図1）。発症した豚を剖検し、病理組織学的検査を行うと、中枢神経、特に大脳に非化膿性の脳室

炎、脳室周囲炎および髄膜炎、囲管性細胞浸潤が認められます³⁾ (図 2)。原因ウイルスは糞便中に存在し、経口または経鼻的に感染します。健康豚の糞便中にもウイルスが存在するため、中枢神経の病変部からのウイルス検出が必須となります。RT-PCR を用いて原因ウイルスの遺伝子断片を検出することは可能ですが、国際獣疫事務局 (OIE) の診断マニュアルには本法を用いての確定診断は受け入れられていないとあるので¹⁾、これまででは中枢神経病変部からのウイルス分離が必須となっていました。最近では PCR 産物のシーケンスや次世代シーケンスを用いて確定診断をすることが認められていますが、他のウイルスと共通の遺伝子部位を標的とした増幅領域の短い PCR 産物は、シーケンスしてもウイルス種を特定できない可能性がありますので注意が必要です。



図1 豚テシオウイルス性脳脊髄炎を発症した1～2ヶ月齢の子豚 (2004年、石川県)

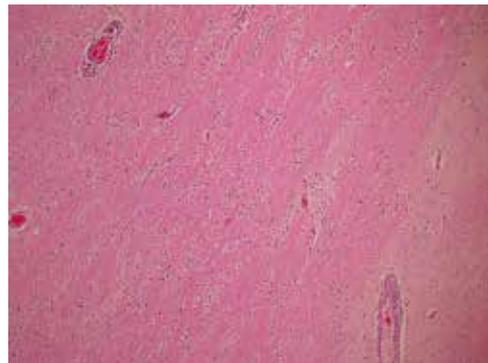


図2 豚テシオウイルス性脳脊髄炎を発症した豚に認められた中枢神経の病変。非化膿性の囲管性細胞浸潤が認められる。(2004年、石川県)

豚エンテロウイルス性脳脊髄炎と呼ばれていた時代の原因ウイルスの分類

旧豚エンテロウイルスは、交差中和試験による交差反応性により 13 の血清型 (PEV1～13) に分けられていましたが、実はその中に PTV、PSV および PEV が含まれていました。この 13 の血清型はさらに培養細胞における細胞変性効果の表れ方の違いにより血清型 1～7 および 11～13 は I 型、血清型 8 は II 型および血清型 9～10 型は III 型に分類されました。今考えると大変複雑な分類の仕方ですが、後に分子生物学的な手法による分類で I 型が PTV、II 型が PSV および III 型が PEV に分類されたことから、下記のような遺伝子構造がわかる前の時代からの確かな分類がなされていたことがわかります。

分子生物学的手法による新しいウイルス分類

ウイルスの分類は、従来は上述のような血清学的および生化学的性状の他、宿主域や伝播様式などにより行われていましたが、近年ではウイルス遺伝子による分類が国際ウイルス分類委員会 (ICTV) の基本的な手法をして用いられています。PTV、PSV および PEV の全塩基配列が明らかになり、その遺伝子構造を比較すると、それぞれ異なる形状であることがわかりました (図 3)。それぞれ遺伝子の 5' および 3' 末端に非翻訳領域 (UTR) が存在し、それに挟まれた 1 本のオープンリーディングフ

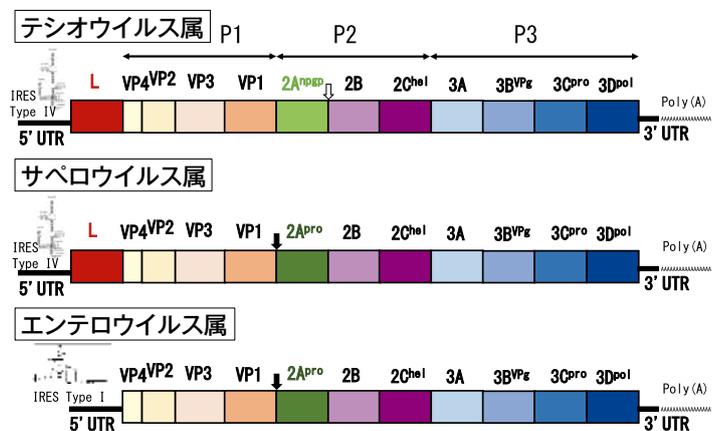


図3 テシオウイルス属、サベロウイルス属およびエンテロウイルス属の遺伝子構造

レームがある直鎖状のRNA 遺伝子であることは同じですが、5'UTR に存在し、蛋白質の翻訳開始に関わる internal ribosome entry site (IRES) の構造がPTV および PSV ではIV 型であるのに対し、PEV ではI型です。また、PTV および PSV にはL 蛋白をコードする領域がありますが、PEV にはありません。さらに2A においては、PTV は構造蛋白質の前駆蛋白であるP1 を修飾する際に2A は自らのC 末端を切断するのに対し、PSV およびPEV ではP1 のC 末端を切断します。このようなことが明らかとなったので、前述のように血清型1～7 および11～13 (I 型) はテシオウイルス属、血清型8 (II 型) はサペロウイルス属、血清型9、10 (III 型) はエンテロウイルス属という属 (genus) に分類され、その中においてPTV はテシオウイルス A、PSV はサペロウイルス A およびPEV はエンテロウイルス G という種 (species) となりました (https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/picornaviridae)。種はさらに型 (serotype または genotype) に分類されますが、旧エンテロウイルス血清型1～7 および11～13 はPTV-1～10、血清型8 はPSV1 および血清型9、10 はエンテロウイルス G1 および G2 という型になりました。ちなみに現在のところ、エンテロウイルス G はG3～G20 の型が追加され (<https://www.picornaviridae.com/sg3/enterovirus/ev-g/ev-g.htm>)、PSV はPSV2 候補株がハンガリーで豚の糞便材料から見つかっています。

テシオウイルスの多様性

PTV は、種としてはテシオウイルス A の1 種でしたが、その中に13 の型 (前述のPTV-1～10 にPTV11～13 が加わりました) が知られていました。この型は、ウイルス遺伝子による分類が行われる以前は、交差中和試験による血清学的な手法によって分類されていました。血清学的性状はウイルスの構造蛋白により誘導される免疫で決定されますので、ウイルス構造蛋白をコードする遺伝子領域であるP1 領域、特に最もウイルス表面をコードするVP1 遺伝子が血清型に相関することが知られています。ICTV によるウイルス属の規定は構造蛋白領域以外の遺伝子も対象にしていますが、種の中の型を分類する場合にはP1 またはVP1 遺伝子の系統樹および塩基配列の相同性が用いられています。それ以外の領域の解析では血清型と一致した結果は得られません。このことは、PTV は頻繁に遺伝子組換えを起こすためと考えられています。

我々は、我が国で飼養されている健康な豚の糞便材料を対象に次世代シーケンスを行い、9 株のPTV を検出しました (赤い丸の付いている株)。P1 領域のアミノ酸配列を用いて系統樹解析を行ったところ、2 株はテッシェン株やタルファン株と同じPTV-1 に分類されましたが、その他の株は既知の型とは異なっていました (図4)。既知の株とは明らかに異なっている4 株 (Ishi-Ta1、Ta2、Ka1 およびKa2 株) に当時は類似した株は発表されておらず、遺伝子の相同性から新たなテシオウイルスの種であることを論文に示して投稿しましたが⁴⁾、この4 株は時を同じくして発表された中国の株とともに、ICTV のピコルナウイルス

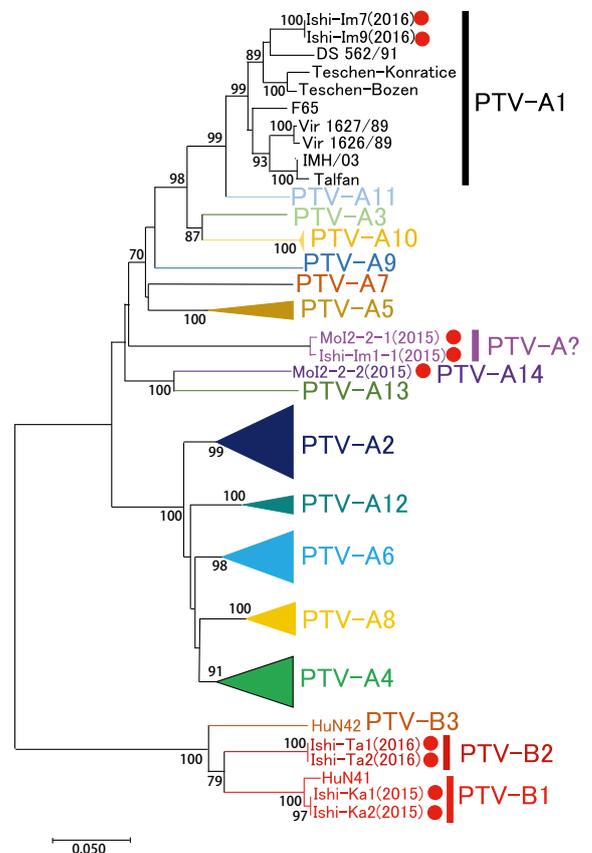


図4 テシオウイルス属のP1領域のアミノ酸配列によるNJ法を用いた分子系統樹

ワーキンググループ (WG) によりテシオウイルス B という新しい種として認定されました。現在のところ、テシオウイルス B は 3 つの遺伝子型が認められ (PTV-2A~2C)、そのうちの 2 つ (B1 および B2) に我が国で見つかった株が含まれます。テシオウイルス A に分類されたが既知の型とは異っていた 3 株については、我々は MoI 2-2-2 株は PTV-13 に分類され、MoI 2-2-1 および Ishi-Im 1-1 株は新たな遺伝子型 (血清型) と考えました。ところがピコルナウイルス WG は MoI 2-2-2 を新しい遺伝子型として PTV-14 に分類しましたが、MoI 2-2-1 および Ishi-Im 1-1 株は見捨てられたのか、ICTV の Genus: *Teschovirus* のどこにも記載されず、未だに未分類で彷徨^{さまよ}っています。ともあれ我が国の PTV は遺伝子多様性を示し、9 株中 7 株が新規の遺伝子型であったことから、更なる調査では未発見の型の株が見つかる可能性があるのではないかと考えられます。

