

MPアグロ ジャーナル



鳥取砂丘（鳥取県鳥取市）

鳥取砂丘は、鳥取県鳥取市の日本海岸に南北2.4 km、東西16 kmにわたって広がる日本最大級の広大な海岸砂丘です。山陰海岸国立公園の特別保護地区に指定されており、1955年（昭和30年）に国の天然記念物に、2007年（平成19年）に日本の地質百選に選定されています。

風の強さや方向、四季によって風紋や砂柱など自然が生み出す豊かな表情も鳥取砂丘の魅力です。

また、ラクダに乗って記念撮影や砂丘を遊覧する「らくだライド体験」もでき、ラクダの上から眺める砂丘も格別です。

写真提供：鳥取県

CONTENTS

03 新入社員紹介 MPアグロ株式会社

- 特 別 寄 稿 04 ネココロナウイルスに対する5-アミノレブリン酸(5-ALA)の抗ウイルス効果 北里大学 高野 友美
- レポートコーナー 10 麻酔中に生じる高カリウム血症 北海道大学 大山 紀彦
- 14 生好中球による最前線防衛反応“Neutrophil extracellular traps (NETs)”と“免疫血栓” 鹿児島大学 三浦 直樹
- 18 犬や猫における腫瘍随伴症候群 日本大学 田村 啓・浅野 和之
- 22 著しい低K血症により高炭酸ガス血症を呈した猫の続発性アルドステロン症の1例 三鷹中央どうぶつ病院 小宮 拓巳
- 26 筋肉内投与されたマルボフロキサシンの牛気管支肺胞領域への移行性 鹿児島大学 林 淳・帆保 誠二
- 30 適正な妊娠期間で元気な子牛を出生させるための飼養管理 NOSAI宮城 松田 敬一
- 34 プロバイオティクスで子牛を下痢から守る～高品質で安全な発酵代用乳～ 北海道大学 岡川 朋弘・今内 寛
- 38 飼養衛生管理基準に沿った酪農場のバイオセキュリティ強化 東京農工大学 竹原 一明
- 42 『Feeding the young horse ～育成馬に必要な栄養と米国のトピックス～』 育成技術講演会 in 浦河 軽種馬育成調教センター 小林 光紀
- 46 地域外からのPRRS株拡大を食い止めた着地検査 NOSAI宮崎 遠矢 良平
- 50 鳥類組織の免疫染色 人と鳥の健康研究所 川崎 武志

- 連 載 73 ドクター・タッコブの埋め草シリーズ【No.16 アンモニア】 リサーチタッコブ 中野 良宣
- AHSCだより 54 ニューカッスル病 (ND) AHSC 菊畑 正喜
- みみより情報 55 日生研オンライン養豚セミナー・第2回 (Web開催) テクニカルサポート部
- ベリンガーインゲルハイム養豚セミナー2021 (Web開催) テクニカルサポート部
- ご当地名物紹介 56 ● 第28回【帯広支店】「なつぞら」の舞台、北海道・十勝／【松山支店】砥部焼と豊かな自然が待っています
- この人にスポット 57 ● 北海道営業部 函館支店 支店長 田久保 貴之／九州営業部 福岡第一支店 第一2チーム 上田 莉帆
- 動物病院だより 21 ● どうぞペットクリニック (熊本市東区)
- 73 ● 編集後記

デルモセント® 天然成分でペットの皮膚を健康管理

ムース新発売

Naturally efficient

ポイント1

洗い流し
不要

ポイント3

ペットにも
飼い主にも
ストレスが少ない

Dermoscent®
LABORATOIRE
100% NATURAL

ポイント2

シャンプーの
間隔を
伸ばせます

エッセンシャルムース®

犬・小動物用、猫用 洗い流し不要の洗浄ケア

パイオクリーンムース®

洗い流し不要のクレンジングフォーム



使用方法動画▶



エッセンシャルムース
犬・小動物用 150ml



エッセンシャルムース
猫用 150ml



パイオクリーンムース
犬猫用

Ldca

Laboratoire de Dermo
Cosmétique Animale

MP+

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



動物病院専用 ジェルタイプサプリメント

好評
発売中!



マイビュー
ベツコレクション

mybeau
VET COLLECTION

健康維持

+

眼の健康サポート

健康維持

+

デンタルサポート
口臭ケア

NEW!

150ml パウチ



Vision & Eye
ビジョン & アイ



Dental & Breath
デンタル & ブレス



Product of New Zealand

製造元

vitaPOWER LTD



pala MOUNTAINS

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

動物用医薬品

創薬

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！

低アレルギー
原料を採用！
*ゼラチンを含みます

空腹時に
投薬が簡単！

アトモアチュアブル、
とってもおいしい！

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> エムピープラス MP+

MPアグロ株式会社

新 入 社 員 紹 介

New Comer



4月1日、本社で行われた入社式（木村社長と永浜管理本部長に囲まれて）

今年度、当社では

1名の新入社員を迎えました。

新入社員研修後、配属先に赴任しますので、
皆さまの温かいご指導をお願いいたします。

入社式で決意表明する齋藤さん
（コロナ禍でマスク装着）さいとう りほ
齋藤 里帆

出身：神奈川県 横浜市

趣味：ハンドメイド（アクセサリ）

好きな食べ物：サーモン・牛タン

一步一步着実に成長し、一日も早く皆様のお役に立てるよう努力してまいりますので、よろしくお願いいたします。



▲経営方針唱和の様子です



研修中のランチです（オムライスも大好き）

◀大学時代は
動物研究部に所属

ネココロナウイルスに対する 5-アミノレブリン酸(5-ALA)の抗ウイルス効果

北里大学 獣医学部

高野 友美

はじめに

2019年12月に中国において発生した新型コロナウイルス感染症は、瞬く間に世界中に拡大しました。それと同時に「コロナウイルス」という専門用語が世間一般に認知されるようになりました。一方、獣医・畜産学の分野では古くからコロナウイルス感染症の存在が知られていました。その一つが猫伝染性腹膜炎(Feline infectious peritonitis:FIP)です。FIPはいわゆる「強毒型」のネココロナウイルス(virulent FCoV:FIPウイルス)を病原体とするネコ科動物の致死性感染症であり、本病を発症したネコは非常に高い確率で死亡します。1963年にコーネル大学のHolzworthによってFIPが報告されてから現在に至るまでの約60年間、本病の研究が続けられてきましたが、FIPは未だにネコの死亡原因の上位に位置しています。FIPに対するワクチンについては、北里大学獣医伝染病学研究室を含め様々な研究機関でその開発が進められてきました。しかし、FIPの発症予防・軽減に対して有効なワクチンは市販されておりません。この理由として、ウイルスに対する抗体が感染を抑制するのではなく反対に感染を促進する現象、「抗体依存性感染増強(Antibody-dependent enhancement:ADE)」の存在が挙げられます。FIPに対するワクチンが開発しづらい現状を踏まえて、近年ではワクチンより治療薬の研究が盛んになっています。本稿では、5-アミノレブリン酸(5-ALA)のネココロナウイルスに対する抗ウイルス効果について皆様にお伝えするのが目的ですが、予備知識としてFIPの治療薬の研究と5-ALAの基本的な情報について最初に説明したいと思います。なお、FIPの臨床症状、病原体の特徴などの詳細については割愛させていただきます。これらについては他の文献を参考にさせて頂けると幸いです(いくつかを引用文献に記載しました)。^[1・2]

FIPの治療薬の研究

FIPはネココロナウイルスの感染が発端となる免疫介在性の炎症性疾患です。従って、FIPを治療するためには、ウイルスの増殖を抑える薬剤および過剰な免疫反応を抑える薬剤が必要となります。ウイルスの増殖を抑える薬剤としては、抗ウイルス薬があります。抗ウイルス薬は宿主細胞に作用(ウイルスに間接的に作用)するものとウイルスに直接的に作用するものの二つに大別されます。過剰な免疫反応を抑える薬剤としては免疫抑制剤や分子標的薬などがあります。近年、FIPの治療薬開発の研究は目覚ましく進歩しています。しかし、FIPの治療薬として開発・同定された薬剤はいずれも動物用医薬品としては未承認のままです(FIPの治療に用いられる薬剤は全て適用外使用)。FIPは全身性の疾患であり、治癒または寛解に至るまでの投薬期間が長くなる傾向があります。私はFIPの治療薬について以下のような特性を有することが望ましいと考えます; 1) 猫に対する副作用が少ないこと、2) 安価であること、3) FIPウイルスに対する変異原性が低いこと。

FIPの治療に際して、その診断法を理解しておく必要もあろうかと思います。FIPの場合、病変部位以外の

ウイルス量を測定しても治療効果を確認することは困難です。そこで、現在は FIP の症状と関連する可能性が高い炎症性物質（ α 1-AGP、SAA など）を測定することで、猫の状態を推測するという方法が検討されています。私たちも FIP の診断に有効な因子がないか、探索しているところです。

5-アミノレブリン酸 (5-ALA)

5-ALA は植物および動物の細胞内で合成される物質で、構造的にアミノ酸（広義のアミノ酸）に分類されます（注：生体のタンパク質を構成する 20 種類の狭義のアミノ酸、即ち α - アミノ酸とは異なります）。5-ALA はテトラピロール化合物（テトラピロール環を有する化合物；ヘム、ビタミン B12、クロロフィルなど）の前駆物質です。つまり、5-ALA は動物および植物の生体活動において重要な因子といえます。

生体由来物質である 5-ALA は細胞に対して毒性が低く、水溶性も高いという特徴を持つので、医学・農学の分野で幅広く応用されています。医学分野では、がんの光線力学療法に 5-ALA が使用されています。光線力学療法とは、がん細胞においてヘムの前駆物質であるプロトポルフィリン IX（5-ALA に由来）が蓄積される現象を応用したがんの診断・治療法です^[3]。農学分野では 5-ALA を含む肥料が農作物の生長を促進することが知られています。また、家畜、家禽および養殖水産物の生産性向上を目的として 5-ALA を添加した飼料が市販されています。

感染症の治療においても 5-ALA の使用が検討されています。長崎大学のグループはマラリア原虫を感染させたマウスに 5-ALA とクエン酸第一鉄ナトリウム（SFC）を経口投与したところ、60-80% が完治したことを報告しています^[4]。ウイルス感染症に対しては、ヒトパピローマウイルス感染による子宮頸がんの治療への応用が検討されています（上述の光線力学療法を応用）^[5]。新型コロナウイルスに対しても、試験管内において 5-ALA の抗ウイルス効果が確認されており（長崎大学）^[6]、現在は治療薬への応用に向けて臨床試験が進行しつつある段階です。

5-ALA の FIP 治療薬としての可能性

北里大学獣医伝染病学研究室では、ネココロナウイルス研究の一環として、FIP の治療薬の開発・同定を行っています。5-ALA については 2018 年から治療候補物として検討を始めました。研究開始当時、コロナウイルスに対する 5-ALA の作用については全く検討されておりませんでした。他のウイルスにおいても同様の状況でした。そこで、手始めに 5-ALA を細胞に作用させた細胞に FIP ウイルスを感染させて、ウイルスの増殖性が変化するか否かを検討しました。

FIP ウイルスと、FIP ウイルスに対して高い感受性を示す猫由来株化細胞（fcwf-4 細胞）を準備し、実験を行いました。なお、実験には二種類の FIP ウイルスを使用しました。この点については FIP の治療薬の研究において重要であるため、少し説明します。FIP ウイルスには二つの血清型（I 型 FIP ウイルスおよび II 型 FIP ウイルス）が存在します。少し前の時代では、ワクチンや治療薬の研究においては II 型 FIP ウイルスのみが使用されていました。この理由として、II 型 FIP ウイルスは猫由来株化細胞での増殖性が高く、実験室において扱いやすいことが挙げられます。一方、I 型 FIP ウイルスは猫株化細胞での増殖性が低いので扱うことが容易ではありません。しかし、FIP 発症ネコの多くは I 型 FIP ウイルスに起因する事実を踏まえ、治療薬の研究では I 型 FIP ウイルスを使用するようにしています（ワクチンや ADE の研究ではマクロファージへの感染性が高く病原性も強い II 型 FIP ウイルスを使用）。…少し話が脱線しましたが、FIP ウイルスの二つの血清型に対する 5-ALA の効果を検討したところ、いずれにおいても濃度依存性にウイルス増殖を抑制することが確認されました（図 1）。さらに、ウイルス感染前から細胞の培養液に 5-ALA を加えて一定期間（2 日間）静置した後、上記と同様の試験を行ったところ、5-ALA の FIP ウイルスに対する抗ウイルス効果が向上するという結果が得ら

れました(図2)。FIPウイルス感染細胞から産生されるウイルスに対する5-ALAの影響も調べました(図3)。5-ALAは感染細胞から産生されるウイルスの量を低下させるだけでなく、ウイルスが産生される期間も短縮することが分かりました。以上を総括すると、5-ALAはFIPウイルスに対して抗ウイルス効果を示すことが明らかとなりました。

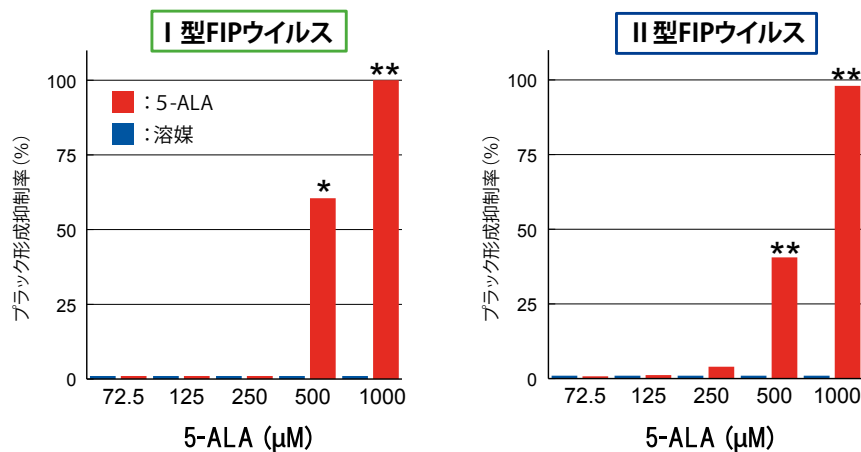


図1 5-ALAを24時間反応させた猫株化細胞におけるFIPウイルスのブラック形成抑制率。ブラック形成抑制率とは、ウイルス感染に伴う細胞のブラック形成をどのくらい抑えたかをしめす割合です。数値が高ければ高いほど強い抗ウイルス作用が認められるといえます。500μM以上の5-ALAにおいて有意な抗ウイルス作用が認められました。溶媒対照群との有意差：*p<0.05, **p<0.01

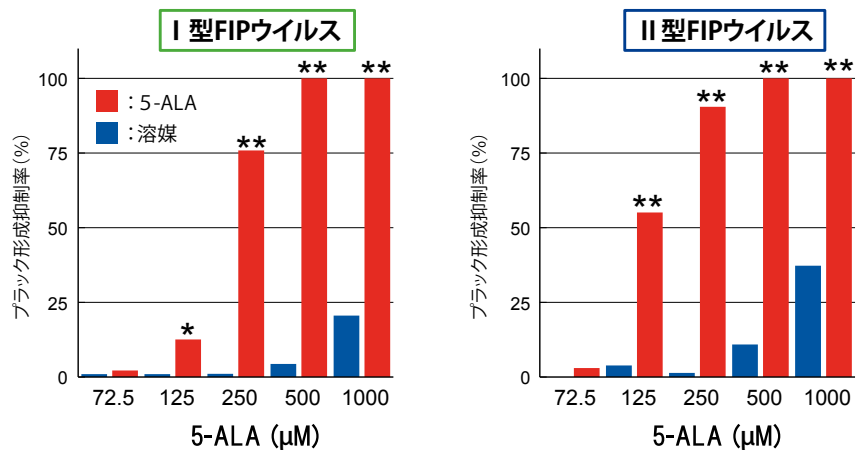


図2 5-ALAを48時間反応させた後にFIPウイルスを接種し、5-ALAを含む培養液で48時間維持した猫株化細胞におけるFIPウイルスのブラック形成抑制率。細胞への5-ALAの作用時間をウイルス感染前後で延長した場合、抗ウイルス作用がより顕著に認められました。上図では125μM以上の5-ALAにおいて有意な抗ウイルス作用が認められました。溶媒対照群との有意差：*p<0.05, **p<0.01

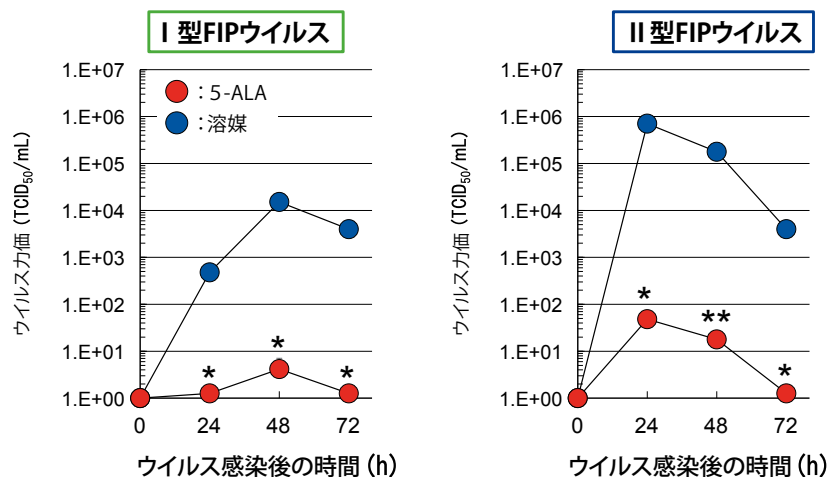


図3 5-ALA 250μMを48時間反応させた後にFIPウイルスを接種し、5-ALAを含む培養液で維持した猫株化細胞における培養上清中のウイルスカ価。5-ALAを加えた細胞ではウイルス産生量が有意に低下しているとともに、ウイルス産生時間が短縮されていました。溶媒対照群との有意差：*p<0.05, **p<0.01

次に、FIP ウイルスの標的細胞の一つであるマクロファージを用いて、5-ALA の抗ウイルス効果を検討しました。FIP の発症においてマクロファージは非常に重要な細胞です。FIP ウイルスに感染したマクロファージでは、ウイルスの増殖と共に様々な生理活性因子（サイトカインなど）が放出されます。以前、私たちはこの現象について詳しく解析しました。その際、マクロファージにおいて増殖したウイルスが多ければ多いほど、炎症に関わるサイトカイン（TNF- α 、IL-6、VEGF など）もウイルス増殖量に比例して過剰に産生されることを確認しました^[7-9]。つまり、マクロファージにおける FIP ウイルスの増殖を抑制できれば、FIP の病態を悪化させる因子の放出も抑制できることが期待されます。そこで、5-ALA がマクロファージにおける FIP ウイルスの増殖に対する影響を調べました。現時点において、猫のマクロファージ由来の株化細胞が存在しないため、猫から採取した（初代継代の）マクロファージを使用しました。残念ながら、I 型 FIP ウイルスはマクロファージに感染するものの、培養上清中にはウイルスを産生しないので、ここでは II 型 FIP ウイルスのみで 5-ALA の抗ウイルス効果を検討しました。4 頭中 3 頭の猫のマクロファージにおいて、5-ALA の抗ウイルス効果が確認されました（図 4）。マクロファージにおける FIP ウイルスの増殖を抑制できるということは、5-ALA は FIP の病態を悪化させる因子の放出も抑制できる可能性が考えられます。残念ながら、今回の実験ではそこまで確認することが出来ませんでした。今後は、5-ALA の抗ウイルス効果だけでなく、抗炎症効果についても検証する必要があります。以上の結果を踏まえると、5-ALA は FIP ウイルスに対して抗ウイルス効果を発揮する可能性が考えられました。なお、これらのデータに関しては、獣医学専門のオンラインジャーナルである Frontiers in Veterinary Science に掲載されています^[10]。オープンアクセスの雑誌なので、誰でも閲覧することが可能です。ご興味がある方はそちらを読んでいただければ、より詳細なデータを確認することができます。

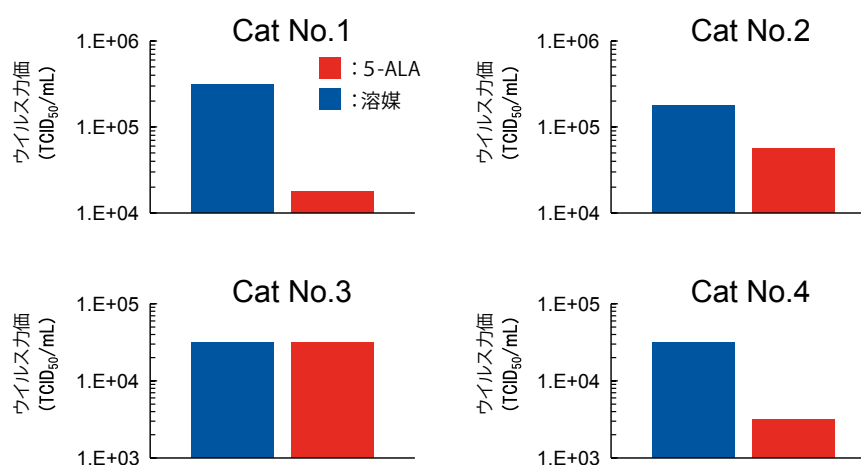


図 4 FIPウイルス感染マクロファージにおける5-ALAのウイルス産生への影響。
猫 4 頭中 3 頭においてウイルス産生量の低下がみられました。

一つだけ注意して頂きたいのは、上記の結果はあくまでも実験で得られたデータということです。この実験結果に基づいて 5-ALA を FIP の治療に使用するのであれば、現時点においては適用外使用という形式になります。5-ALA を、FIP 治療を目的とした動物用医薬品として応用するためには、5-ALA の安全性を基礎的試験によって確認しなければならず、その後に獣医師主導の臨床試験を実施する必要があります。5-ALA に限ったことではないのですが、FIP 治療を目的とした動物用医薬品が存在すれば、獣医師も猫の飼い主様も安心して猫に投薬できると思います。

5-ALA の抗ウイルス効果—作用機序について—

上記の通り、5-ALA は抗ウイルス効果を有する可能性が示唆されました。それでは、天然のアミノ酸が何故、FIP ウイルスに対して抗ウイルス効果を示すのでしょうか？結論から申し上げますと、現時点において FIP ウイルスに対する 5-ALA の作用機序は解明されていません。従って、5-ALA の抗ウイルス効果の理由については不明です。現時点において、私たちは 5-ALA を前駆物質として細胞内に蓄積した何らかの化合物が抗ウイルス効果を発揮しているのではないかと推察しています。特に、プロトポルフィリン IX が抗ウイルス効果に重要な役割を示しているのではないかと考えています。例えば、一部の金属プロトポルフィリン錯体（プロトポルフィリン IX と金属の結合物であり、ヘムはプロトポルフィリン IX と鉄の結合物）はデングウイルス、黄熱ウイルスおよびジカウイルスに対して抗ウイルス活性を示すことが知られています^[11-12]。新型コロナウイルスについては、プロトポルフィリン IX がウイルスゲノム RNA の G4 構造（グアニンが多く存在する部分にみられる高次構造）に結合することで抗ウイルス効果を示す可能性が推察されています^[6]。また、5-ALA が誘導する物質にヘム分解酵素であるヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) があります。HO-1 はデングウイルスの複製を阻害することが報告されています^[13]。5-ALA の FIP ウイルスに対する抗ウイルス作用はこれらのうちのいずれに含まれるのか、それとも新たな作用機序があるのか、これについては今後の研究が待たれるところです。

ネココロナウイルス感染症に対する 5-ALA の今後の展望

私たちの研究結果から、5-ALA は FIP ウイルスに対して抗ウイルス効果を示すことが確認されました。しかし、これはあくまでも試験管内の結果です。当然のことではありますが、最終目標としては、培養細胞やマクロファージだけではなく猫そのものに 5-ALA を投与することで抗ウイルス効果を示すことを実証しなければなりません。また、5-ALA は生体内での代謝時間が早いので、抗ウイルス効果を得るためには猫へ持続的に投与する必要があります。従って、5-ALA の血中濃度を維持するためにどのくらいの間隔でどのくらいの量を投与できるのか？という点も確認するべきでしょう。

FIP の治療に 5-ALA を持続投与する必要があるということですが、もしかしたら、今回の研究結果よりも低い濃度の 5-ALA であっても、長期間に渡って投与し続ければ、抗ウイルス効果を十分に発揮できるかもしれません。これを確かめるため、私たちは低濃度の 5-ALA を含む培養液で 30 代以上継代培養した猫由来株化細胞を作製し、通常の培養液で継代した細胞と比べて FIP ウイルスの増殖性に変化が認められるかどうかを検討しています。今のところ、5-ALA を含む培養液で継代した細胞では FIP ウイルスの増殖性が低下する傾向が認められております（未発表データ）。もしも、低濃度の 5-ALA でも持続投与することで抗ウイルス効果が認められるのであれば、ネココロナウイルス感染に対する 5-ALA の予防的投与という新たな使用法も考えられます。この点については今後も引き続き検討する予定です。持続投与に関しては、ネコ腸コロナウイルス（FIP 起病性がないネココロナウイルス）に持続感染した猫への適用も検討しております。なお、生体への抗ウイルス薬の持続投与は変異ウイルスの発生を助長する可能性があります。5-ALA の FIP ウイルスに対する変異原性は不明です。私の個人的な考えではありますが、5-ALA の抗ウイルス作用の機序を踏まえたと、ウイルスに直接作用しない 5-ALA は変異ウイルスの発生を誘発しにくいのではないかと思います。しかし、5-ALA が変異を誘発しないという点を完全に否定することはできませんので、これについても検討する余地はあります。

私たちの今回の研究結果によって、5-ALA は FIP ウイルスの増殖を抑制できることが確認されました。これに伴い、5-ALA を FIP の治療薬へと応用できるのではないかと期待は高まっています。一方、これまで報告された抗ウイルス薬（GS-441524、GC-376 など）と比較すると 5-ALA の抗ウイルス効果は弱いのではないかとという意見もあります。私もその意見については否定しません（マクロファージを用いた実験では、5-ALA