豚テシオウイルス性脳脊髄炎を起こすウイルスおよび遺伝子型と発病機序

旧豚エンテロウイルスの中で現在まで脳脊髄炎の報告のあるのは PTV-A 1~A6、A9、A10 および A13 および PSV です。PEV は唯一、旧エンテロウイルスの中で「エンテロ」という名前が残ったウイルスですが、実は脳脊髄炎の発生事例や神経病変を証明した報告はありません。PTV-B についても現在のところ脳脊髄炎との関連が不明であり、今後の研究が待たれます。名称の変更により豚テシオウイルス性脳脊髄炎となりましたが、PSV による脳脊髄炎も従来と変わらず届出の対象となります。

健康な豚の糞便中に普通に存在する PTV および PSV が脳脊髄炎を引き起こす詳細なメカニズムはわかっていませんが、強毒のテッセン病ウイルス株でも経口感染で病変を起こさなかったこと⁵⁾ や経口・経鼻接種では発症しないが、静脈接種で脳脊髄炎が再現されたこと⁶⁾ が報告されており、何らかの原因で血中に入ったウイルスが脳脊髄関門を通過し、発病に至ると考えられています。

PTV、PSV および PEV は豚とイノシシ以外には感染例がなく、人獣共通感染症としての心配はありませんが、現在でも養豚場で散発的な発生があり、経済損失に関連すると考えられています。PTV は多様な型があり、型の違った株には再感染します。PTV および PSV は我が国の養豚場に広く分布しているため、本病の予防には衛生管理を充実させ、良い環境で飼育することが重要であり、類似した症状を示す疾患もあるため、病性鑑定を行い正しい原因を突き止めることも大切と考えられます。

引用文献

1. OIE. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, 2016. Paris, France, 2, 8th ed.
2. Yamada M et al. 2004. Enterovirus encephalomyelitis in pigs in Japan caused by porcine teschovirus. Vet Rec. 155 : 304-306.
3. 長井誠ら. 2005. 神経症状を示した子豚の中枢神経からの豚テシオウイルスおよび豚エンテロウイルス遺伝子の検出. 日獣会誌 58 : 607~610.
4. Oba M et al. 2018. Metagenomic identification and sequence analysis of a Teschovirus A-related virus in porcine feces in Japan, 2014-2016. Infect Genet Evol. 66 : 210-216.
5. Cano-Gómez C et al. 2017. Characterization of PTV-12, a newly described porcine teschovirus serotype : in vivo infection and cross-protection studies. J Gen Virol. 98 : 1636-1645.
6. Yamada M et al. 2009. Pathological changes in pigs experimentally infected with porcine teschovirus. J Comp Pathol 141 : 223-228.

LPS ワクチンによる鶏サルモネラ対策

KMバイオロジクス株式会社
動物薬事業本部 開発部 開発課

末永 清剛

はじめに

本年3月、KMバイオロジクス株式会社（KMB）は、LPSを主成分とする新しい鶏用サルモネラワクチン「オイルボックス[®]S3」を上市いたしましたので、ご紹介させていただきます。

1. 鶏サルモネラ症とサルモネラによる食中毒について

サルモネラ菌はグラム陰性桿菌であり、O抗原とH抗原の組み合わせにより2,500種類以上の血清型に分類されます¹⁾。宿主域はきわめて広く、ヒトをはじめ、各種の哺乳動物及び鳥類が感染し病気を引き起こすことがあります¹⁾。鶏での感染においては、*Salmonella* Enteritidis (SE) や *S. Typhimurium* (ST) が幼雛に感染した場合、届出伝染病のサルモネラ症として敗血症を引き起こすことがあります²⁾。一方、中雛～成鶏では不顕性感染が多く、保菌鶏となった場合には糞便中に菌が排泄されます^{1・2)}。このような保菌鶏に由来する汚染卵はヒトの食中毒の原因にもなり得ることから、食品衛生上重要視されています^{1・2)}。

2. 鶏卵へのサルモネラ汚染対策とワクチンについて

採卵鶏農場におけるサルモネラ対策としては、日常的な飼養衛生管理や洗浄・消毒、ネズミ駆除などに加え、不活化ワクチンが広く使用されています²⁾。鶏用サルモネラ不活化ワクチンは、糞便中に排出されるサルモネラ菌を減少させることを目的としており³⁾、鶏卵のサルモネラ汚染を低減することが示唆されています⁴⁾。

ワクチンは、含まれるO抗原と感染するサルモネラ菌O抗原の型が一致する場合に効果を発揮します⁵⁾。採卵鶏農場においては、ヒト食中毒の主な原因菌であるSE（O9）に対するワクチンが1997年に初めて開発されて以降、他の血清型に対するワクチンも必要とされるようになりました。現在では、SE単味ワクチンだけでなく、ST（O4）や *S. Infantis* (SI)（O7）にも対応するワクチン（3価ワクチン）も農場で使用されています。

これらのワクチンを使用することで、採卵鶏農場において盲腸便からのサルモネラ菌分離率が大きく低下することが報告されており⁶⁾、1998年以降、国内のサルモネラ食中毒届出件数も急激に低下しています¹⁾。

3. LPSを主成分とする新しいサルモネラワクチンの開発

KMBは、採卵鶏農場でのサルモネラ対策を目的として、2005年にSE及びSTを対象とする鶏用サルモネラ不活化ワクチン「オイルボックス[®]SET」、2012年にSE、ST及びSIに対する「オイルボックス[®]SETi」の製造販売を開始しました。

これらのワクチンは、抗原として不活化菌体を含んでいます。一般的に不活化菌体抗原を注射した鶏では菌体成分に起因する注射反応を認める場合があるため、更なる安全性の向上が望まれておりました。

そこで、私たちはサルモネラ菌の腸管への定着軽減に効果のある抗原を特定し、不活化菌体抗原から不要な成分を除去することで注射反応が低減できると考え、新たな鶏用サルモネラワクチンの開発を試みました。

リポポリサッカライド（LPS）はグラム陰性菌の外膜成分であり、血清型を決定するO抗原（糖鎖）、コア多糖、リポドAの3つの部分から構成されます。*Burkholderia thailandensis* または *Burkholderia pseudomallei* 由来のLPSがマウスの類鼻疽モデルにおいて防御活性を有することが報告されています⁷⁾ が、安全性などの懸念からLPSを抗原として有するワクチンは実用化には至っていませんでした。

私たちは鶏におけるLPS抗原の有用性を確認すべく、サルモネラの不活化菌体からタンパク質成分を除去したLPSを用いてオイルワクチンを調製し、鶏での評価を行いました。その結果、LPSを抗原とするワクチンは高い有効性を示す一方、問題となるような副反応は認められず、安全性の観点からも非常に有用であることが分かりました⁸⁾。

LPSワクチンの開発にあたっては、工業化の観点から安定的な調製法が必要とされましたので、培養した各サルモネラ菌（SE、ST及びSI）をホルマリンで不活化後、破碎処理を行い、遠心により菌体成分を除去した上清（菌体抽出抗原）を用いてLPSを主成分とする新たなサルモネラ3価ワクチン（オイルボックス[®]S3）を開発しました。

4. オイルボックス[®]S3

1. 製品の概要

オイルボックス[®]S3はSE、ST及びSIの菌体抽出抗原を含むサルモネラ3価ワクチンです。既承認ワクチンのオイルボックス[®]SETiと同じオイルボックス組成のアジュバントを使用していますが、菌体抽出抗原を用いることで注射液量の低減が可能となり、鶏へのストレス軽減に加え、ワクチン投与を行う作業者の利便性をも向上させることのできる製品となっております（表1）。

表1 新しいワクチン（オイルボックス[®]S3）と既承認ワクチンとの主な相違点（太字）

		オイルボックス [®] S3	オイルボックス [®] SETi
主剤	SE	E-926株 菌体抽出抗原	E-926株 不活化菌体
	ST	T-023株 菌体抽出抗原	T-023株 不活化菌体
	SI	I-178株 菌体抽出抗原	I-178株 不活化菌体
乳化剤	モノオレイン酸ソルビタン		同左
	ポリソルベート80		
アジュバント	軽質流動パラフィン		同左
用法・用量	7週齢以上の鶏の背側部皮下又は脚部筋肉内に1羽当たり 0.2mL を注射する。		7週齢以上の種鶏及び採卵鶏の背側部皮下又は脚部筋肉内に1羽当たり 0.5mL を注射する。
効能・効果	鶏の腸管におけるサルモネラ・エンテリティディス、サルモネラ・ティフィムリウム、サルモネラ・インファンティスの定着軽減		同左
有効期間	製造後3年2か月間		製造後3年間

2. 製品の特長

安全性：主剤として菌体抽出抗原を用いているため注射反応が少なく、鶏へのストレス軽減が期待されます。

有効性：3つの血清型（SE、ST及びSI）の、鶏腸管における定着を軽減します。

利便性：注射液量が0.2 mLと少ないことで、作業者の利便性向上が期待されます。

3. 試験成績⁹⁾

1群10羽のSPF鶏を用い、オイルバックス[®] S3と従来品であるオイルバックス[®] SETiの比較試験を行いました。その結果、注射4週後の脚部腫脹スコアはオイルバックス[®] S3注射群が低い傾向にあり、注射局所における反応が既承認の不活化菌体ワクチンより軽減されていると考えられました (図1)。

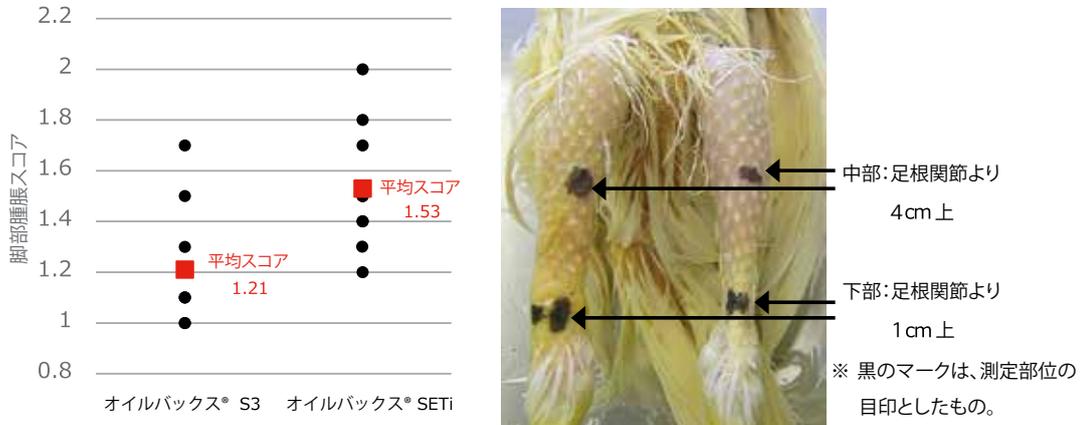


図1 オイルバックス[®] S3とオイルバックス[®] SETiの脚部腫脹スコア比較
 : 腫脹スコア = (ワクチン注射部位側下部の幅 + 中部の幅) / (非注射部位側下部の幅 + 中部の幅)