がウイルスの増殖を完全に抑制することは困難でした)。しかし、抗ウイルス効果だけではなく副作用の有無・価格・変異原性などを踏まえて総合的に考えますと、5-ALA は FIP のような慢性経過をたどるウイルス感染症の治療薬として適していると思います。また、5-ALA は宿主細胞を抗ウイルス状態にする可能性もあることから、ネココロナウイルスの感染リスクが高い環境の猫には 5-ALA を予め投与（予防的投与）するという方法もあろうかと思います。さらに、5-ALA は他の抗ウイルス薬と併用することが容易であると考えます。いずれにせよ、ウイルス感染症に対する 5-ALA の効果について、私たちは今後も検討して行く予定です。

■ おわりに

5-ALA は動物の細胞に恒常的に存在する内因性物質です。かつては 5-ALA を人工的に合成することは困難であり、一部の分野でのみ使用されていました。しかし、光合成細菌による大量培養に成功して以来、5-ALA は医学・農学の分野において幅広く応用されるようになりました。獣医学の分野においても 5-ALA のさらなる応用が期待されています。私たちは動物のコロナウイルス感染症の治療薬として 5-ALA の応用を検討しています。5-ALA の抗ウイルス作用の機序については今後の解明が必要ですが、作用機序が分かれば抗ウイルス薬としての 5-ALA の最適な使用法を設定することができでしょう。私たちは、5-ALA と動物のコロナウイルス感染症について基礎的研究から臨床への応用の流れを意識しつつ、今後も研究をし続けたいと思います。本稿が FIP の治療に挑む先生方の一助になれば幸いです。

参考文献

1. Tekes G, Thiel HJ. Feline coronaviruses: pathogenesis of feline infectious peritonitis. *Adv Virus Res* 2016 ; 96 : 193-218
2. Kennedy MA. Feline infectious Peritonitis : Update on pathogenesis, diagnostics, and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2020 ; 50 : 1001-1011
3. 田中徹、石塚昌宏、小倉俊一郎、井上克司. 5-アミノレブリン酸を用いた PDD,PDT の現状と将来. *Jpn J Endourol* 2011 ; 24 : 29-34
4. Suzuki S, Hikosaka K, Balogun EO, Komatsuya K, Niikura M, Kobayashi F, Takahashi K, Tanaka T, Nakajima M, Kita K. In vivo curative and protective potential of orally administered 5-aminolevulinic acid plus ferrous ion against malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2015 ; 59 : 6960-6967
5. Gu L, Cheng M, Hong Z, Di W, Qiu L. The effect of local photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for the treatment of cervical low-grade squamous intraepithelial lesions with high-risk HPV infection : A retrospective study. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2021 ; 33 : 102078
6. Sakurai Y, Ngwe Tun MM, Kurosaki Y, Sakura T, Inaoka DK, Fujine K, Kita K, Morita K, Yasuda J. 5-amino levulinic acid inhibits SARS-CoV-2 infection in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2021 ; 545 : 203-207
7. Takano T, Hohdatsu T, Toda A, Tanabe M, Koyama H. TNF- α , produced by feline infectious peritonitis virus (FIPV) -infected macrophages, upregulates expression of type II FIPV receptor feline aminopeptidase N in feline macrophages. *Virology* 2007 ; ; 364 : 64-72
8. Takano T, Azuma N, Hashida Y, Satoh R, Hohdatsu T. B-cell activation in cats with feline infectious peritonitis (FIP) by FIP-virus-induced B-cell differentiation/survival factors. *Arch Virol* 2009 ; 154 : 27-35
9. Takano T, Ohyama T, Kokumoto A, Satoh R, Hohdatsu T. Vascular endothelial growth factor (VEGF) , produced by feline infectious peritonitis (FIP) virus-infected monocytes and macrophages, induces vascular permeability and effusion in cats with FIP. *Virus Res*. 2011 ; 158 : 161-168
10. Takano T, Satoh K, Doki T. Possible Antiviral Activity of 5-Aminolevulinic Acid in Feline Infectious Peritonitis Virus (Feline Coronavirus) Infection. *Front Vet Sci* 2021 ; 8 : 647189
11. Assunção-Miranda I, Cruz-Oliveira C, Neris RL, Figueiredo CM, Pereira LP, Rodrigues D, Araujo DF, Da Poian AT, Bozza MT. Inactivation of Dengue and Yellow Fever viruses by heme, cobalt-protoporphyrin IX and tin-protoporphyrin IX. *J Appl Microbiol* 2016 ; 120 : 790-804
12. Neris RLS, Figueiredo CM, Higa LM, Araujo DF, Carvalho CAM, Verçoza BRF, Silva MOL, Carneiro FA, Tanuri A, Gomes AMO, Bozza MT, Da Poian AT, Cruz-Oliveira C, Assunção-Miranda I. Co-protoporphyrin IX and Sn-protoporphyrin IX inactivate Zika, Chikungunya and other arboviruses by targeting the viral envelope. *Sci Rep* 2018 ; 8 : 9805
13. Tseng CK, Lin CK, Wu YH, Chen YH, Chen WC, Young KC, Lee JC. Human heme oxygenase 1 is a potential host cell factor against dengue virus replication. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 32176

麻酔中に生じる高カリウム血症

北海道大学 大学院獣医学研究院 附属動物病院

大山 紀彦

はじめに

高カリウム (K) 血症は、血清 K 濃度が 5.5 mEq/L 以上と定義され、これが 7.5 mEq/L を超えると生命が脅かされる状況になります⁷⁾。高 K 血症は尿路閉塞や副腎皮質機能低下症などが一般的な原因として知られていますが、一方で、術前の血液検査では正常だったにも関わらず、麻酔中に高 K 血症を発症する症例が獣医学領域で報告されています。なぜ高 K 血症に至るのか、明確な原因は特定されておらず非常に興味深い現象です。そこで本稿では、過去の報告を参考に麻酔中の高 K 血症について考えていきたいと思います。

全身麻酔と高 K 血症

生体内の K は正常な生命活動に重要な役割を担っています。心筋細胞では、主に K とナトリウム (Na) が細胞内外で絶妙なバランスで分布することで静止膜電位や活動電位が形成され、心筋細胞は興奮 (収縮) と安静 (弛緩) を繰り返しています。このため高 K 血症によってこのバランスが崩れると、心筋細胞の活動にも影響が出てきます。具体的には、細胞の静止膜電位が閾膜電位まで減少し心筋の興奮性が低下する結果、心筋の不応期の延長や伝導遅延が生じます。このため高 K 血症が増悪化すると徐脈や心房静止、心室性不整脈などが出現し、最終的には心停止に至ります (図 1)。このように高 K 血症は正常な心調律を障害するため、これが増悪化するほど生体にとっては危機的状況であることが容易に推測できます。一方で、全身麻酔薬、特に吸入麻酔薬は用量依存性に循環抑制を起こす薬剤であり、低用量であっても循環器系へ少なからず影響をおよぼします。これらを踏まえると、高 K 血症は全身麻酔との相性が非常に悪い病態であり、可能ならその状況下での全身麻酔は避けたいところです。



図 1 尿管結石による尿路閉塞を起こしたメインクーンの心電図所見

重度の高 K 血症 (血清 K 濃度 = 9.0 mEq/L) による徐脈、心房静止、および重度の低血圧が確認されました。

麻酔中に起きる高 K 血症

しかし、本稿のテーマである『麻酔中に生じる高 K 血症』は、術前の血液検査では血清 K 濃度の異常は認められません。それではなぜ麻酔中に高 K 血症に至るのか、ここからは過去の報告を参考にその原因を探りたいと思います。

① 血糖値管理が不十分な糖尿病

Monticelli ら⁹⁾ は、ラブラドルレトリバーの糖尿病性白内障に対して超音波乳化吸引術を実施した際に、その術中に高 K 血症が発症したことを報告しています。心電図にて P 波の消失とテント状 T 波が検出され、術中の血液検査にて血清 K 濃度の上昇 (7.3 mEq/L [術前 : 4.8 mEq/L]) を確認しました。高 K 血症に対する対症療法が実施され、その 10 分後に血清 K 濃度の改善が得られ手術および麻酔を終了しています。本症例では基礎疾患にコントロール不良の糖尿病があり、これによる血糖値の上昇が血液の浸透圧を上昇させ、細胞内から細胞外へ K の移行が促進されたこと (solvent drag 効果) が原因として推測されています。これに加えて本症例では α_2 受容体作動薬のメデトミジンが投与されており、本薬剤による内因性インスリンの産生・分泌抑制作用が高 K 血症を助長した可能性もありました。結論として、麻酔前に糖尿病を適切に管理して周術期の合併症リスクを最小限にすることを推奨しています。

② 麻酔導入薬：プロポフォールの影響

Tong ら³⁾ は、ロットワイラーの糖尿病性白内障に対する治療の際、その全身麻酔中に高 K 血症が発症したことを報告しています。この報告では、本症例で実施した 3 回の全身麻酔についてのエピソードが記載されており、そのうち初回と 2 回目の麻酔中に高 K 血症 (8.1 および 8.0 mEq/L) を発症しました。初回の麻酔時では、高 K 血症に伴うバイタルの変動 (重度徐脈、低血圧、心電図の P 波消失) が認められましたが、2 回目の麻酔時には高 K 血症だったにもかかわらず、これらの異常所見は確認されませんでした。麻酔中の再発性高 K 血症という経過から、3 回目の麻酔で麻酔導入薬をプロポフォールからアルファキサロンに変更したところ、本症例は高 K 血症を発症することなく麻酔を完遂しています。このような経過から、本症例に発生した高 K 血症はプロポフォールが関与している可能性 (プロポフォール注入症候群様の病態) が疑われています。プロポフォール注入症候群 (Propofol Related Infusion Syndrome; PRIS) は、主に人の ICU 患者で、プロポフォールを長期間、高用量で使用した場合に発症するリスクがあると報告されており、プロポフォールの投与によってミトコンドリアの機能障害をはじめとする様々な代謝障害が発現し、非特異的な臨床徴候 (心機能障害、横紋筋融解、急性腎不全、高 K 血症、代謝性アシドーシスなど) を示す致死率の高い病態です¹⁾。獣医療では、類似の病態が犬で 1 例報告されているのみで⁶⁾ 動物の PRIS についての情報は限定的です。本症例の基礎疾患である糖尿病はエネルギー代謝に異常をきたす疾患であり、ミトコンドリアの機能に影響をおよぼす可能性があります。これにプロポフォールの有害作用が付加されたことで PRIS 様の病態発症につながったものと推測されています。

③ 腫瘍崩壊症候群

Hampton らの報告⁴⁾ で、基礎疾患に糖尿病を持つ雑種犬の腹腔内腫瘍摘出術中に高 K 血症が認められています。本症例は複数箇所の癒着を伴う直腸腺癌の摘出中に高 K 血症を発症していることから、外科的操作に伴う腫瘍細胞内物質の血流への放出が高 K 血症の原因であると推測されています。本報告では可能性は低いと言及されていますが、高 K 血症が判明した際には著しい高血糖 (699 mg/dL) が確認されています。つまり本症例は高 K 血症を発症した時点でインスリン欠乏だった可能性が疑われ、腫瘍崩壊症候群による高 K 血症の病態に拍車をかけた可能性も考えられます。

④ 遺伝的素因

Jones らの報告¹⁰⁾ で、 그레이ハウンド 2 頭において麻酔中に高 K 血症が発症しています。両症例とも特に大きな既往歴はなく、歯周病に対する歯科治療のために全身麻酔を実施したところ、麻酔導入後 1 時間以降で血清 K 濃度が 7.0 mEq/L 以上に上昇しました (合計 6 回の全身麻酔のうち 5 回で高 K 血症を発症)。対症療法の

実施および全身麻酔の中止により血清 K 濃度は正常化し、覚醒後の症例に明らかな異常は認めていません。この報告における高 K 血症の原因は明らかにされていませんが、著者らが 2013 - 2017 年におけるグレイハウンド 95 頭の麻酔中イベントについて調査したところ、そのうち 36 頭で高 K 血症が確認されています。このことから、本犬種における全身麻酔中の高 K 血症は遺伝的素因が関与している可能性が示唆されています。日本で診療する機会の多いイタリアン・グレイハウンドをはじめ、その他のグレイハウンド系の犬種全般にこのような遺伝的素因があるかは不明です。ですが、少なくともグレイハウンドに全身麻酔を実施する場合には、このような背景を認識しておく必要があります。

以上、全身麻酔中に高 K 血症を発症した症例について、過去の報告を中心に述べてきました。本病態に関する大規模な調査はされておらず症例報告を中心とした話になりましたが、この中でも日々の臨床へのヒントはありそうです。