また、ワクチン投与4週後に各サルモネラ菌 (SE、ST 及びSI) による攻撃試験を行ったところ、既承認の不活化菌体ワクチン (SE: オイルバックス[®] SETiと2社のSEワクチン、ST 及びSI: オイルバックス[®] SETi) と同様に、排菌数を低減する効果が認められました (図2~4)。

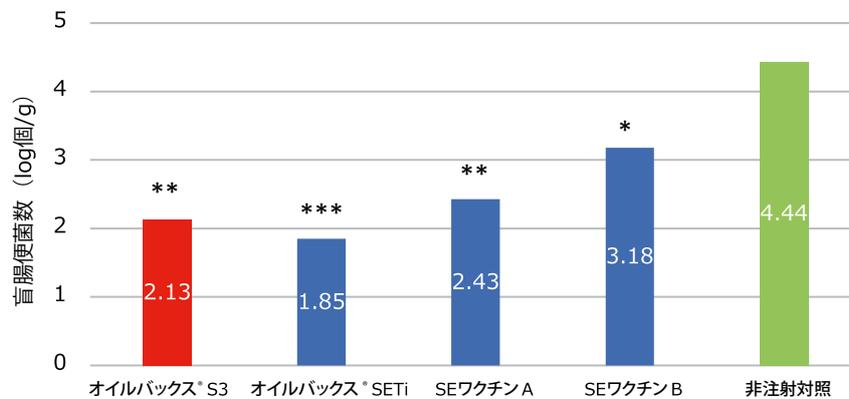


図2 SE攻撃後の排菌数比較 (群平均値) (n=10/群)
 非注射対照群との差: * p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001

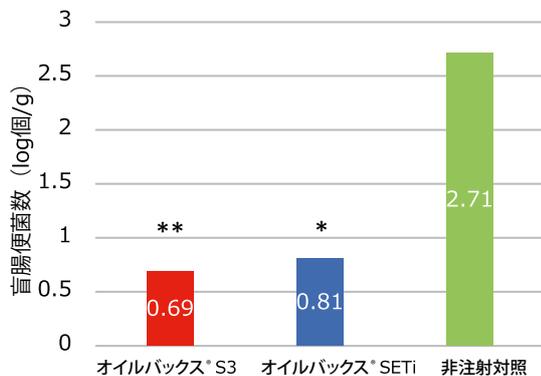


図3 ST攻撃後の排菌数比較 (群平均値) (n=10/群)
 非注射対照群との差: * p<0.05、** p<0.01

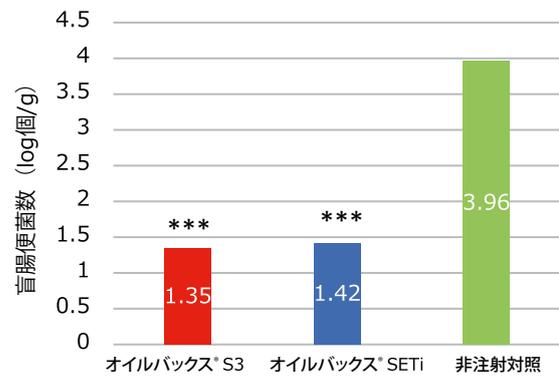


図4 SI攻撃後の排菌数比較 (群平均値) (n=10/群)
 非注射対照群との差: *** p<0.001

このような実験室内試験を経て、採卵鶏農場での野外臨床試験を2施設で実施しました。オイルバックス® S3を501羽の背側部皮下または脚部筋肉内へ注射し、有効性及び安全性をオイルバックス® SETi（対照薬）と比較しました。その結果、対照薬と同様に有効、かつ安全であることが確認されました。サルモネラ菌LPSに対するELISA抗体価は、オイルバックス® S3注射後1か月目には十分な値に上昇し、少なくとも観察期間の6か月後まで十分な有効抗体価を維持することを確認しました（図5）。

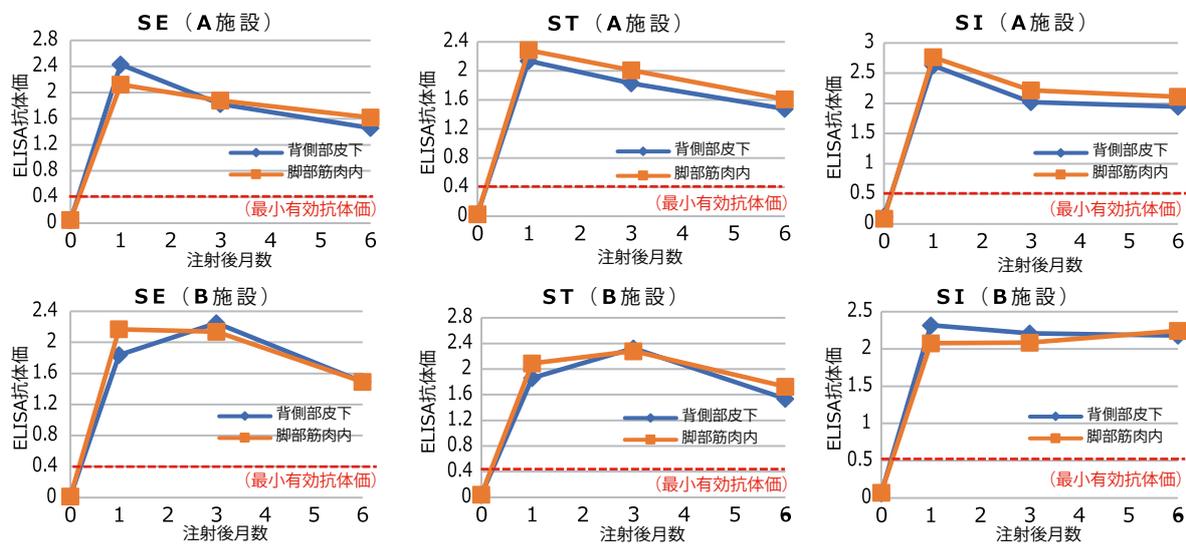


図5 野外臨床試験における抗体価（平均値）推移

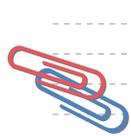
おわりに

O抗原を有するLPSにはワクチン抗原としての可能性が示唆されていましたが、発熱やショック症状などを引き起こす有害物質とされていたことから、LPSそのものを医薬品として応用することは試みられていませんでした。しかしながら、鶏においてはLPSを主成分とするワクチンは、不活化菌体ワクチンよりも副反応が少なく安全であることが示されました。多量のLPSを投与してもショック症状や副反応を惹起しない機序は十分には解明されていませんが、鶏においてはLPS受容体であるTLR4 (Toll-like receptor 4) は存在するものの、そのシグナルを下流に伝える経路の一部が遮断している結果、炎症が惹起されないとの報告があります^{10・11)}。

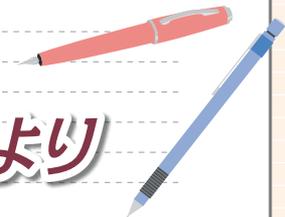
オイルバックス® S3は、これまでのワクチンと同等の有効性に加え、安全性と使い易さを高めたサルモネラワクチンです。今後、採卵鶏農場でのサルモネラ対策の一助として、ご活用いただけますと幸いです。

引用文献

- 1) 食品安全委員会：食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～鶏卵中のサルモネラ・エンテリティデイス（改訂版）、2010：https://www.fsc.go.jp/sonota/risk_profile/risk_salmonella.pdf
- 2) 中村政幸：サルモネラ症. 鳥の病気 第7版：74-77, 2010
- 3) 中村政幸ら：二価サルモネラ不活化ワクチンの有効性評価. 鶏病研報, 40 (2) : 96-99, 2004
- 4) Okamura, M., et al. (2007) . "Comparative evaluation of a bivalent killed Salmonella vaccine to prevent egg contamination with Salmonella enterica serovars Enteritidis, Typhimurium, and Gallinarum biovar Pullorum, using 4 different challenge models." Vaccine 25 (25) : 4837-4844.
- 5) 出口和弘ら：鶏用サルモネラ2価（SE・ST）ワクチン注射鶏におけるO4群血清型サルモネラ攻撃後の排菌軽減効果. 鶏病研報, 42 (1) : 40-45, 2006
- 6) 佐々木貴正ら：採卵養鶏場のサルモネラ汚染実態と有効なサルモネラ汚染低減対策の推定. 鶏病研報, 55 (4) : 159-163, 2019
- 7) Ngugi, S. A., et al. (2010) . "Lipopolysaccharide from Burkholderia thailandensis E264 provides protection in a murine model of melioidosis." Vaccine 28 (47) : 7551-7555.
- 8) 坂元隆一ら：鶏サルモネラ感染症に対するLPSワクチンの開発. 化血研所報 黎明, 23 : 55-61, 2014
- 9) KMバイオロジクス株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書 オイルバックス® S3
- 10) Keestra, A. M. and J. P. van Putten (2008) . "Unique properties of the chicken TLR4/MD-2 complex : selective lipopolysaccharide activation of the MyD88-dependent pathway." J Immunol 181 (6) : 4354-4362.
- 11) Nihashi, Y., et al. (2019). "Toll-like receptor ligand-dependent inflammatory responses in chick skeletal muscle myoblasts." Dev Comp Immunol 91 : 115-122.