今回紹介した報告では、多くの場合で治療抵抗性の徐脈や P 波の消失などの心電図上の異常が高 K 血症を発見するきっかけとなっています。このことから、心電図の変化の有無を慎重にモニタリングすること、また治療に対する反応性を評価することは血清 K 濃度の異常を発見するのに有効である可能性が示唆されます。しかし、高 K 血症における心電図の変化は多くの文献で記載されている一方で、実際には必ずしも高 K 血症で心電図の変化が出現するとは限らないことも知っておく必要があります^{5・8)}。Montague らは高 K 血症の患者 90 名における心電図の変化について調査したところ、血清 K 濃度が高くなるにつれて心電図の変化も出現しやすい傾向にあったものの、高 K 血症の診断ツールとしての心電図変化は感度・特異度ともに低かったことを報告しています²⁾。実際に本稿の症例報告でも、高 K 血症発症時の心電図に異常所見を認めていないケースもあり、これも『心電図に異常なし≠血清 K 濃度に異常なし』ということを示唆しています。

前述のように、本稿で紹介した症例報告では、高 K 血症を発症させる原因に多くの要因が述べられています。それらの中でグレイハウンドにおける遺伝的素因を除くと、**麻酔中に高 K 血症を発症した動物は全て糖尿病に罹患していました**。このことから、基礎疾患に糖尿病を持つ動物の全身麻酔には注意する必要があるようです。インスリン欠乏は高血糖を引き起こし血液の浸透圧を上昇させます。また細胞膜に存在する $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase の活性を低下させ K の細胞内への取り込みも抑制されます。このため、**糖尿病を併発している段階で、程度の差はあっても既に血清 K 濃度の上昇素因があると推察されます**。これに全身麻酔や外科手術の侵襲などの要因が付加されることで高 K 血症に至るのではないかと考えられます。これはあくまで筆者の考察に過ぎませんが、いずれにしても糖尿病症例の周術期モニタリングはより慎重に行うことが推奨されます。

高 K 血症に対する対症療法

高 K 血症に対する対症療法を表 1 に示しました。治療の主な目的は、細胞外にある K を細胞内へ移行させることですが、カルシウム製剤についてはこれ自体に血清 K 濃度を低下させる作用はなく、高 K 血症による静止

表 1 高 K 血症に対する対症療法

薬剤	作用機序	用量
インスリン グルコース	骨格筋の $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase を活性化	レギュラーインスリン: 0.5 単位/kg 静脈内投与 (IV) グルコース: 2g/単位の用量で希釈して IV (低血糖予防)
グルコース単剤	内因性のインスリン分泌を刺激	0.7-1.0 g/kg を希釈して 3-5 分かけて slow IV
重炭酸ナトリウム	①細胞外アシドーシス改善 →間接的に $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase を活性化 ②水素と交換して K^+ を細胞内へ移行	1-2 mEq/kg を 15 分かけて slow IV
10%グルコン酸カルシウム	静止膜電位と閾膜電位の不均衡を是正	0.5-1.5 mL/kg を 5-10 分かけて slow IV 投与中は心電図にてモニターすること
テルブタリン	β 受容体刺激による $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase の活性化	0.01 mg/kg を slow IV

膜電位と閾膜電位の不均衡を是正し心筋の興奮性を正常化することが目的です。一般的な対症療法では、グルコン酸カルシウムによって高 K 血症の心臓毒性を軽減し、グルコース / インスリン投与によって K の細胞内への移行を図ります。 β 作動薬や重炭酸ナトリウムはこれらの治療の補助的な役割を果たします。また、グルコースの単独投与は内因性インスリンの分泌を期待して実施しますが、グルコース投与のみで高 K 血症を改善できるほど十分な量のインスリン分泌は期待できないこと、またグルコースによる血液の高浸透圧化が高 K 血症をさらに悪化させる可能性があることから、本法での対応は推奨されません⁸⁾。

前述したように、高 K 血症では細胞内外の電位が不均衡となって細胞の興奮性が障害され、この影響は心筋細胞へも波及します。心筋細胞における活動電位や再分極といった電気的活動の障害が徐脈や心房静止、多源性心室性不整脈や心室頻拍などの不整脈の原因になることはすでに述べました (図 2)。ここで留意する点は、この状況下で抗不整脈薬による治療を実施するべきかどうかです。抗不整脈薬は主に心筋細胞の Na^+ チャネルに作用して心筋の興奮性を抑制する薬剤ですので、高 K 血症による心機能障害をさらに悪化させるリスクを伴います。高 K 血症での心室性不整脈に対してリドカインを使用することは禁忌とする文献¹⁰⁾もありますので、これらの薬剤は可能な限り避けることが推奨されます。



図2 尿管結石による尿路閉塞を起こした雑種猫の心電図所見

重度の高K血症 (血清K濃度 = 8.5 mEq/L) の影響で心室頻拍および重度の低血圧が確認されました。

おわりに

麻酔学の成書には、血清 K 濃度が 5.5~6.0 mEq/L を超える症例は、K 濃度が正常化するまでは全身麻酔を実施するべきではないと記載されています¹¹⁾。本稿で紹介した症例の血清 K 濃度の水準はこれを優に超えており、ハイリスクな状況だったと考えられます。おそらくまれな病態ですが、『麻酔前の血液検査で異常がなくても麻酔中に高 K 血症を発症する場合がある』との認識はとても大切です。もしも麻酔中に予期せずして高 K 血症に遭遇した場合は、まずは対症療法にて急場を凌ぐことに努め、原因への対応が可能であれば併行し、対応困難な状況と判断されるなら麻酔からの早期撤退も検討してください。高 K 血症に陥る素因のある症例 (前述した糖尿病のほか、副腎皮質機能低下症や腎不全など) や、侵襲性が高く広範な組織損傷が予想される外科症例 (重度外傷、腫瘍摘出など) では慎重なモニタリングは必須であり、同時に周術期の定期的な電解質のモニタリングも有効です。

本病態に関する情報は、現段階では症例報告を中心としたものに限られています。今後の報告や調査から新しい知見が見出され、麻酔中の高 K 血症の病態生理に関する情報が確立されていくことが期待されます。限られた情報での話になりましたが、本稿が麻酔中の高 K 血症に対応する際の一助になりましたら幸いです。

参考文献

1. Aibek E. Mirrakhimov., Prakruthi Voore., Oleksandr Halytsky., Maliha Khan., Alaa M. Ali. 2015. Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical Update. *Crit. Care. Res. Pract.* <http://dx.doi.org/10.1155/2015/260385>.
2. Brian T. Montague., Jason R. Ouellette., Gregory K. Buller. 2008. Retrospective Review of the Frequency of ECG Changes in Hyperkalemia. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 3 : 324-330.
3. Carissa W. Tong., Anusha Balakrishnan., Rachel Matusow Wynne. 2020. Recurrent Hyperkalemia During General Anesthesia in a Dog. *Front. Vet. Sci.* <https://www.frontiersin.org>, doi : 10.3389/fvets.2020.00210.
4. Chiara Hampton., Jon Fletcher., Mika Fitzgerald., R. Avery Bennett. 2020. Acute hyperkalemia as anesthetic complication in a diabetic dog undergoing tumor excision. *Can. Vet. J.* 61 : 731-736.
5. Jennifer R. Stafford., Joseph W. Bartges. 2013. A clinical review of pathophysiology, diagnosis, and treatment of uroabdomen in the dog and cat. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 23 (2) : 216-229.
6. John M. Mallard., Teresa M. Rieser., Nathan W. Peterson. 2018. Propofol infusion-like syndrome in a dog. *Can. Vet. J.* 59 : 1216-1222.
7. Laura L. Riordan., Michael Schaer. Potassium Disorders. pp.269-273 In : *Small Animal Critical Care Medicine*, 2nd ed. (Deborah C. Silverstein, Kate Hopper.) , Elsevier Saunders, St. Louis.
8. Lawrence S. Weisberg. 2008. Management of severe hyperkalemia. *Crit. Care. Med.* 36 : 3246-3251.
9. Paolo Monticelli., Charlotte Dawson., Chiara Adami. 2018. Life-threatening hyperkalemia in a diabetic dog undergoing anaesthesia for elective phacoemulsification. *Vet. Anaesth. Analg.* 45 (6) : 881-882.
10. Stacey J. Jones., Khursheed R. Mama., Nancy K. Brock., C. Guillermo Couto. 2019. Hyperkalemia during general anesthesia in two Greyhounds. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 254 : 1329-1334.
11. Stuart C. Clark-Price., Gregory F. Grauer. Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Renal Disease. pp.681-697 In : *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, The Fifth Edition of Lumb and Jones (Kurt A. Grimm., Leigh A. Lamont., William J. Tranquilli., Stephen A. Greene., Sheila A. Robertson.) , John Wiley & Sons Inc, Iowa.

生好中球による最前線防衛反応

“Neutrophil extracellular traps (NETs)”と“免疫血栓”

鹿児島大学 共同獣医学部

三浦 直樹

はじめに

最近、獣医領域でも報告がある好中球の機能変化の一つ Neutrophil extracellular traps (NETs) に関して紹介したいと思います。同時に“免疫血栓 (Immunothrombosis)”という概念も、少し紹介します(参考: 国内の獣医雑誌である Veterinary Immunology For Practitioners (VIP) の Volume 12 にも、より詳しく紹介しています)。

好中球が感染や炎症の最前線で機能する“急性炎症の最重要立役者”であることは、周知の事実です。通常、好中球は、細菌などを貪食して病原体を速やかに処理することが重要な機能として知られています。今回は、この好中球が全く別の方法でも外来侵入の最初の砦となる現象を紹介します。さらに、好中球の変化と同時に、血液凝固系が活性化し血栓が生じるのですが、この血栓が止血作用以外の目的を持っているという概念を紹介します。

今回紹介する好中球の機能変化や血栓形成は、常に生体内では生じていることであり、様々な病態と関連することでもあるので、臨床医も知識として重要です。最近、獣医領域でも NETs に関する研究報告などもあり、ますます注目されるものと思われます。

好中球の生涯

好中球は炎症や感染の最前線で戦っており、且つ、数も最も多い自然免疫の中心的な担い手です。正常時には数日間かけて骨髄で成熟した後に血液中に出現し、24 時間程度の間は循環血液中に存在します。その後は組織に移行して、さらに 1 - 2 日程度組織中に滞在した後に、アポトーシス状態となり、マクロファージなどに貪食処理されて一生を終える極めて生涯の短い細胞です。また、感染源などを貪食した際には、マクロファージからの食作用を受け、死んでいくことになります。しかし、予期せぬ刺激(急激な強い炎症の惹起刺激)により、この正常な反応であるアポトーシスが生じない場合に、好中球はネクローシス様の形態を生じることが、約 20 年前に判明しました。この細胞死はネトーシスとよばれ、その時に起こる現象が今回紹介する NETs 形成になります。

NETs 形成

教科書的には、好中球の機能は病原菌を積極的に貪食し、細胞質顆粒中の酵素により、微生物を殺菌・消化し、感染の初期防波堤として機能していると記載されています。このことは事実ですが、2004 年に Brinkmann らにより、極めてドラスティックな好中球の新機能が報告されました¹⁾。微生物などの感染刺激により、活性化した好中球が、自らの細胞の内容物を一斉に細胞外に網を打ちだすように放出することで、これらの外敵を

捕獲するという現象です。この網状の細胞外放出は、好中球がネット（網）を放つような形態をしていたことから“Neutrophil extracellular traps (NETs：ネッツと呼ぶ)”と命名され、感染防御機構の一つと考えられました。特に大型の敵（微生物など）に遭遇した場合、貪食では対応しきれない状況で NETs による防御機構が重要であると考察されます。この NETs の本体は、好中球の核内物質である DNA による網目構造を基本として、核タンパクのヒストンや好中球エラスターゼなどの顆粒タンパクが絡み合っ構成されています。このヒストンやエラスターゼは、NETs に取り込まれた物質の殺菌作用を示すことで機能しています。NETs は微生物などの捕獲・殺傷と全身播種を阻止し生体防御に働くが、一方で、血管内皮細胞障害や向血栓性（凝固亢進や血小板活性）機能を有することも報告されています。その後、NETs 形成は、感染症のみならず、様々な状況で発生していることも報告され、色々な疾患に関与することが考えられています。

NETs の形成は、最初に病原体由来物質が好中球表面の受容体（パターン認識受容体）に結合し、細胞内活性酸素種が生じ、最終的に核内ヒストンに作用し DNA の脱凝縮が進行し、その後の核膜、細胞膜の破壊から、核内物質の細胞外放出へと反応すると考えられています。その後の研究で、この NETs には、細胞死を伴わないパターンも存在することが確認、報告されました²⁾。現在、この2つの異なる形態の NETs が区別されることがあり、2020 年には獣医領域の総説にも紹介されています³⁾。細胞死（細胞崩壊）を伴うものを suicidal NETs と呼び、好中球の活性から 3 – 8 時間で生じます。一方で、好中球が細胞の形態や機能を維持したまま NETs が放出される、細胞死を伴わないものは vital NETs と呼ばれ、好中球の刺激から、数分で NETs が生じるのも特徴です。vital NETs では、細胞外の刺激により、核内で DNA 成分含有小胞が形成され、核外に放出後、細胞膜と融合して、小胞内 DNA 成分と細胞質内タンパクが同時に放出されることで、細胞膜の破壊を伴わないで NETs を形成する点が、細胞破壊を伴う suicidal NETs と異なります。現時点では、suicidal NETs と vital NETs の誘導経路の明確な区別も難しく、それぞれに特異的な生理活性の詳細も分かっていませんが、今後、様々な疾患や病態と関連づけて解明されて行くものと予想されます。(図 1)