MPアグロ アニマルヘルス サポートセンターだより



アニマルヘルスサポートセンター
獣医師 菊畑 正喜

肉用鶏の大腿部滑液包炎 ～俗名「ヌル」～

最近の養鶏産業特にブロイラー産業においては、規模拡大と飼養密度の増大に加えて個体重の著明な増加により、時として飼養環境の悪化が見受けられることがあります。そのことにより、免疫力の低下が起こり、日和見感染、複合感染などによる疾病が起こりやすくなっています。病気の発生リスクを下げるには、飼養密度を下げ「薄飼い」にすればよいことになります。しかし「経営的」にみると、鶏舎の性能と飼育技術などを考えて、できるだけ飼育羽数を多くし、坪当たりの産肉量を多くすることが求められています。多様化する疾病の中で、飼養密度に比例し「ブロイラーの皮膚疾病」も増加の傾向があります。皮膚の病気としては、臀部から大腿部、背部皮膚に趾の鉤爪による搔傷、いわゆる搔傷性皮膚炎。その他に痂皮性皮膚炎、胸部嚢胞症、滲出性深層性皮膚炎などが知られています。

今回は、数ある皮膚病の中で「大腿部滑液包炎」についてご紹介したいと思います。

▶▶肉眼所見

病変は、生体検査時に異常は認められませんが、解体工程中に発見されます（写真1）。食鳥処理場において、ブロイラー解体時の大腿部外側皮下に滑液包の肥厚と、ゼリー状の滲出物を伴う皮膚病変が認められます（写真2・3）。この病変を食鳥処理場では触感から俗名「ヌル」と呼ばれています。皮膚は皮下の筋肉から容易に剥離され、皮下の充血（写真2・3・4）と脂肪組織に点状出血を伴うことがあります。通常細菌は分離されません。発生は雌より雄に多く、体重の重い個体に発生し易いです。これは、病気として取り上げられるかどうか微妙なところですが、部分廃棄となり少なからず経済的な損失を伴います。

▶▶組織所見

滑膜の肥厚、滑液包の拡張、肉芽組織の増生、皮膚の肥厚などが指摘されています。

▶▶原因

原因は明らかではありませんが、過度な体重負荷や密飼い、高温多湿な環境による大腿部皮膚への物理的刺激によるものとされています。

▶▶対策

密飼いを避け、敷料の改善など皮膚への物理的刺激を減少させることです。



写真1：大腿部滑液包炎の大腿部外側皮膚の軽度な擦過創と痂皮形成、皮下の水腫、出血がみられる



写真2：大腿部滑液包炎の大腿部外側皮下滑液包の肥厚とゼリー状物の貯留



写真3：大腿部滑液包炎の大腿部外側皮下滑液包の肥厚とゼリー状物の貯留



写真4：胸部滑液包炎の胸部皮下浅胸筋の充血と皮下水腫

カンパチの住血吸虫症(血管内吸虫症)について

はじめに

『住血吸虫症』という聞き慣れないかもしれませんが、これは現場で『血管内吸虫症』と呼ばれている病気のことで、春先に中国よりカンパチ稚魚が輸入された時、まず初めに気を付けていただきたい病気の一つです。

原因

・ *Paradeontacylix grandispinus*

・ *Paradeontacylix kampachi*

この二種類がカンパチに寄生します。

主な症状および解剖所見

特徴的な外観症状や解剖所見はありませんが、虫卵が入鰓弁動脈などに詰まり(写真1)窒息死を起こした場合は、鰓蓋と口が開いた状態で死亡しています。重度寄生の場合は鰓弁に虫卵結節が見られることもあります。

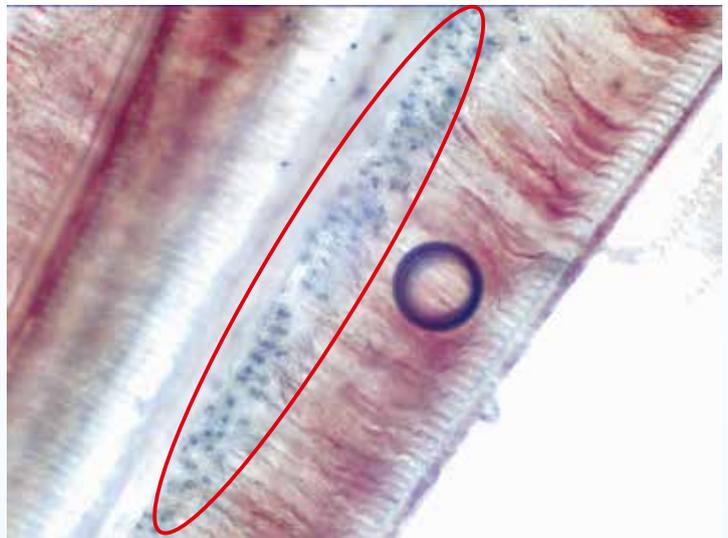


写真1：入鰓弁動脈に詰まった虫卵

発生時期

春先に中国から輸入されるカンパチ稚魚については、導入直後～6月頃に被害が見られます。

対策

本症は、特徴的な外観症状や解剖所見がないため、発見が遅れて被害が拡大する傾向があります。早期発見するためにも稚魚導入時には健康診断を行うことをお勧めします。その際に鰓弁内に虫卵が確認された場合は、本症はすずき目魚類における寄生虫性疾病のため、各魚病検査機関の指導に従って早急に対応してください。

最後に、この時期にオススメの栄養剤などにつきましては、最寄の弊社営業担当社員または AHSC 宇和島検査室までお気軽にご相談ください。

鶏伝染性ファブリキウス嚢病について 鳥取大・山口剛士先生が講演

～“京都微研”トランスミューンIBD発売記念～

2月16日、ささえあ製薬がWeb主催した“京都微研”トランスミューンIBD発売記念セミナーを視聴しました。これは、セバ・アニマルヘルス社が新しく開発した伝染性ファブリキウス嚢病（IBD）ワクチンを、ささえあ製薬が発売するに当たり、説明会を兼ねて開催したセミナーでした。

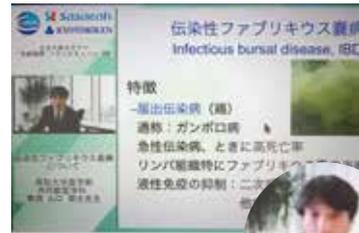


セバ・アニマルヘルス社
ペテリナリーサービス
ディレクターのマルセロ・
パニアーゴ氏

冒頭、ささえあ製薬(株)・谷口茂社長の挨拶で開会。まず、主講師として鳥取大学教授の山口剛士先生が、「伝染性ファブリキウス嚢病について」と題して講演しました。そこでは、基本的な知識として①IBDとは？、②IBDウイルスの特徴、③IBDの症状・肉眼所見・診断・予防、④野鳥による伝搬の可能性及びIBDとワクチン（分子疫学的解析による野外調査成績、生ワクチン使用上の注意）など、届出伝染病で通称ガンボロ病とも言われるIBDの実像を、写真と図を駆使して詳しくかつ分かりやすく解説してくれました。

続いて、鶏ワクチンメーカー大手のセバ・アニマルヘルス社のマルセロ・パニアーゴ氏が、「“京都微研”トランスミューンIBDの紹介」と題して詳細な自社製品説明を行いました。従来のIBDワクチン飲水投与での問題点として、種鶏により個々の雛に移行抗体のばらつきがあり、生ワクチン接種適期の決定が困難であることを指摘。トランスミューンはこれを解決するため、ウインターフィールド2512株と免疫同種抗体とを最適に調合がなされており、個々の移行抗体の量に合わせて対応することができるなど、ワクチン接種時期を考慮しなくても良いこと、一回の卵内接種、または、皮下接種で良いことなどの説明がありました。

最後に、(株)微生物化学研究所（京都微研）・猪狩康孝社長の挨拶で閉会しました。



オンラインで講演する
山口剛士教授

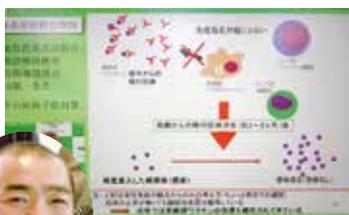


講演後のWeb質疑

～東亜畜産研修会2020(Web開催)～

生菌剤を活用した子豚・子牛の疾病対策を学ぶ

2月18日、東亜薬品工業(株)がWeb開催した東亜畜産研修会2020を視聴しました。新型コロナ禍の中、養豚と養牛に係る有益な情報提供を行うことによって、同社の生菌剤・ビオスリーの有効活用と代理店との連携強化を図る目的で開催されたもので、同社代理店の営業社員や獣医師等約350名が登録し視聴しました。



講演する松田敬一先生

冒頭、東亜薬品工業(株)・増田智英社長の挨拶で開会。最初に、かとうスワインクリニック（盛岡市）の加藤仁先生が、「腸内細菌について」と題し、免疫臓器とも言われる腸内細菌の概要について講演。子豚が出生後できるだけ早く良好な腸内細菌叢を形成できるよう、分娩30日前からの母豚と哺乳子豚にビオスリー投与を推奨。また事故多発肥育養豚場に対し抗生物質飼料添加剤を中止させビオスリー投与を勧めたところ事故低減した例を挙げ、抗生物質の継続投与は体内臓器を傷つけることと同じと締めくくりました。

次いで、NOSAI宮城・松田敬一家畜損防指導課長が「子牛の疾病予防対策」と題して講演。豊富な指導実践例をもとに、①不健康な母牛から生まれた子牛は虚弱で感染症に罹患しやすい、②分娩前母牛へのワクチン接種で子牛のBRDCが減少、③子牛の入れ替え多い農場はウイルスワクチンを、入れ替え少ない農場は細菌ワクチンを、④ビオスリーを初乳に混ぜて投与すると腸内の善玉菌が早く増殖、⑤腸内善玉菌がワクチン効果を増強など、牛飼養現場に役立つ効果的な対策ポイントを紹介しました。

なお、研修会終了後のアンケート調査に回答した視聴者には参加賞が後日配布されるとともに、抽選で牛肉、豚肉、鶏肉の詰め合わせも贈呈されるなど、Web研修を補完する企画も目をひきました。



養豚指導歴が
50年近い加藤仁先生



講演後のWeb質疑

山形支店の巻

日本一の麺文化が育てた
“山形ラーメン”!!