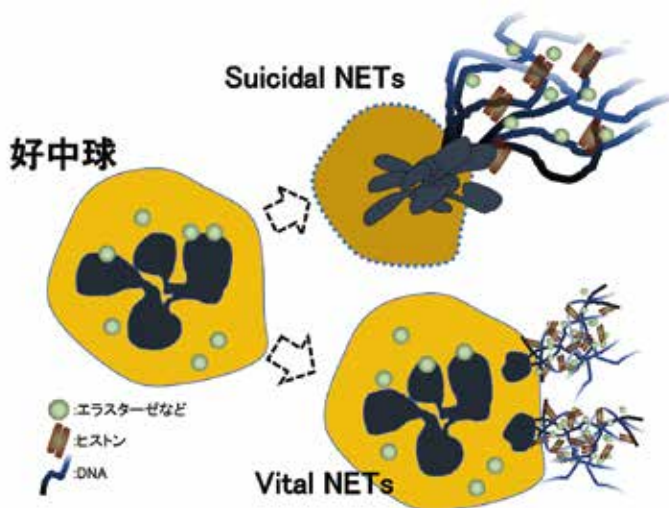


図1 NETs形成の概略

NETs の形成には、図にあるように細胞が壊れる（Suicidal NETs）とそうでない（Vital NETs）場合の2つの形態があります。

免疫血栓（immunothrombosis）

NETs 形成の最初の刺激反応は、外来微生物などに刺激された活性化血小板と好中球の接触でも強く誘導されることもあります。さらに NETs の構成因子であるヒストンは強力な凝固活性や血小板凝集作用、好中球エラスターゼは組織因子経路のインヒビター不活性化作用を持つことから、NETs 形成が血栓形成の足場となり、さらに血栓の成長増強因子となります。実験的にこれらの NETs 構成要素（ヒストンやエラスターゼなど）を阻害した敗血症モデルで、血栓形成と微小血管閉塞を抑制できることから、NETs が炎症初期での血栓形成に重要な働きをすることが分かります。このように感染初期の炎症と血栓形成は非常に密接に関連し、炎症が積極的に血栓形成を刺激しているように見えます。この感染刺激（炎症惹起）－ NETs 形成－血栓形成は、自然免疫反応の一連の過程として、微生物などの全身への拡散を抑制する最初の砦としての感染防御機構と考えられ、“免疫血栓（immunothrombosis）”と命名されています。

免疫血栓（immunothrombosis）の感染防御機構（図2）

免疫血栓の感染防御機構には、次に示すような4つの機能があると考えられています。これらのことは単独で生じているのではなく、局所で同時に生じている現象であり、これらの感染防御機構を組み合わせ、生体に有害な物質に対応する処理を行っています⁴⁾。

1. 血栓による“足かせ”：NETsにより出来上がった血栓は、凝固因子による複雑なフィブリン架橋に微生物などが絡み合い、血流に乗った微生物の拡散を防止する。
2. 血栓による“防火扉”：細い血管などではNETsにより血流自体を遮断し、微生物の移動を防ぎ局所に封じ込める。
3. 血栓による“出会いの場の提供”：血栓を生じて局所に閉鎖空間を作ること、抗菌ペプチドなどの殺菌物質や白血球と微生物の出会いのチャンスを増加させている。
4. 血栓による“警報装置”：NETsによる血栓の周辺で、血小板、フィブリン、フィブリンの分解産物などが白血球を誘導し活性化することで、これらの誘導された白血球の免疫応答を高めている。

このNETsによる血栓形成の誘発刺激は、微生物由来の外來異物に限られたことではなく、生体内での細胞死による細胞内物質（核酸など）の刺激によっても生じることがあります。つまり、生体内の局所で、感染や細胞破壊を伴う炎症の惹起が生じた場合には、NETs - 血栓形成による被害の最小限化が行われています。この現象は、感染症疾患&非感染性疾患における炎症の全身への波及等の阻止機構としても注目されています。

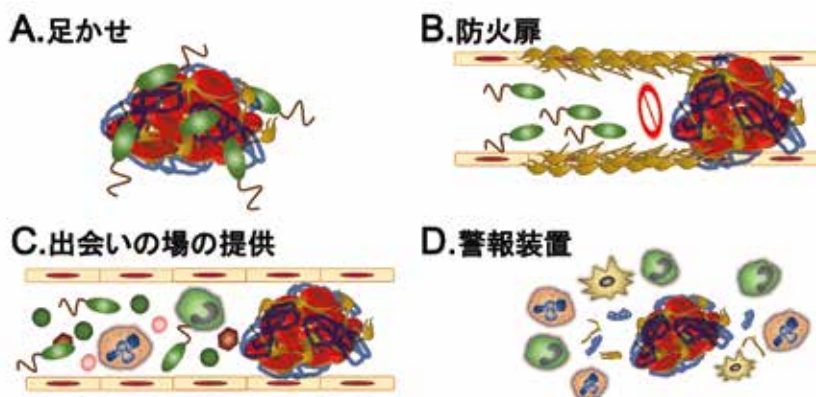


図2 免疫血栓（immunothrombosis）の感染防御機構（VIP12の図より引用）
免疫血栓には4つの感染防御機構が考えられている。A.血栓による“足かせ”、B.“防火扉”として、血流遮断と微生物の局所封じ込め、C.局所に閉鎖空間を作り、抗菌ペプチドなどの殺菌物質や白血球と微生物の“出会いの場の提供”、D.“警報装置”として、血栓周辺への白血球誘導活性化。

NETsによる臓器障害

NETsは本来上述のように生体防御機構として発達してきたものと考えられますが、一方ではエラスターゼなどの殺菌性物質は自身の細胞へも障害的に作用します。さらに、血栓形成により組織への血流量が低下することで臓器障害の原因となる可能性もあります。感染を局所に封じ込めることができずに、NETsが全身に波及した場合は、全身の多臓器不全へとつながります。人の敗血症ではNETsの構成成分であるヒストンやDNAの血中濃度が上昇し、死亡例ではより高値になることや、血中ヒストン濃度の上昇は致死性の血栓形成を誘発する引き金であると考えられています。播種性血管内凝固（DIC）による多臓器障害は、NETsが全身に拡散した状態が原因とも考えられ、そこに治療のヒントなどもあるかもしれません。しかし、DICの前段階であるPre-DICやさらにその前兆である血栓形成プライミング状態を検出する優れた方法は存在せず、一連の病態解明のための研究は急務でもあります。近年、筆者らはT-TASという血栓形成能をマイクロ流路で観察する装置で血栓傾向や出血傾向の学術研究報告を行っています（MPアグロジャーナル2018年10月号にも、T-TASは紹介しています）。共同研究者の東京農工大の福島先生らは、T-TAS犬の心房細動モデルで心房内の血液は血栓傾向があるが、末梢血では正常であることを報告し、局所の血栓性を捉えている可能性を示しています⁵⁾。さらに、筆者らは、ウ

サギ LPS 投与モデルで、極初期の血栓傾向（血小板活性と凝固活性）を観察しています（岩永ら、2021 年日本血栓止血学会発表）。今後はこのウサギモデルを利用し、Pre-DIC と血栓形成プライミングの本体を解明し、NETs との関連性や有効な治療法を探したいと考えています（図3）。

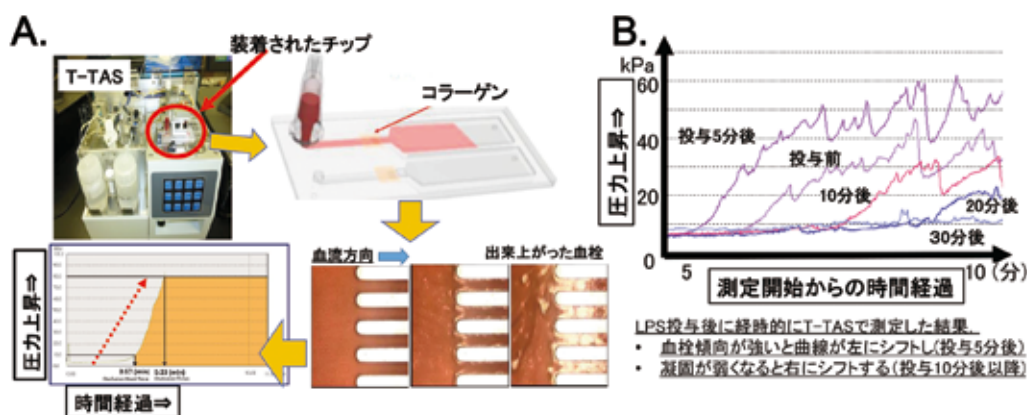


図3 T-TASシステムとウサギ低用量LPS刺激モデルでの血栓性亢進（VIP12より引用）

A：T-TASシステムの写真と血小板機能を確認するチップを示しています。血液を図の櫛状の流路に流し、血栓により流路が閉塞されることで流路内の圧が上昇するのをモニターします。左下の図のように、時間経過により、血栓ができ圧が上昇していきます。

B：ウサギにLPSを投与し、経時的にT-TASで血栓性をモニターした結果です。LPS投与5分後でのみ、血栓形成が促進され、その後は、血栓ができずに投与30分後では、流路内にはほとんど血栓ができいていません。DICが発症し、血小板も凝固因子も消費による消失を生じたと考えられます。人の臨床データでもDIC疑いの患者では同様にT-TASで血栓形成・凝固能の遅延が見られ、治療により曲線が正常な状態に回復してくる現象が観察されます。

獣医領域での NETs 研究報告

現在、NETs 形成の指標として、侵襲後早期の血中のヌクレオソーム（DNA とヒストンにより構成される）などが考えられています。これらの血中濃度は獣医領域でも測定され、敗血症や外傷、子宮蓄膿症、免疫介在性溶血性貧血で増加することが報告されています。2017 年の ACVIM の肺梗塞の病態と管理に関するセッションでは Dr. Boggs（上述の獣医領域における NETs 総説の著者）が、NETs 測定は今後の重症度の評価と治療指標となるのではと提言していました。Dr. Boggs は、私の共同研究者でもあり「DIC も含めて抗血栓・凝固療法など血栓関連性の抗炎症療法に対する理論的なアプローチ」の必要性を強く感じ、現在、臨床例で T-TAS の共同研究を継続しています⁶⁾。

最後に

今回、NETs という好中球の機能に着目し紹介しました。NETs や、免疫血栓などの現象が比較的最近に解明されたことから新しい事実のように錯覚してしましますが、動物の生体内では誕生時から常に生じていることである（最近になり、破壊された細胞から核酸物質が放出されるようになったとか、生体が核酸を保有するようになったわけではないですね）。臨床生物学はこのように、既に生体内に備わっていることを、見つけ証明し、臨床に応用できないかを追求するところに醍醐味があります。NETs など教科書にはまだあまり記載されていないことを伝えることで、少しでも病気を解明するヒントになればと思います。

参考資料：Veterinary Immunology For Practitioners (VIP) , Volume 12, 動物アレルギー検査株式会社出版

文 献

1. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science 2004 ; 303 : 1532-1535.
2. Tan C, Aziz M, Wang P. The vitals of NETs. J Leukoc Biol 2020.
3. Goggs R, Jeffery U, LeVine DN, et al. Neutrophil-Extracellular Traps, Cell-Free DNA, and Immunothrombosis in Companion Animals : A Review. Vet Pathol 2020 ; 57 : 6-23.

4. Ito T. 細胞外ヒストンと臓器不全. 医学のあゆみ 2018 ; 264 : 1025-1028.
5. Yamada S, Hirao D, Miura N, et al. Comparison of chronological changes in blood characteristics in the atrium and peripheral vessels after the development of non-valvular atrial fibrillation. Thromb Res 2018 ; 171 : 31-37.
6. Iwanaga T, Miura N, Brainard BM, et al. A Novel Microchip Flow Chamber (Total Thrombus Analysis System) to Assess Canine Hemostasis. Front Vet Sci 2020 ; 7 : 307.