～全国ラーメン県ランキング1位の山形～



▲中華そば

私が今回紹介したい山形のご当地名物は“山形ラーメン”です。知る人ぞ知る、山形市はラーメン消費量日本一の街で、筆者調べでは山形県民の「家計調査」において年間一世帯あたりのラーメン（外食）の支出金額が全国トップの座にあります。人口10万人あたりのラーメン店舗数（67.4軒）もこれまた日本一と、全国平均の約3倍のラーメン店が存在し、県内でもエリアごとに特色のある“名物ラーメン”が味を競っています。私も飲み会の締めラーはもちろん、休日や営業の傍ら人気店のラーメンを大いに食し、日々成長（お腹が）しております。



▲納豆味噌ラーメン



▲元祖冷やしラーメン

そもそも山形には、「板そば」で知られる蕎麦などの麺文化が古くから根付いており、近所の蕎麦屋や食堂のメニューには必ずと言っていいほどラーメンがあり、県内どこの地域でも昔から親戚や知人が訪ねて来た時は“ラーメン”を出前してもらい、おもてなしをしていました。

そういった麺文化とラーメン人気の相乗効果によって、今日の“ラーメン消費量日本一の山形”となったのではないかと考えています。

ほかにも山形には名物日本一はたくさんありますが、今回は私がお気に入りの“山形名物ラーメン”をいくつかご紹介しますので、山形に来た際は是非ご賞味あれ！「一日一麺!!」
(山形支店 支店長 齋藤 俊一 記)

福岡第二支店の巻

今年、長崎開港450周年です

～どうぞ歴史あふれる長崎へお越しく下さい～



「南蛮人來朝之圖」
長崎歴史文化博物館収蔵

元亀2年（1571）ポルトガル貿易船の入港とともに、長崎の町建ても始まりました。「長崎」とは、長崎市役所から旧県庁にかけての高みが海に突き出ており、この長い崎のことをいいます。初めに、長崎の先端部に島原町・大村町・平戸町・横瀬浦町など6つの町ができました。町名からして当時の長崎県域の人たち、おそらくキリシタンが移り住んだことが想像できます。旧県庁の場所には、イエズス会の本部と岬の教会がありました。

▼長崎港



明治維新後、江戸時代に長崎が持っていた貿易独占という特権はなくなりましたが、中国大陸に一番近い拠点港として賑わいは続きました。大正12年（1923）に就航した長崎丸・上海丸は長崎・上海間を26時間で結ぶ高速船で、この日華連絡船が近代長崎港繁栄の頂点に位置しましたが、第2次世界大戦で貿易も途絶えてしまいました。

昭和45年（1970）には、長崎開港400年の記念行事が、盛大に実施されました。当時、三菱長崎造船所は世界トップの造船所に成長し、また長崎港は以西底引網漁業の基地でもあったのです。

このように、古くから海外との交流が盛んだった長崎市には、現在でも多くの教会が存在します。長崎教区内には133の教会があり、国内最多です。また、“ランタンフェスティバル”や“長崎くんち”など異国情緒あふれるお祭りもあり、毎年、県外から多くの方々にお越しいただいています。

今年2021年は、長崎開港450周年を迎えます。この機会に是非、長崎の歴史に触れてみてください。
(福岡第二支店 支店長 奥本 一史 記)



▲神ノ島教会

※写真掲載については長崎大司教区の許可をいただいています。



▲ランタンフェスティバル

東北営業部 山形支店 山形2チーム **佐藤 航** わたる

ボルダリングや読書でストイックに自分を磨く ～お得意様に信頼される営業マン目指して勉強中～



支店で業務中の航さん

今回は2019年7月に入社、同年10月に山形支店に配属になったイケメン佐藤航さんをご紹介します。1994年山形市生まれの26歳、地元の上山明新館高校を卒業後、運送関係の会社に就職しドライバー、運行管理者として勤務していましたが、動物が好きなお仕事と営業職に興味を持ち、一念発起して転職を決意し、縁あって弊社に入社となりました。支店配属前に、山形支店お得意先の養豚場様と肉牛農場様でそれぞれ農場実習を経験させていただきましたが、家畜と触れ合うのは初体験とのことで、子豚の甲高い鳴き声にはとても驚いた由。



▲愛猫です。かわいいでしょ！

▼ボルダリングが大好き



▲もう少しです！

学生時代は小学校から高校までサッカーに青春を燃やし、プロ選手？を目指した時もあったとか。趣味はボルダリング、筋トレ、読書だそうです、日々自身を磨くストイックな一面もあるとのこと。今は、担当している動物病院様から譲り受けた愛猫と同居中。(猫好きの彼女も募集中です・本人談)

当面の目標としては、動物と商品の知識を身につけ、お得意先のニーズに応え商品を提案できること、そして信頼される営業マンになることだそうです、日々勉強しながら奮闘しています。

まだまだ発展途上の航さんですが、これからも山形支店の戦力として成長することを大いに期待していますよ！
(山形支店 支店長 齋藤 俊一 記)

四国営業部 宇和島支店 宇和島チーム **薬師神 尚哉** なおよ

若さと根性で奮闘中 ～仕事と格闘技を両立させます！～

今回は、宇和島支店に2020年度新入社員として配属された薬師神尚哉さんの紹介です。愛媛県宇和島市出身の薬師神さんは、今年6月で20歳になる新社会人です。宇和島市は四国の西南部に位置し、宇和海と山に挟まれており四季を通じて温暖な気候で、豊かな海を有していることから真鯛やカンパチなどの養殖業が盛んな地域です。当然、薬師神さんの担当も海産養殖業者が主体です。ちょうど入社後一年が経過しましたが、お得意先も社内も経験豊かな人たちがばかりなので、会話中わからないことがあれば積極的に質問し、勉強の毎日が続いています。



営業から戻り業務中の薬師神さん



▲柔術の練習



▲サンドバックでミドルキックの練習

こうして支店の先輩たちに支えられながら、一日も早く一人前になるよう奮闘中の薬師神さんはスポーツが大好き。高校時代にはボート部に在籍し、全国大会では12位となったことも。そして、現在の趣味は、昨年9月から始めた「総合格闘技」だそうです、仕事が終わってからのジム通いで体を鍛えている由。目標は、プロに昇格し全日本で優勝、次に世界最強の格闘技団体UFCへ挑戦することだそうです。「僕はやって見せます」と公言していますので、その目標は本当に実現するかも！？仕事第一で格闘技と両立させ必ず日本一になってください。期待しています、応援していますよ。

(宇和島支店 支店長 辰本 賢吾 記)



▲MMA(総合格闘技)の練習



▲柔術の練習

フロルガンは新たな特長をもつフロルフェニコール製剤です。

meiji



- ✓ フロルフェニコール製剤初の
1 治療 1 回投与を実現。
- ✓ フロルガンの製剤設計は主成分
フロルフェニコールの特性を活かした、
血中濃度が長時間持続する 徐放性製剤。
- ✓ フロルフェニコール製剤で初めて、
マイコプラズマ・ポビスの承認を取得。
- ✓ 通針性の良い水性懸濁剤。



※効能・効果、用法・用量、使用禁止期間、その他
ご使用の際は製品の添付文書をよくお読みください。

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

meiji



浮腫病は
ワクチンで予防する時代へ

——— 世界で豊富な使用実績! ———

豚浮腫病ワクチン

動物用医薬品 劇 要指示 指定

エコポークシガ®

製造販売元

meiji Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

輸出元

Ceva Ceva Santé Animale
10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne-France



犬のマラセチア皮膚炎治療に

（ 使い心地にこだわった国産の外用剤！
 香り 泡立ち すすぎやすさ ）



動物用医薬品

犬用 マラセチア皮膚炎治療薬

EXTERNAL MEDICINE for DOGS

マラセキュア™

MALASECURE™

クロルヘキシジングルコン酸塩2%配合

ミコナゾール硝酸塩2%配合

販売元

ささえあ製薬株式会社

東京都品川区上大崎2丁目13番2号
<https://www.sasaeah.co.jp>

詰め替え
しやすい
注ぎ口付き



250mL

製造販売元

フジタ製薬株式会社

東京都品川区上大崎2丁目13番2号
<http://www.fujita-pharm.co.jp>



詰め替え用2L



牛の肺炎・趾間フレグモーン・
産褥熱の治療に。

ささえあ製薬・フジタ製薬の第三世代セファロスポリン

動物用医薬品 要指示 指定

セフチオフルナトリウム注「フジタ」

幅広い規格ラインナップ



1g(力価)×5本

2g(力価)×5本

4g(力価)×1本



※イメージ

減圧処理

バイアル瓶内は減圧処理されているため、
溶解液をスムーズに注入できます。

■販売元 **ささえあ製薬株式会社**

東京都品川区上大崎2丁目13番2号 <https://www.sasaeah.co.jp>

■製造販売元 **フジタ製薬株式会社**

東京都品川区上大崎2丁目13番2号 <http://www.fujita-pharm.co.jp>



豚の胸膜肺炎治療に。

ささえあ製薬・フジタ製薬の第三世代セファロスポリン

動物用医薬品 要指示 指定

セフチオフルナトリウム注「フジタ」

幅広い規格ラインナップ



1g(力価)×5本

2g(力価)×5本

4g(力価)×1本



※イメージ

減圧処理

バイアル瓶内は減圧処理されているため、
溶解液をスムーズに注入できます。

■販売元 **ささえあ製薬株式会社**

東京都品川区上大崎2丁目13番2号 <https://www.sasaeah.co.jp>

■製造販売元 **フジタ製薬株式会社**

東京都品川区上大崎2丁目13番2号 <http://www.fujita-pharm.co.jp>

ブラベクト[®]
スポット 犬用

動物用医薬品

MSD
Animal Health



ブラベクト[®]

**FAST, EASY, LASTING
PROTECTION**

3 **THREE-MONTHS'
PROTECTION**

劇 動物用医薬品 要指示医薬品 指定医薬品

ブラベクト[®] プラス
猫用



ついに **スポット犬用** が、そして **スポット猫用** に
内部寄生虫駆除薬 を **プラス** して **発売!**

製造販売元：MSDアニマルヘルス株式会社 〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 TEL 03-6272-0860 FAX 03-6238-9080