犬や猫における腫瘍随伴症候群

日本大学 生物資源科学部 獣医学科
田村 啓・浅野 和之

はじめに

腫瘍による臓器の構造の変化や機能異常が腫瘍とは離れた場所で発生する症状や病態を腫瘍随伴症候群 (Paraneoplastic syndrome: PNSs) と呼んでいます¹⁾。症候群は発熱や貧血などの一般的な症状から重症筋無力症、過粘稠症候群など様々です。発生が多いものとして、ペプチドホルモンの過剰産生による内分泌作用で発生する、低血糖や高カルシウム血症があります。これらの症状は腫瘍の存在の発見より先に発生することもあり、さらに特定のホルモン測定で腫瘍マーカーとして用いることもでき、診断の一助となります。現在報告されている主な PNSs と腫瘍をまとめています (表1)。これらは腫瘍組織と正常組織の間で起こる免疫応答や炎症、ホルモンやサイトカインの産生などによって引き起こされますが、作用機序が不明なものも少なくありません。一般的な治療法は腫瘍に対しての治療が基本ですが、緊急的な対応が必要な症状もあり、常に腫瘍の診断、治療時に注意が必要な症候群です。

表1 主な腫瘍随伴症候群の概要と発生腫瘍

分類	症状	腫瘍	分類	症状	腫瘍
内分泌	高カルシウム血症	リンパ腫	皮膚	脱毛	膵腺癌 (猫)
		アポクリン腺癌		顔面の紅潮	肥満細胞腫
		多発性骨髄腫		結節性皮膚線維症	褐色細胞腫
		上皮小体腫瘍	神経	重症筋無力症	腎囊胞腺癌
		乳腺腫瘍			胸腺腫
		胸腺腫	骨	肥大性骨症	骨肉腫
	低血糖	インスリノーマ			胆管癌
		肝腫瘍			原発性肺癌
		唾液腺腫瘍	血液	赤血球増多	横紋筋肉腫 (膀胱)
		平滑筋肉腫			食道癌
		形質細胞腫			腎腺癌
		リンパ腫		高グロブリン血症	リンパ腫
	高エストロジェン血症	セルトリ細胞腫 (犬)			鼻腔線維肉腫
		肥満細胞腫			肝腫瘍
消化管	胃、十二指腸潰瘍	ガストリノーマ			多発性骨髄腫
					リンパ腫

腫瘍随伴性症候群の研究

PNSs の存在が初めて報告されたのは今から 120 年ほど前になります²⁾。腫瘍とは離れたところで発生する症状が報告され、1940 年に PNSs と提唱されました³⁾。提唱されてからは、他の病気との区別や発生の少なさなどから、病態解明や診断が難しい症候群とされてきました。しかし、医療技術などの進歩により近年では、PNSs の診断と治療が全体的な予後に影響するとも言われています。さらに、がん患者の最大 8 % が発症すると推定

され⁴⁾、がん患者の寿命延長や診断方法の改善によってこの確率は今後増えていくものとされています。獣医領域では、ヒトと同じく様々なPNSsがあるとされていますが、高カルシウム血症や低血糖に関する報告が多くを占めています。症状と腫瘍は関連付けられていますが、原因などについてはいまだに不明な部分が多く残っており、ここ10年間のPNSsの研究は医学領域で増加している一方で、獣医領域での報告は少なくあまり進んでいないのが現状です。しかし、PNSsは腫瘍自体の特徴を示し、予後にも影響することも報告されており、より積極的な研究が必要な分野であると考えています。

日本大学獣医外科でのPNSsの研究

日本大学動物病院外科では様々な種類の腫瘍の精査および治療を行っております。その中で、腫瘍に付随して発生するPNSsも多く認められており、診断、治療を行った上でのデータの蓄積および遺伝子検査や血液を用いた診断も積極的に行っております。

1. 犬の肺腺癌における白血球増多症

PNSsの1つとして、白血球増多症が腎腺癌や直腸ポリープ、線維肉腫、肺腺癌などが獣医領域で報告されています⁵⁻⁹⁾。しかしこれらの原因は、考察こそされていますが、明確にはわかっていないのが現状です。

医学領域では白血球増多症を呈する肺腺癌において、granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) や interleukin-6 (IL-6) などの過剰産生が発生することが知られており、予後が悪いと報告されています¹⁰⁾。G-CSFは好中球や単球、好酸球などの産生を促進させるサイトカインの1つです。IL-6は炎症性サイトカインの1種で、C-reaction protein (CRP) の上昇などを起こしますが、腫瘍の転移や予後のマーカーにもなるとされています^{11・12)}。本学動物病院においても、白血球増多症を伴う犬の肺腺癌の症例にいくつか遭遇しており、外科的切除ならびに腫瘍の遺伝子検査、予後調査などを行いました。今回調査した2症例においては肺に腫瘍性病変が認められ、発熱や感染兆候などはありませんでしたが、白血球数が症例1: 58,300/μL、症例2: 32,900/μL (正常値 6,000-17,000/μL) と増加しており、白血球分画においては、好中球が顕著に増加していました。症例1においてはCRPの上昇も認められました。CT検査などで、肺の腫瘍は孤立性であり、リンパ節腫大は認められませんでした。両症例とも外科的切除を行ったところ、肺腺癌との病理組織学的診断でした。遺伝子検査では摘出した肺組織の遺伝子発現を正常な肺組織と比較したところ、G-CSFの発現が両症例とも増加しており、IL-6においては症例1では30倍程度の大きな増加を示しました(図1)。術後において白血球数は正常値まで減少し(図2)、合併症などなく退院となりましたが、症例1では術後347日、症例2は術後118日で死亡しました。この2症例はG-CSF、IL-6の過剰産生が認められたことからサイトカイン産生性肺腺癌と診断しています。さらに、犬の肺腺癌の生存期間の中央値はステージ1で約545日間とされています¹³⁾、両症例

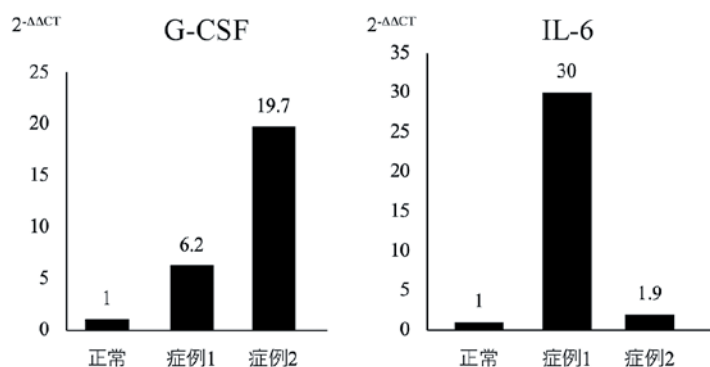


図1 犬の肺腺癌腫瘍の遺伝子発現量。
正常肺組織を1として発現量を比較しています。

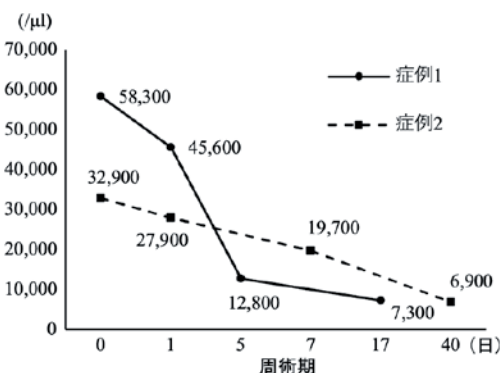


図2 周術期における白血球数の推移。
横軸は術後日数を示しています。

とも生存期間はそれよりも短い結果となりました。医学領域と同じく、犬の G-CSF 産生性肺腺癌は予後が悪い可能性があるため注意が必要だと思われます。

2. 肝細胞癌、平滑筋肉腫における non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH)

低血糖も腫瘍が起こす PNSs として一般的です。医学領域では上皮系や間葉系の腫瘍において低血糖が発生し、さらにこの低血糖の原因は insulin-like growth factor II (IGF-2) の産生であると報告されています¹⁴⁾。このような膵臓以外 (non-islet cell) で発生する腫瘍 (tumor) での低血糖 (hypoglycemia) を NICTH と定義しています¹⁵⁾。獣医領域においても、肝細胞癌や平滑筋肉腫、乳腺腫瘍や肺腺癌などにおいて低血糖の報告があります¹⁶⁻²⁰⁾。今回、本学動物病院で低血糖、腫瘍の精査を主訴に来院した肝細胞癌 (3 症例)、平滑筋肉腫 (1 症例) において血糖値に関連する遺伝子発現、血清 IGF-2 濃度の変化などを調査しました。すべての症例で低血糖が認められましたが (図3)、腫瘍以外の大きな問題は認められませんでした。術前に行った血清 IGF-2 濃度は非低血糖群 (肝細胞癌や平滑筋肉腫)、コントロール群 (正常犬) と比較して有意に上昇している傾向となりました (図4)。全症例で外科的切除を行い、腫瘍における遺伝子発現を調べたところ、IGF-1 や IGF-2 と結合して作用を増強する IGFBP3 の発現が増加していました (図5)。それ以外でのインスリンやグルカゴンなどの血糖値に関連する遺伝子の発現は認められませんでした。以上のことから、低血糖を呈した 4 症例は IGF-2 の産生も認められたことから NICTH であると考えられました。さらに外科的切除において血糖値の改善、血清 IGF-2 濃度の減少が認められました。NICTH の患者における予後に関してはさらなる検討が必要です。

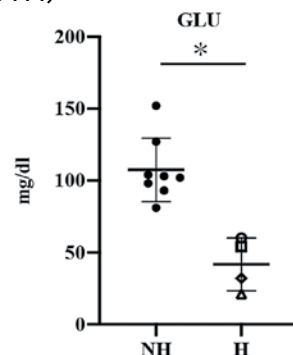


図3 術前における血糖値。NHは非低血糖群(肝細胞癌、平滑筋肉腫症例)、Hは低血糖群を示しています。*は有意差 (p<0.05) を示しています。

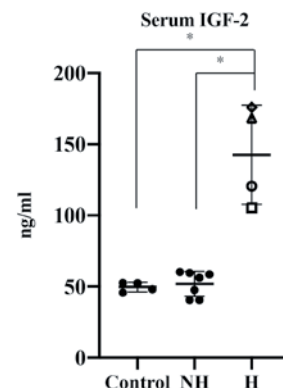


図4 術前における血清IGF-2濃度。

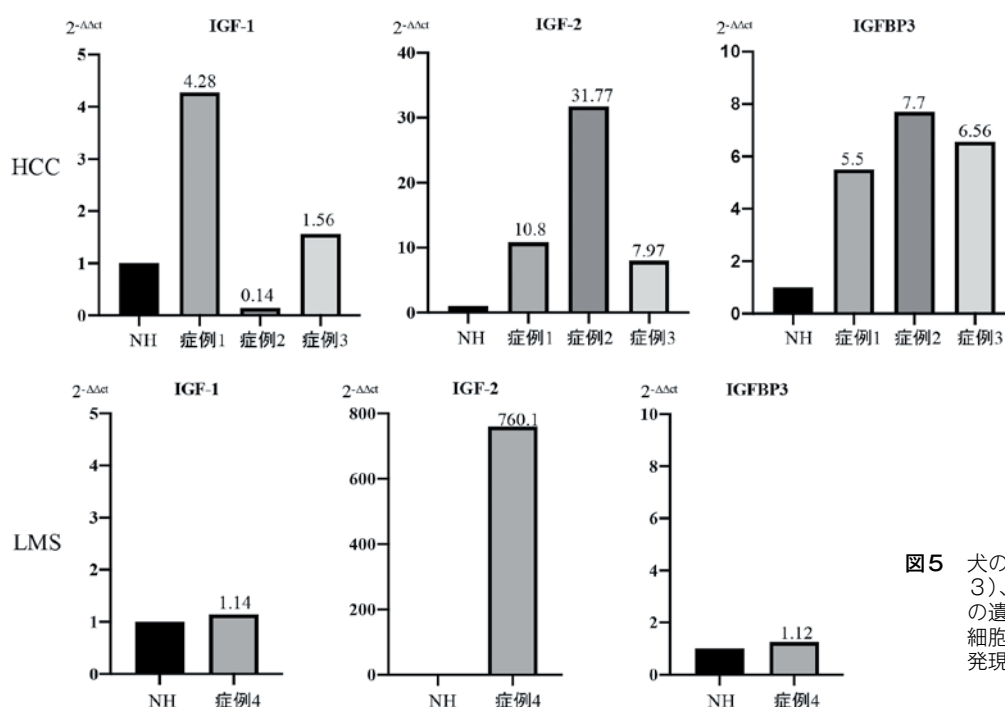


図5 犬の肝細胞癌 (HCC、症例1～3)、平滑筋肉腫 (LMS、症例4) の遺伝子発現量。非低血糖の肝細胞癌、平滑筋肉腫を1として発現量を比較しています。

おわりに

今回、PNSs の特徴や医学領域や本学における臨床研究をご紹介させていただきました。PNSs は様々な症状を呈し、緊急対応が必要な場合や症例の状態悪化、その他の疾患の鑑別が必要になることが多い症候群であると思います。今回紹介させていただいた低血糖や白血球増多症も鑑別疾患は多く存在するため、診断や治療に苦慮する場合もあると思います。しかし、PNSs は発生原因や特徴をひとつずつ明らかにしていくことで、腫瘍への新規治療法の検討や予後改善に役立っていくとも考えています。今後もさらなる研究を行い、腫瘍の特徴解明によって1頭でも多くの犬や猫の治療に役立てていければと思います。

Reference.