2022.10.01 JP-BRV-201000001

一秒でも長く、
痒みから解放放つ。



犬アトピー性皮膚炎の新たな治療薬

～1回の注射で1ヵ月間の効果、痒みが管理された快適な日々を～



革新的な抗体医薬テクノロジー

ロキベトマブは、イヌ化抗イヌインターロイキン (IL)-31モノクローナル抗体で、主要な掻痒誘発サイトカインであるIL-31を特異的に中和します。



速効性と持続性の両立

投与後24時間以内に効果を発現し、1ヵ月間痒みを抑制、症状を緩和します。飼い主による投薬が不要で、獣医師が治療を主導できます。



安全性の追求

ロキベトマブがIL-31に特異的に作用することで、副作用リスクを軽減させます。併発疾患を持つ犬や、年齢による投薬制限はありません。正常な免疫機能への影響も最小化されています。



サイトポイント®

ロキベトマブ

Ⓜ 動物用医薬品 要指示 指定 1mL×2バイアル

FOR ANIMALS. FOR HEALTH. FOR YOU.

zoetis®



Success at the speed of BAYTRIL



確かな目が選ぶ、確かな抗菌剤。

動物用医薬品 要指示医薬品 指定医薬品 使用基準 共済薬価収載品



バイトリル®ワンショット注射液

※使用上の注意をよく読み用法・用量を守って正しくお使いください。

単に効果を追い求める時代から薬剤耐性菌 (AMR) を考える時代へ。

時代の変化とともに、抗菌剤を選択する獣医師の責務もますます大きくなっています。

たとえばMPC (Mutant Prevention Concentration)。バイトリルの特徴でもある濃度依存性、優れた組織移行性は、MPCの考えとともに、確かな抗菌剤を選択する重要なヒント。次の時代へ選ばれる抗菌剤を、獣医師とともに。



製造販売元(輸入発売元)

エランコジャパン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂四丁目15番1号

バイトリル®、Elanco™、 : エランコ又は関連会社の商標又は登録商標です。



2010-MC

生きた酵母がルーメンを最適化

YEA-SACC®

イーサックシリーズ



ルーメンの効率にフォーカス！

ルーメンの機能を最適化することで、乾物摂取量と飼料効率を最大化できます。適正なルーメン環境を維持することで飼料から栄養を確実に取り出すことができます。飼料コストは酪農経営コストの平均60%を占めています。飼料を最大限乳生産につなげることで、それは全ての生産者にとって最優先事項です。

栄養利用性の改善により、乳量を増加することができます。飼料のムダを減らして環境負荷も軽減しましょう。

Carbon Trust社* 認証済み栄養ソリューション

イーサックは、牛によるメタンと窒素の排出を低減することがカーボントラスト社により検証済みです。

Alltech®

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

Alltech.com  AlltechNaturally

* 英国政府が設立した非営利の独立企業で持続的かつ低炭素の経済活動への転換を使命とする組織

”健康の源は腸にあり”

TOA BIOPHARMA CO., LTD.

混合飼料

バイオスリーPZ
Bio-three PZ

バイオスリーEース
タブレット



養豚オンラインセミナー

東亜養豚オンラインセミナー第2弾を配信しました。

「豚の浮腫病とプロバイオティクス」
宮崎大学 大学院教授 末吉 益雄 先生



本セミナーでは、「豚の大腸菌症と浮腫病について」、
「浮腫病の治療と予防について」及び「プロバイオティクスの活用について」最新の知見を交えご講演をいただきます。

公開中のオンラインセミナー

「採卵鶏における生産性向上のヒント」 合同会社 KPSC 代表 金田 正彦 先生
「ブロイラー生産に関する最新科学と温故知新」 東北大学 准教授 喜久里 基 先生

「薬剤耐性菌 (AMR) とプロバイオティクス」 豊浦獣医科クリニック 大井 宗孝 先生

各セミナーのご視聴には、
「養鶏セミナーは弊社 HP」、
「養豚セミナーはペットピアスワイン」から
の視聴登録をお願いします。



養鶏セミナー



養豚セミナー

登録はこちら



東亜薬品工業株式会社

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

ミヤフォスが新しくなりました！

酪酸菌(宮入菌[®])

×

ハイブリッドフィターゼ

飼料添加物 (A飼料)

ミヤフォス[®]E

酪酸菌(宮入菌)

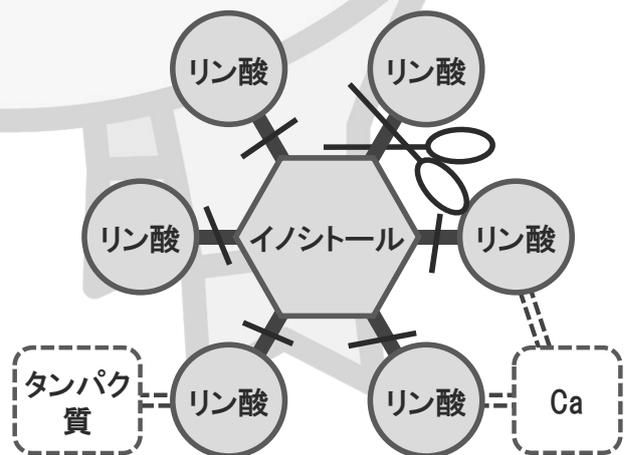
腸内環境を改善します！



酪酸菌(宮入菌)の特徴

フィターゼ

飼料中のリンを有効活用できます！



フィチン酸とフィターゼ(イメージ)

Miyarisan

[製品に関するお問い合わせ先] ミヤリサン製薬株式会社
〒114-0016 東京都北区上中里1-10-3 TEL.03-3917-1191 FAX.03-3940-1140

2021年3月作成 2111101_A4

動物用医薬品 要指示 指定 使用基準

牛用コクシックス®

牛用トルトラズリル製剤

1 大容量

牛用トルトラズリル製剤で国内初となる 250mL ボトルを新発売しました。多頭飼育における子牛への投与を考慮、投薬のコストダウンを実現しました。

2 残量の明瞭化

半透明ボトルに目盛がついているので、一目で残量を把握することができます。



3 計量カップ

計量カップが添付されています。簡単に投与量を量ることができるので、用法及び用量の遵守に繋がります。



動物用医薬品 要指示 指定 使用基準

豚用コクシックス®

豚用トルトラズリル製剤

使いやすい計量ポンプ付きの抗コクシジウム製剤が登場！

1 衛生設計

ポンプ先端にソフトノズルを装着することで、液だれを避け、薬剤をこぼすことなく、衛生的に取り分けことができます。

2 品質にこだわった国内製造

豚用コクシックスは、国内工場で製造しています。国内製造をすることで、獣医師の先生方や養豚家の皆さまへ「安心」と「信頼」をお届けいたします。



動物用医薬品 要指示 指定 使用基準

アモキシシリンA注

アモキシシリン油性懸濁注射液
抗生物質製剤

牛・豚の肺炎には長く効く (Long Acting) アモキシシリン油性懸濁注射液がファーストチョイス

1 国内流通品として唯一の持続性アモキシシリン

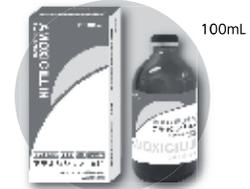
アモキシシリンを主成分とする持続性注射剤で、1ショットで有効血中濃度を長時間維持できます。

2 広い抗菌力

半合成ペニシリン系抗菌剤で、抗菌スペクトルが広く、パステラ ムルトシダ、マンヘミア(パストレラ) ヘモリディカ、アクチノバシラス プルロニューモニエの3種類に殺菌的に作用します。

3 肺炎への第一選択薬

牛および豚の肺炎には、アモキシシリンなどのペニシリン系の抗菌剤が第一選択として多く使用されています。



注意—獣医師等の処方箋・指示により使用してください。 注意—使用基準の定めるところにより使用してください。



共立製薬株式会社
東京都千代田区九段南 1-5-10

お問い合わせ先 / TEL 03-3264-7559



Value through innovation

「イノベーションによる価値」の創出を目指して

動物が健康なら、人も健康でいられる。

動物と人の命は、深く複雑に結びついています。私たちはイノベーションを通じて価値を提供することにより、両者の幸福に貢献します。

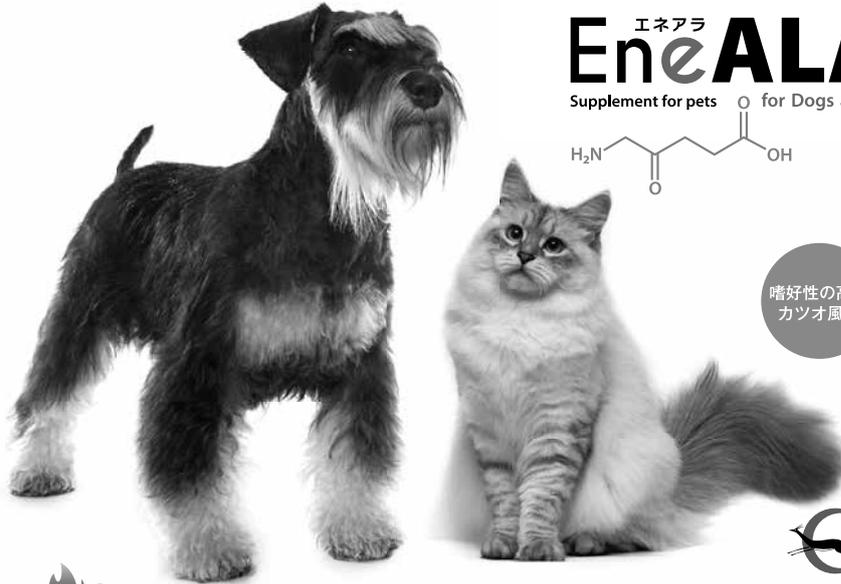
Boehringer Ingelheim ペーリンガー・インゲルハイム アニマルヘルス ジャパン(株)



国産 動物病院専用

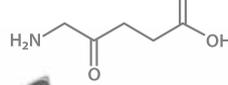
犬猫で世界初の 5-ALA 配合サプリメント ※5-ALA (5-アミノレブリン酸)

犬猫の脂質代謝をサポート



エネアラ EneALA

Supplement for pets for Dogs & Cats



嗜好性の高い
カツオ風味



neopharma Japan



DSファーマアニマルヘルス



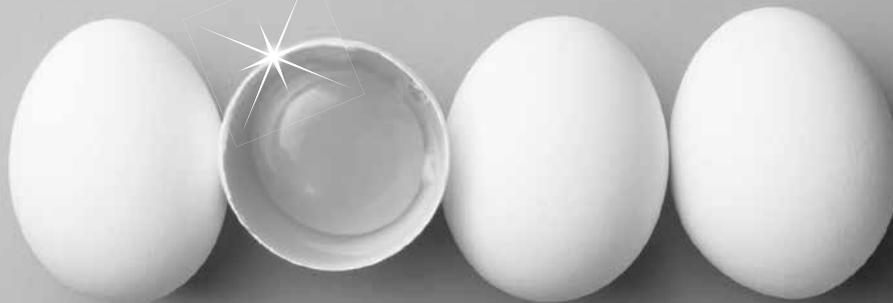
5-ALAは生命活動に必須の天然のアミノ酸です。

腸管におけるSE・ST・SIの定着軽減に

オイルボックス®S3

動物用医薬品
指定医薬品
劇薬指示

新発売



特徴⁽¹⁾

3つの血清型
【S. Enteritidis】
【S. Typhimurium】
【S. Infantis】
の腸管定着を軽減

蛋白量低減により
注射局所反応を軽減

注射量が
0.2mLと少なく
注射作業負担を軽減

独自の安定な
オイルアジュバントにより
①少なくとも1年間の有効性持続
②粘度が低く⁽²⁾、注射しやすい

(1) オイルボックスS3製造販売承認申請資料 (2) オイルボックスNB&G製造販売承認申請資料

製造販売元

kmb

KMバイオロジクス株式会社
☎(096)345-6505(営業直通)

新製法ワクチンへのステップアップ!

サルモネラ汚染のリスク管理の
ツールとしてご利用ください。

※本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・指示により使用してください。
また、使用前には必ず使用説明書を読み、注意事項を守って使用してください。



KM2101-1

生産性向上のお手伝い

あすかアニマルヘルスの「繁殖・免疫と栄養」製品

動物用医薬品

要指示医薬品

腔挿入プロゲステロン・エストラジオール安息香酸エステル配合剤

プリッド デルタ

PRID DELTA

要指示医薬品

性腺刺激ホルモン放出ホルモン製剤

コンサルタン® 注射液

要指示医薬品 使用基準

劇 プロスタグランジンF2α類似体製剤

レジプロン®-C

繁殖効率の改善に

混合飼料「A飼料」

アスタキサンチン&アルギニン含有混合飼料

アルファット®・プラスA

子宮環境の改善に

アスタキサンチン・セレン酵母混合飼料

アスターアルファ

酸化ストレスの軽減に

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

予防を科学し、人と動物を健やかに

鶏用ワクチン

- | | |
|------------------|-----------------------|
| 日生研ニューカッスル生ワクチンS | 日生研乾燥鶏痘ワクチン |
| 日生研C-78-IB生ワクチン | ガルエヌテクトCBL |
| 日生研MI-IB生ワクチン | 日生研ACM不活化ワクチン |
| ガルエヌテクトS95-IB | 日生研NBBAC不活化ワクチン |
| 日生研NB生ワクチン | 日生研EDS不活化ワクチン |
| 日生研ILT生ワクチン | 日生研EDS不活化オイルワクチン |
| 日生研IBD生ワクチン | 日生研鶏コクシ弱毒3価生ワクチン(TAM) |
| AE乾燥生ワクチン | 日生研鶏コクシ弱毒生ワクチン(Neca) |
| 日生研穿刺用鶏痘ワクチン | |

馬用ワクチン

- | | |
|------------------|--------------------|
| 日生研日本脳炎TC不活化ワクチン | 日生研日脳・馬ガタ混合不活化ワクチン |
| エクエヌテクトFLU | エクエヌテクトJIT |
| エクエヌテクトERP | 日生研馬ロタウイルス病不活化ワクチン |
| 馬鼻肺炎不活化ワクチン「日生研」 | 破傷風トキソイド「日生研」 |

豚用ワクチン

- | | |
|-------------------|----------------------|
| 日生研日本脳炎生ワクチン | 日生研AR混合ワクチンBP |
| 日生研日本脳炎TC不活化ワクチン | 日生研ARBP混合不活化ワクチンME |
| 日生研PED生ワクチン | 日生研ARBP・豚丹毒混合不活化ワクチン |
| 日生研TGE・PED混合生ワクチン | 日生研グレーサー病2価ワクチン |
| スワインテクトPRRS-ME | 日生研豚APワクチン125RX |
| 日生研豚丹毒生ワクチンC | スワインテクトAPX-ME |
| 日生研豚丹毒不活化ワクチン | 日生研MPS不活化ワクチン |
| スワインテクトSER-ME | 日生研豚APM不活化ワクチン |

牛用ワクチン

- 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

魚用ワクチン

- オーシャンテクトVNN

犬・猫用ワクチン

- 日生研狂犬病TCワクチン
(共立製薬株式会社販売です)



日生研株式会社

〒198-0024 東京都青梅市新町9丁目2221番地の1

TEL 0428-33-1009 (営業部)

URL <https://www.jp-nisseiken.co.jp>

特別なルーメン
高出力エンジンで
ぶっちぎりのパフォーマンスを!

レブセル SC

ルーメン用に開発された生きた酵母

**ルーメンから、
より多くのパワーを獲得**

反芻動物用の生きた酵母「レブセルSC」は、健康なルーメンを維持し、生産成績を向上させます。

レブセルSCは、ルーメンpHの安定化、繊維消化率の向上、子牛のルーメンへの微生物の定着を促すことで、限られた飼料からより多くのエネルギーを生み出します。



詳しい製品情報は
こちらから!



ラレマンドバイオテック株式会社 ■ SPECIFIC FOR YOUR SUCCESS
 Tel: 03-5418-8181 Email: Kikaku-LBIO-JP@lallemand.com
 〒105-0014 東京都港区芝2丁目3番3号 芝2丁目大門ビルディング

LALLEMAND

■ 取扱製品リスト

- マレック病生ワクチン
- MD生ワクチン (CVI)
- ボックスオンMD (CVI)-N
- 2価MD生ワクチン (HVT+SB-1)
- イノボ鶏痘/2価MD生ワクチン (H+S)
- Mg生ワクチン
- AE生ワクチン
- ボックスオンAE・Pox(液状)
- 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 (パーシム 2)
- ボックスオンIBD-CA
- 鶏痘生ワクチン (チック・エヌ・ボックス)
- 鶏痘生ワクチン (ポキシム)
- アビプロSE

新発売 **ボックスオンIBD-CA**
 (卵内接種用のIBD生ワクチン)

新発売 **ボックスオンAE・Pox(液状)**
 (AEと鶏痘の穿刺用混合生ワクチン)

• japan

vaxxino
 va x x i no va

veterinary prevention strategies

ワクチノーバ株式会社

<https://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、製造販売および輸入
 EWグループ: ワクチノーバインターナショナル(オランダ)、アビアジェン(Aviagen)、
 ハイライン(Hyline)、ローマン(Lohman Tierzucht)、アクアジェン(AquaGen)



FAMIQs

日本ニュートリション株式会社



乾燥



コブラ

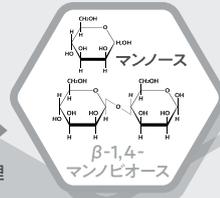
搾油・粉碎



コブラミール

ヘミセルラーゼ

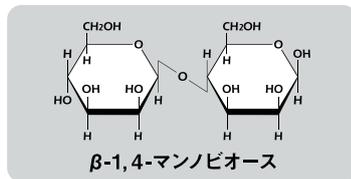
酵素処理



マンノクリーンβ

MANNANASE-HYDROLYZED COPRA MEAL

マンノクリーンβは、日本ニュートリションが初めて国内にて自社製造する機能性飼料です。コブラミールに特殊な酵素処理を施すことにより得られる”β-1,4-マンノビオース”が畜産動物の生産成績改善をサポートします！



- 飼料の種類：酵素処理やし油かす
- 推奨添加量：飼料中に0.1%添加
- 容量・荷姿：20kg紙袋

マンノクリーンβによる畜産動物への期待される効果について、多くの試験が実施され、文献も発表されていますので、お気軽にお問い合わせください。

製造・販売元

日本ニュートリション株式会社 TEL:03-5771-7890 FAX:03-5771-7891 E-mail:yoies@jnc.co.jp



おなかの中から健康管理
酵母・枯草菌・乳酸菌を利用して

有用微生物配合
混合飼料

NB-10

NET20kg

乳牛用

- 1) 繊維分の消化が促進され、餌食いが向上します。
- 2) 消化率が良く、牛の唾液の分泌とともにルーメン内のpHの安定化に役立ちます。
- 3) 糞の臭気低減効果が期待できます。
- 4) 泌乳量の増加が期待できます。

使用上の注意

添加量：全飼料に対して0.15~0.2%
保管場所：直射日光を避けて冷暗所に
保存



日本微生物化学株式会社

群馬県安中市板鼻字中川原2459-124
TEL 027-380-5040(代) FAX 027-382-6292



デルモセント®

天然成分でペットの皮膚を健康管理

Dermoscent®
LABORATOIRE



Ldca Laboratoire de Dermo
Cosmétique Animale



製造元 LDCA 製造国 フランス 輸入元 三洋貿易株式会社 販売元 MPアグロ株式会社

MP+® 動物病院専用 ジェルタイプサプリメント

Vision & Eye
ビジョン&アイ

Dental & Breath
デンタル&ブレス



マイビュー
ベツコレクション

mybeau®
VET COLLECTION



NEW!