- Philip JB. Paraneoplastic syndrome. In : Stephen J W, David MV, eds. Small animal clinical oncology 5th ed. St. Louis, Missouri, 2013 : 83-97.
- Oppenheim H. Über Hirnsymptome bei Carcinomatose ohne nachweisbare Veränderungen im Gehirn. *Charité-Annalen (Berlin)* . 1888 ; (13) : 335-344
- Guichard A, Vignon G. La Polyradiculonéurite cancéreuse métastatique. *J Med Lyon*. 1949 ; 30 : 197-207.
- Bajens LW, Manni JJ. Paraneoplastic syndromes in patients with primary malignancies of the head and neck: four cases and a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006 ; 263 : 32-36.
- Lappin MR, Lattimer KS. Hematuria and extreme neutrophilic leukocytosis in a dog with renal tubular carcinoma. *J Am Vet Med Assoc* 1988 ; 192 : 1289-92.
- Thompson JP, Christopher MM, Ellison GW, et al. Paraneoplastic leukocytosis associated with a rectal adenomatous polyp in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1992 ; 201 : 737-8.
- Chinn DR, Myers RK, Matthews JA. Neutrophilic leukocytosis associated with metastatic fibrosarcoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1985 ; 186 : 806-9.
- Madewell BR, Wilson DW, Hornoff WJ, et al. Leukemoid blood response and bone infarcts in a dog with renal tubular adenocarcinoma. *J Am Vet Med Assoc* 1990 ; 197 : 1623-5.
- Sharkey LC, Rosol TJ, Grone A, et al. Production of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by carcinomas in a dog and a cat with paraneoplastic leukocytosis. *J Vet Intern Med* 1996 ; 10 : 405-8.
- Masataka S, Kazutaka S, Yoshinori K. Six cases of primary lung cancer producing granulocyte colony stimulating factor : clinical and pathological analysis. *J Jpn Assoc Chest Surg* 2007 ; 21 : 544-9.
- Shintani Y, Fujiwara A, Kimura T, et al. IL-6 secreted from cancer associated fibroblasts mediates chemoresistance in NSCLC by increasing epithelial-mesenchymal transition signaling. *J Thorac Oncol* 2016 ; 11 : 1482-92.
- Chang CH, Hsiao CF, Yeh YM, et al. Circulating interleukin-6 level is a prognostic marker for survival in advanced nonsmall cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *Int J Cancer* 2013 ; 132 : 1977-85.
- Polton GA, Brearley MJ, Powell SM, et al. Impact of primary tumor stage on survival in dogs with solitary lung tumors. *J Small Animal Pract* 2008 ; 49 : 66-71.
- Cryer P. Hypoglycemia. In : Melmed, S, Polonsky, K., Braverman, L., Kronenberg, H., (Eds.) Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, PA : Elsevier, 2011 : pp 1568.
- Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet cell tumor hypoglycemia : A clinical Review. 2014 ; 99 : 713-722.
- Zini E, Glaus TM, Minuto F, et al. Paraneoplastic hypoglycemia due to an insulin-like growth factor type- II secreting hepatocellular carcinoma in a dog. *J Vet Intern Med*. 2007 ; 21 : 193-195.
- Kim H, Kang JH, Kang BT, et al. Hypoglycemic crisis induced by non-islet cell tumors in two dogs. *Veterinarni Medicina*. 2019 ; 64 : 407-416.
- Beaudry D, Knapp DW, Montgomery T, et al. Smooth muscle tumors associated with hypoglycemia in four dogs. *J Vet Intern Med*. 1995 ; 9 : 415-418.
- Rossi G, Errico G, Perez P, et al. Paraneoplastic hypoglycemia in a diabetic dog with an insulin growth factor-2-producing mammary carcinoma. *Vet Clin Pathol*. 2010 ; 39 : 480-484.
- Noguchi S, Kubo Y, Araki M, et al. Big insulin-like growth factor 2-producing tumor in a hypoglycemic dog. *Vet Pathol*. 2020 ; 57 : 432-436.

動物病院だより No.26 どうそペットクリニック (熊本市東区)



病院外観

院長／道祖 利幸 (岐阜大学農学部獣医学科卒)

▶ 獣医師 (常勤) 1 名

▶ 動物看護師 (常勤・非常勤) 10 名

〒861-8039 熊本県熊本市東区长嶺南 4 丁目 10-1

☎ 096-285-5755



待合室▲



ドッグラン



診察室▶

2014年3月に開業し、8年目の本年4月に新病院へ移転しました。病院のコンセプト (理念) は「飼い主様と一緒に考える診療」。検査方法や治療方針を一方向的に決めるのではなく複数の選択肢をご提案し、飼い主様と一緒にその子の幸せのため一番の方法を考えるようにしています。診察・検査・治療のご説明の際も専門用語を使わず飼い主様に伝わりやすい言葉でご説明するよう努めています。また、新病院内には空調完備の無料で利用できるドッグランを設置し、当院をもっと身近にそして気軽にお越しいただける場所にしたと思っています。

HP ▶ <https://douso-petclinic.com/>

著しい低K血症により高炭酸ガス血症を呈した猫の 続発性アルドステロン症の1例

三鷹中央どうぶつ病院・動物救急センター府中

小宮 拓巳

はじめに

続発性（二次性）アルドステロン症（Secondary Hyperaldosteronism: SHA）は、腎動脈狭窄および循環血液量減少など非下垂体性の副腎外刺激に反応して生じる副腎でのアルドステロン産生増加を特徴とします¹⁾。その症状は原発性アルドステロン症（Primary Hyperaldosteronism: PHA）と相違ありませんが、PHAとは異なり、SHAの原因はアルドステロン分泌調節機構（レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系: RAAS）の異常と関連しています。猫におけるSHAの報告は乏しく、筆者が調べた限りでは、過去2例の報告のみであり、それぞれ腎腫瘍²⁾、遠位尿細管性アシドーシス³⁾に起因するとされています。筆者は慢性腎臓病に起因すると思われた続発性アルドステロン症を経験したため、その概要をここに報告致します。

症 例

猫、スコティッシュフォールド、7歳齢、去勢雄。

来院までの経緯

急性の頸部下垂とふらつきを主訴に主治医を受診しました。血液検査にて重度の低K血症が認められたため、原因究明と治療を目的に当院を紹介受診となりました。1年前から体重減少、脱水、心雑音（Levine 1 / 6）、筋虚弱、慢性腎臓病（CKD）などの加療中でした。

身体検査所見

体重 3.82kg（BCS 4 / 9）、体温 37.3℃、心拍数 150 回 / 分、沈鬱。毛細血管再充満時間、可視粘膜、脈圧、呼吸音、呼吸様式は何れも正常、外貌上は頭頸部の屈曲が特徴的でした。血圧測定（非観血的測定、右後肢）において、高血圧（平均血圧: 90-110mmHg）、脱水・浮腫は認められませんでした。

血液検査（表1）

BUN、CREの上昇が認められました。重度の低K血症、軽度の代謝性アシドーシスが認められました。来院時点では静脈血二酸化炭素濃度の上昇は認められませんでした。

表1 初診時（第0病日）血液検査結果

WBC	71 × 10 ³ / μL	NH3	59 ug/dL
RBC	673 × 10 ⁴ / μL	ALT	78 U/L
Hgb	9.9 g/dL	AST	52 U/L
Hct	28.7 %	ALP	186 U/L
MCV	42.6 fL	BUN	55.7 mg/dL
MCHC	34.5 g/L	CRE	1.8 mg/dL
PLT	51.9 × 10 ⁴ / μL	ALB	3.3 g/dL
pH	7.235	TP	7.2 g/dL
PvCO ₂	45.5 Torr	TBIL	0.6 mg/dL
Na	151.5 mEq/L	TCHO	170 mg/dL
K	1.44 mEq/L	TG	61 mg/dL
Cl	111.5 mEq/L	Ca	13.8 mg/dL
イオン化Ca	3.30 mEq/L	P	2.2 mg/dL
GLU	175 mg/dL	CK	926 U/L
Lactate	2.1 mmol/L		
HCO ₃	18.6 mmol/L		
BE	-8.4 mmol/L		

レントゲン検査、超音波検査

両側腎臓に結石を認められました。左腎は萎縮（26mm）し、右腎は軽度に腫大（46mm）していました。両側副腎の腫大が認められました（右側 6.3mm、左側 5.1mm）。

外注検査（表2）

低 K 血症の精査として、血漿アルドステロン濃度（Plasma concentrations of aldosterone；PAC サンリツセルコバ ELISA 法）、血漿レニン活性（Plasma renin activity；PRA サンリツセルコバ ELISA 法）を追加測定しました。

表2 血漿アルドステロン濃度（PAC）、血漿レニン活性（PRA）
副甲状腺ホルモン（intact-PTH）、副甲状腺ホルモン関連ペプチド（PTH-rp）

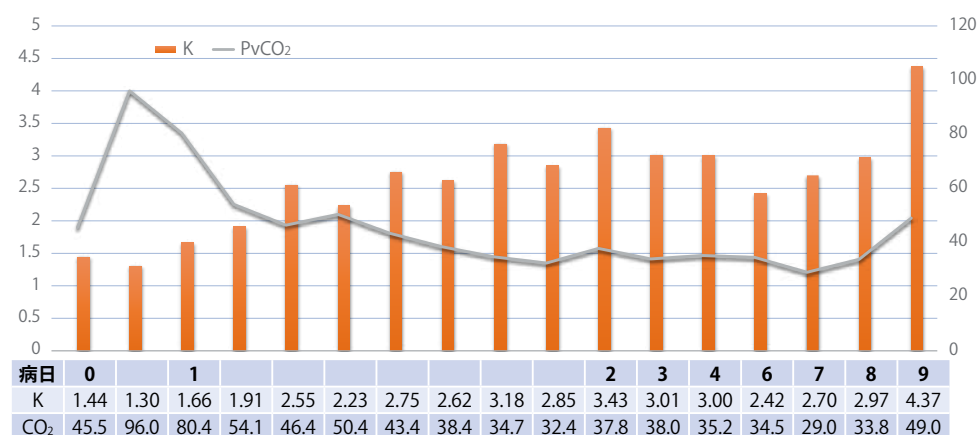
項目	値	参考基準値
血漿アルドステロン濃度（PAC）	7,424 pmol/L (990 pg/mL)	10-540 pmol/L * (40-195 pg/mL)
血漿レニン活性（PRA）	2746 fmol/L/s (34.8 ng/mL/h)	60-630 fmol/L/s * (0.3-3 ng/mL/h)

*今回実施の検査機関では参考基準値が設定されていない為、文献から引用

治療経過

初診日（第0病日）より乳酸リンゲル液（K⁺:80mEq/Lに調整）の静脈点滴（K投与速度:0.23-0.4mEq/kg/h）を開始しました。しかし、点滴開始4時間後には血中K濃度のさらなる低下（1.3mEq/L）努力性呼吸、重度の高炭酸ガス血症（PvCO₂:96Torr）が認められました。換気不全は低K血症による呼吸筋麻痺に起因すると思われ、早急な補正が必要と判断し、KCL急速投与（1回あたり1.5mEq/kg/hにて1時間）を開始しました。投与中は心電図をモニタリングしつつ1時間おきに血中K濃度を測定しました。5回目のKCL急速投与（1.5mEq/kg/h）が完了した時点で、血中K濃度は未だ低値ながらもPvCO₂は正常化したため、以降は基礎輸液によるK補正へと切り替えることとしました（表3）。

表3 血中K濃度、静脈血中CO₂濃度の推移



治療開始時のK投与速度0.4mEq/kg/hでは血中K値は低下した（1.44→1.30mEq/L）。この間の低K血症に起因した呼吸筋麻痺（血中CO₂濃度の上昇；45.5→96.0Torr）が生じました（換気不全）。K急速投与（1.5mEq/kg/h）を実施により、血中K値は上昇しました（1.30→2.75mEq/L）。第8病日の細菌性腎盂腎炎発症時においても血中K値に大きな変動は認められていません。

第1病日よりCKDの治療を目的としてベナゼプリル（0.7mg/kg q12h）を投与し始めたところ、血中K濃度は徐々に安定し、第6病日よりKCLの静脈投与からグルコン酸K錠の内服投与（2.5mEq/head q8h）へと切り替えることが可能でした。変更後の血中K濃度は基準値内低値を推移するも、初診時にみられたような頭頸部下垂などの低K血症に起因する症状の再発は認められませんでした。第7病日には静脈点滴を終了し、臨床症状に問題なく血中K濃度の著しい低下がみられないことを確認した後に退院としました。第12病日の外注検査結果（PAC上昇およびPRA上昇；表2参照）により、本症例を続発性アルドステロン症と診断しました。本症例が有していたRAASの活性化を引き起こす基礎疾患としてはCKDのみと思われた為、アルドステロン症はこれに続発したことが疑われました。追加治療としてスピロノラクトン（1.3mg/kg q12h）の投与を開始しました。第50病日までに細菌性腎盂腎炎の発症、CKDの増悪を認め、これらに対する治療も実施するも全身状態は悪化傾向を辿り、自宅にて斃死しました。

■ 考 察

・原因

続発性アルドステロン症(SHA)はRAASの持続的な刺激に関連するとされています¹⁾。ヒトにおけるSHAの原因として、動脈硬化や線維筋性異形成症などの腎動脈閉塞性疾患、高血圧や高血糖などに続発する腎血管収縮、心不全・重度の肝機能障害・ネフローゼ症候群などの浮腫性疾患が知られていますが、獣医領域において、これらの病態との関連及びSHAの病態の多くは解明されていません。猫における既報2例はそれぞれ、腎臓腫瘍、遠位尿細管性アシドーシスに起因するとされました。本症例において軽度の心雑音は認められたものの、心臓超音波検査にて循環動態影響を及ぼすものではないことが確認されました。そのため、RAASの活性化を引き起こす疾患はCKDのみと思われ、高アルドステロン症(Hyperaldosteronism; HA)はこれに続発したと推測されました。猫におけるCKDは一般的な疾患であるもの、SHAを発症することは稀です。