150ml パウチ

健康維持

健康維持



目の健康サポート



デンタルサポート
口臭ケア



Product of New Zealand

製造元: vitaPOWER 製造国: ニュージーランド 輸入元: 三洋貿易株式会社 販売元: MPアグロ株式会社

ワンハート おたより便

Vol.
1

ワンハート錠「MP+」は

- ① 素錠で分割しやすい
- ② 錠剤が小さくて投与しやすい
- ③ 分かりやすいデザインで処方しやすい
- ④ スリムなパッケージで収納しやすい



森 拓也 先生

小動物の二次診療病院である近畿動物医療研修センターにて、循環器診療および心臓外科、胸部外科を専門に行う。

その傍ら、順天堂大学医学部医学研究科大学院心臓血管外科にて天野篤教授に師事。2019年よりJACCT 動物心臓血管ケアチームを設立し、日本全国で小動物の心臓外科を行なっている。

現在までの僧帽弁形成術執刀数は約200件。



近畿動物医療研修センター附属動物病院 心臓血管ケアセンター センター長
JACCT 動物心臓血管ケアチーム 代表取締役

弊社が販売している、ベナゼプリル製剤のワンハート錠「MP+」につきましては、おかげさまで販売開始から大変ご好評をいただいております。この度、ワンハート錠「MP+」をより多くの先生方に知っていただく為、実際に使用していただいている、循環器認定医の森先生のご協力を得て、ご感想をいただきましたので、ご高覧いただけますようお願い申し上げます。ご要望・ご質問等ございましたら、弊社担当者までお申し付けください。

販売元

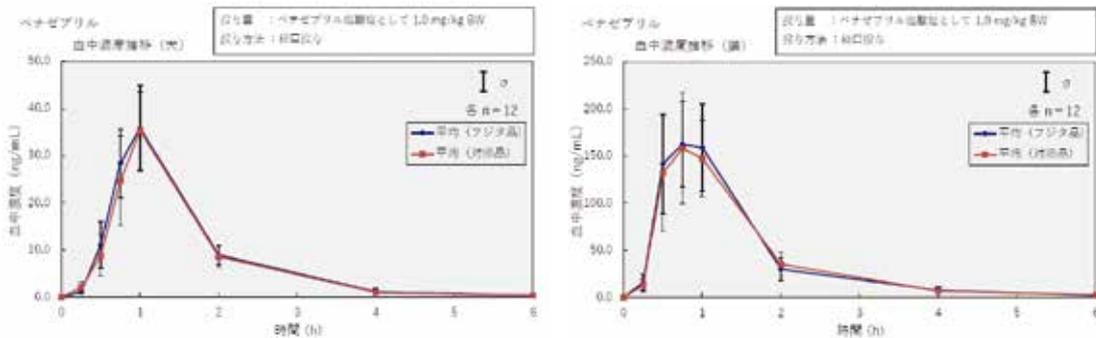
MPアグロ株式会社



森先生ヘインタビュー

- ① Q. ワンハート錠「MP+」を採用になった理由を教えてください。
A. 素錠のほうが使い易いので採用しました。
- ② Q. 素錠の良い点は？
A. フレーバーを嫌がる子もいる点や、素錠の方が小さく投薬が楽で、分割もしやすく使い易い点だと思います。
- ③ Q. 今後ワンハート錠「MP+」について期待する事は？
A. 後発品なので、先発品との血中濃度の比較データがあれば良いと思います。
(※下記グラフ参照)
- ④ Q. ACE阻害剤について
A. 2019年のACVIM Consensus Statement GuidelineにはACE阻害剤が記載されており、犬のMMVDに対してはエビデンスに基づいて処方しています。それ以外の心疾患に関しても、理論上および血行動態学的に有効であると考えられる場合は積極的に使用しております。

ワンハート血中濃度



規格毎に分かりやすいデザインにしました!



実際のサイズ
【包装】
30錠 (10錠×3シート)
90錠 (10錠×9シート)
7mm



実際のサイズ
【包装】
30錠 (10錠×3シート)
90錠 (10錠×9シート)
8.5mm

「MPアグロジャーナル」読者アンケート

1. お客様のご職業をお聞かせください。

- 小動物・開業獣医師
- 産業動物・開業獣医師
- 産業動物・団体獣医師（NOSAI、JA等）
- 官公庁（行政、家保、食検等）
- 獣医師会等の関係団体
- 畜水産関係従事者
- 大学
- 研究機関
- 動物園（公立、民間）
- 動物薬・獣医畜産器材関連企業
- 飼料等関連企業
- その他

- 連載 AHSC だより
- 連載 魚病検査室だより
- みみより情報
- ご当地名物紹介
- この人にスポット
- 動物病院だより
- 編集後記

【上記のように回答した理由をお聞かせください。】

2. お客様の年齢をお聞かせください。

- 20代
- 30代
- 40代
- 50代
- 60代
- 70代以上

5. MPアグロジャーナルの発刊回数（現行は年4回）についてお聞かせください。

- 多い
- ちょうど良い
- 少ない

3. MPアグロジャーナルはどの程度満足いただけますでしょうか？

- とても満足
- 満足
- 普通
- 不満足
- とても不満足

6. MPアグロジャーナルのレポート数（現行は毎号10～12題）についてお聞かせください。

- 多い
- ちょうど良い
- 少ない

【上記のように回答した理由をお聞かせください。】

7. MPアグロジャーナルのレポート構成についてお聞かせください。

- 現行のままでよい
（弊社で扱っている全ての動物種を掲載）
- 小動物と産業動物に分けた方がよい
- 動物種ごとに分けた方がよい

4. MPアグロジャーナルで興味のある内容をお聞かせください。（複数回答可）

- 表紙の写真
- MPアグロ 会社組織紹介
- 新入社員紹介
- 特別寄稿
- レポート 小動物
- レポート 牛
- レポート 馬
- レポート 豚
- レポート 鶏
- レポート 水産
- 連載 ドクタータッコブ

8. MPアグロジャーナルのご提供方法についてお聞かせください。

- 現行のままでよい（紙媒体と弊社ホームページ掲載）
- WEBなどのデジタル版の提供だけでよい
- 紙媒体とWEBなどのデジタル版の両方がよい

9. その他、MPアグロジャーナルに関しまして、ご意見・ご要望等ございましたら自由にご記入ください。

ご協力ありがとうございました。

「MPアグロジャーナル」読者アンケートにご協力ください

平素より、弊社が発刊しているMPアグロジャーナルをご愛読いただきありがとうございます。

この度、弊社サービスの品質向上を目的としてアンケート調査を実施する運びとなりました。

つきましては、ご多用のところ誠に恐れ入りますが、下記のアンケートにご協力賜り、ご意見をお聞かせいただけましたら幸いです。

ご回答は、①インターネットをご利用いただく方法と、②別紙にご記入のうえFAX送信、又は弊社担当者にお渡しいただく方法のいずれかをお願いいたします。(具体的には下欄をご参照ください)

なお、QRコードからご回答いただきましてもメールアドレスは収集されず回答者は特定されませんので、是非こちらもご利用ください。

本アンケートの締め切りは、2021年5月31日です。

ご繁忙のところお手を煩わせ恐縮ですが、何卒ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

【アンケートの返送方法】

①インターネットでのご回答アドレス

<https://forms.gle/czgB9kwy8GkTMrrX6>

又は、右のQRコードのご利用をお願いいたします。

②別紙にご記入の場合

FAX送付先：011-376-3862

又は、ご記入の用紙を弊社担当者にお渡しください。



お詫び
と訂正

MPアグロジャーナル2021年1月号4ページ「ワンハートおたより便」において、森拓也先生のご所属で、過去に在籍されておられました宮崎大学を誤って掲載しておりました。森先生と関係の先生方には大変ご迷惑をお掛けいたしました。お詫び方々、削除することで訂正させていただきます。

昨年より世界を震撼させている新型コロナCOVID-19。第3波で終息するのか、第4波に突入するのか？変異株も気になります。高病原性鳥インフルエンザAIもかつてない感染拡大があり気になっております。従って、農場に訪問できない状態が続いています。読者のかたがたも、窮屈な生活をされていると推察されます。小生は、市中には出ませんが単身赴任中であり休日は中山間地域の自宅で生活しています。従って、「里山で遊ぶ」ことが習慣となり例年通り、山菜取りを楽しんでいます。春一番に採れる山菜は、ご存知「フキノトウ」です。すり鉢ですりつぶし味噌・酒・みりんを味付けします。次に採れるのは「ウド菜」と呼ばれるせり科ハナウド属の植物でこれを食べるのは、岡山県を中心とした中国地方だけだそうです。これらは、灰汁が強く香りも高いので酒のつまみになります。これから暖かくなり、種々の山菜が芽吹くのを楽しみにしています。

(編集長：アニマルヘルスサポートセンター 菊畑 正喜)

編
集
Editor's
Voice
後
記

おかげさまで、創刊後12回目となる4月号(通算44号)を発刊することができました。コロナ禍の中、執筆者の先生方にはメールや電話だけの執筆依頼が主体となりましたが、どの先生も快く応じていただき、今更ながら人間的なつながりの大切さとありがたさを痛感しています。今後の先行きも見通せない状況ですが、これからも第一線で活躍される先生方のご協力を得ながら編集活動を続けたいと念じております。

ここに、本誌も満11年を経過したことから、より良い情報発信方策を目指すため、読者アンケート調査を実施することといたしました。この岐点で、お得意様を始めとした読者様の受け止め方とニーズを汲み取りたいとの趣旨ですので、お手数をおかけしますが、ご協力いただければ幸いです。

本誌の編集に当たり、一方向的に「お得意様へ向けた」ではなく、いかに「お得意様のためになる」情報を収集提供するかに腐心している「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 2021年4月号 No. 44

ISSN 2185-2499

2021年4月1日発行

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、坂本 行直、谷村 寛志

印刷 株式会社 i プランニング KOHWA

〒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わせは、下記をお願いいたします。

執筆者へのお問い合わせ・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：086-902-2200 FAX：086-264-2500

広告掲載に関するお問い合わせ
東京本部 営業企画推進部：坂本 行直
E-mail：770160sakamoto@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	814-0132 福岡県福岡市城南区干隈2丁目44-3	092-407-1452	092-873-6170
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
帯広(北見エリア)	080-0028 北海道帯広市西18条南1丁目2番地37	0155-66-7647	0155-34-3365
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上上前田表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	982-0036 宮城県仙台市太白区富沢南2丁目8番9号	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
北関東支店	337-0004 埼玉県さいたま市見沼区卸町1丁目20	048-748-5230	048-685-8200
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	699-1113 島根県雲南市加茂町東谷97番地2	0854-47-7380	0854-47-7335
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	814-0132 福岡県福岡市城南区干隈2丁目44-3	092-407-1455	092-873-6522
福岡第二支店	814-0132 福岡県福岡市城南区干隈2丁目44-3	092-407-1465	092-873-6527
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	702-8032 岡山県岡山市南区福富中2丁目6-18	086-902-2200	086-264-2500
札幌物流センター	061-1274 北海道北広島市大曲工業団地6丁目2番地13	011-376-3811	011-376-3755
帯広物流センター	080-0028 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
関東物流センター	337-0004 埼玉県さいたま市見沼区卸町1丁目20	048-720-8309	048-681-0752
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

※AHSCはアニマルヘルスサポートセンターの略称です。