・ホルモン検査

本症例においてPACは高値を示しました。PHA(原発性)の場合には、負のフィードバックによりPRAは低下します。一方でSHA(続発性)の場合には、RAASの活性化に起因するため、PACと共に、PRAも上昇する点が原発性と異なります。猫におけるPAC、PRAの基準値はそれぞれ、PAC(110-540 pmol/L; 40-195 pg/mL)、PRA(60-630 fmol/L/s; 0.3-3 ng/mL/h)とされます。PACとPRAの比であるARR(Aldosterone Renin Ratio)の参考基準値は0.3-3.8とされ、原発性ではARRが上昇し、続発性では変動しません^{4・5)}。本症例のARRは0.36でした。SHA(続発性)の既報2例においてもARRはそれぞれ0.48(新家ら)、0.48(Torrente Cら)であり上昇は認められていません。PHA(原発性)の猫11頭でARRを検討した報告によると、全ての症例でARRの上昇(4.4->41.5)が認められています。ただしこの報告ではPAC、PRAが基準値内であるものの、ARRにより原発性アルドステロン症と診断されている症例(病理組織検査にて副腎過形成は確認されている)も含まれています。以下に後述しますが、ARRのみでの評価は過剰診断の危険があります。ARRの評価は有用ですが、注意点としては年齢と共にPRAは低下することが知られており、ヒトでは偽陽性の懸念からARRの評価に、付記としてPAC高値(>150pg/mL)が原発性アルドステロン症ガイドラインに明記されています。獣医領域においても、高アルドステロン症の診断にはPAC上昇が必要であり、原発性と続発性の鑑別にはPRA及びARRの個別の評価が必須であると考えられます。PAC、PRA測定に際しては検査系の不安定性や検体の取り扱いに留意すべきです。また血中K濃度がPACに最も影響を与える因子である為、PAC測定時に血中K濃度の評価する必要があります⁶⁾。

・画像検査

画像検査(超音波検査、CT検査)が原発性と続発性の鑑別に有用であるかを検討した報告はありません。本症例を含めた続発性アルドステロン症における画像所見は、本症例及び過去1報の2例で瀰漫性の副腎腫大を認めました(腫瘍形成なし)が、残る1報での著変は認められていません^{2・3・7・8)}。現時点では続発性アルドステロン症の報告が少ないため、典型的な画像所見を議論するのは困難です。一方で原発性アルドステロン症における典型的な画像所見は過去の報告から片側性の副腎腫大(特に腫瘍形成)や反対側副腎の萎縮と思われます^{5・9・10)}。この様な腫大した副腎の病理組織検査では腺腫、腺癌が確認されています。ただし原発性の一部には画像検査にて異常が認められないものの、病理組織検査にて両側性の過形成と診断された症例や、画像所見では明らかな片側性の腫大・腫瘍形成が認められたにも関わらず、病理組織検査にて両側性の腺腫と診断された症例も存在します。原発性アルドステロン症の画像所見に典型的所見があるが必発所見はなく、ある程度多様性を示すことから、画像検査にてPHA(原発性)、SHA(続発性)の鑑別を行うことはできないものと思われます。現時点では、画像所見、PAC、PRA、ARRの評価を総合的に評価し、両者

を鑑別することが望ましいと思われます。これらを踏まえると、続発性アルドステロン症の診断には RAAS の活性化を起こす基礎疾患の診断に加え、低 K 血症を引き起こすその他の疾患の除外、PAC 及び PRA の高値 (ARR 基準範囲内) が必要と思われます。過去の原因性、続発性アルドステロン症の報告を鑑みると、診断には PAC、PRA、ARR がより決定的な要因であることを示唆していると思われます。

・治療

続発性アルドステロン症の治療は、基礎疾患の是正、PAC 上昇に関連した電解質や高血圧等の是正です。本症例では、CKD に対する治療、低 K 血症に対する治療を実施しました。続発性における低 K 血症は重度であることが多く、初期治療として一般的な K 調整を行った輸液のみでの補正は、過去の報告を鑑みても脱却困難と思われます。本症例も乳酸リンゲルを $K^+ 80\text{mEq/L}$ (K 投与速度: 0.4mEq/kg/h) に調整して静脈内投与しましたが、血清 K 値は上昇するどころか減少しました。過去 1 例はこの低 K 血症に起因した呼吸筋麻痺が原因の換気不全により人工呼吸管理を必要としています。本症例も重度の高炭酸ガス血症を呈しましたが、KCL の急速投与により改善が認められ、人工呼吸管理を必要とするには至りませんでした。低 K 血症に起因した重篤な生命危機状態においては、K 製剤の急速投与が有効であることが実感されましたが、副反応の評価のためにも K 製剤の急速投与中は心電図にてモニタリングを実施することが望まれます。

低 K 血症に対する治療計画は様々で、過去 2 例はそれぞれ ACE 阻害薬 (ACEI) + スピノロラクトン + K 製剤、スピノロラクトン (第 4 病日には中止) + K 製剤となっています。本症例では ACE 阻害薬を投与開始以降は徐々に血清 K 値の安定化傾向が認められました。RAAS 抑制に関与する ACEI の投与は有効であったと思われます。スピノロラクトン投与も SHA による低 K 血症の治療には有効と思われますが、本症例のように腎機能の低下を伴う場合には、血液検査による継続的な腎数値のモニタリングなど慎重な管理の元に投与の適否を判断すべきです。ただし RAAS 抑制薬の永続投与の必要性に関しては検討の余地があります。事実、過去 1 例では ACEI は投与されておらず、スピノロラクトン も第 3 病日までの使用に留まり、その後は K 製剤のみで約 10 ヶ月間にわたり良好な経過を辿っています。この症例のように、治療抵抗性の重度の低 K 血症が一過性のものである可能性も考慮すべきです。

・総括

獣医領域において続発性アルドステロン症の報告数は乏しく、広く認知された疾患とは言い難いのが現状であると推察されますが、その基礎疾患となり得る猫の CKD を日常的に診療する機会は非常に多いです。このような症例において顕著な電解質異常がみられた場合には SHA の可能性を考慮する必要があると思われます。

*本レポートは、J-Vet 誌 2021 年 3 月号に掲載されたものを一部改変したものです。

参考文献

- Norma M : Secondary Aldosteronism with Observation on the Definition of Hypokalemia. 1970 A.J.C.P 54 316~323
- 新家俊樹, 小川高, (2013) : 腎腫瘍により続発性高アルドステロン症を呈したと思われた猫の 1 例. 日獣会誌 66, 867~869
- Torrente C, Silvestrini P, Ruiz de Gopegui R : Sever life-threatening hypokalemia in a cat with suspected distal renal tubular acidosis. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio) . 2010 Apr 1 ; 20 (2) : 250-7.
- Shahram J, Lars I. S, Margreet G. B, Peter B *et al* : Plasma Renin Activity and Plasma Concentrations of Aldosterone, Cortisol, Adrenocorticotrophic Hormone, and α -Melanocyte Stimulating Hormone in Healthy Cats. J Vet Intern Med. 2004 ; 18 : 625-631
- S.Javadi, S.C. Djajadinigrat L, H.S. Kooistra, A.M. van Dongen, *et al* : Primary Hyperaldosteronism, a mediator of progressive renal disease in cats. Domestic Animal Endocrinology 28. 2005 ; 85-104
- R.L.Schulman : Feline Primary Hyperaldosteronism. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2010 Mar ; 40 (2) : 353-9
- A.Combes, E.Stock, E.V.Vekens *et al* : Ultrasonographical examination of feline adrenal glands : intra- and inter-observer variability. Journal of Feline Medicine and Surgery 2014 Des ; 16 (12) : 937-42
- A.Combes, P.Pey, D.Paepe *et al* : Ultrasonographic appearance of adrenal glands in healthy and sick cats. Journal of Feline Medicine and Surgery 2013 Jun ; 15 (6) : 445-57
- Roderick A. A, Andrea M. H, Severine T : Primary hyperaldosteronism in the cat : a series of 13 cases. Journal of Feline Medicine and Surgery 2005 7, 173-182
- G Daniel, O.W Mahony, J.E Markovich *et al* : Clinical findings, diagnostics and outcome in 33 cats with adrenal neoplasia (2002-2013) . Journal of Feline Medicine and Surgery 2016 Feb ; 18 (2) : 77-84

筋肉内投与されたマルボフロキサシンの 牛気管支肺胞領域への移行性

1) NOSAI宮崎（宮崎県農業共済組合） 2) 鹿児島大学 共同獣医学部

林 淳¹⁾・帆保 誠二²⁾

はじめに

子牛の細菌性肺炎は、下痢症とともに子牛に多発する重要な疾患です。細菌性肺炎の発症は、ウイルス感染によって感染抵抗性が減弱した気管支肺胞領域に *Mycoplasma bovis* や *Pasteurella multocida* をはじめとした病原性微生物が二次感染して重症化する肺胞性肺炎であると考えられています。著者らは、肺炎を発症した子牛に対して気管支肺胞洗浄（BAL）を実施し、その回収液である気管支肺胞洗浄液（BALF）から *M. bovis* や *P. multocida* を高率に分離しています。さらに、分離されたこれらの病原性微生物の薬剤感受性試験を実施し、フルオロキノロン系抗菌薬が高い感受性を有することを報告しています。

肺胞性肺炎に対する抗菌薬療法を行う場合、肺炎原因病原性微生物に対して薬剤感受性のある抗菌薬を全身投与しますが、肺炎が引き起こされている気管支肺胞領域は、胸腔内にありながらも常に呼吸により環境と交通している“体外”です。果たして、全身投与され、体内に存在する抗菌薬は肺胞性肺炎が起こっている“体外”である気管支肺胞領域へ移行するのでしょうか。

マルボフロキサシン（MBFX）は新しいタイプのフルオロキノロン系の抗菌薬であり、日本では2010年から家畜の抗菌薬療法に使用されています。対象菌種はグラム陰性菌、グラム陽性菌及びマイコプラズマとされており、これまで家畜においての使用報告が複数なされています。MBFXの体内動態については、犬において薬剤経口投与後の気管支肺胞領域への薬剤体内動態について報告されていますが、牛においては抗菌薬の気管支肺胞領域における動態については、明らかにされていませんでした。

本研究は、健康な子牛へのMBFX投与前後の血液中薬物動態とともに、気管支肺胞領域へのMBFXの移行性を明らかにすることを目的としました。

材料と方法

1) 供試動物

臨床的に健康なホルスタイン種子牛4頭を試験に供しました。

2) 試験デザイン

子牛にMBFX（2mg/kg B.W.; マルボシル[®] 10%注射液、Meiji Seika ファルマ、東京）を頸部筋肉内投与し、その前後において直腸温、心拍数、呼吸数の測定とともに、静脈血及びBALFの採取を経時的（0（投与前）、1、2、6及び24時間後）に実施しました。

3) 血液の分析

静脈血は、末梢血中の白血球（WBC）、赤血球数（RBC）、ヘモグロビン量（Hgb）及びヘマトクリット値（HCT）とともに、薬物動態解析（血漿中尿素濃度、MBFX 濃度）に供しました。

4) 気管支肺胞洗浄液検査

BAL は各供試子牛を保定後、フレキシブル電子内視鏡（VQ TYPE 6112B、先端部直径 5.5 mm、有効長 1.1m、オリンパス、東京）を用いて実施しました。フレキシブル電子内視鏡をアルコール綿花で清拭した鼻腔から挿入し、内視鏡内スプレーチューブを用いて上気道、気管支肺胞領域に 2% リドカインを局所麻酔として使用し、気道粘膜の表面麻酔を行いながら内視鏡を進め、検査部位に楔入しました。その後、37℃ に加温した滅菌 0.9% 生理食塩水 30 ml を注入し、即座に回収する方法により BALF を得ました。なお、同一部位を洗浄しないように無作為に洗浄部位は決定しました。BALF は冷蔵保存下で管理され、検査に供されました。

BALF 検体は、回収量を計測後、遠心分離により細胞成分と液性成分とに分離されました。BALF の回収率は、回収量が注入量（30 ml）に占める割合として算出しました。遠心分離により得た細胞成分は、生理食塩水で洗浄後、白血球数を計数し冷凍保存しました（BALF 中細胞）。また、同液性成分（BALF 上清）は尿素濃度を血漿中尿素濃度と同様に測定後、冷凍保存されました。

5) 抗菌薬濃度測定

MRFX 濃度は、高速液体クロマトグラフィー法により De Baere らによって報告された手順に準じて測定されました。血漿は蒸留水で 10 倍希釈後に測定しました。BALF 中細胞は、0.5 ml の 1 mol 水酸化ナトリウムと混合して細胞を溶解し、1.0 ml の 3% ギ酸で混和した後、測定しました。

MBFX 濃度は、肺上皮被覆液（ELF）及び BALF 中細胞（肺胞細胞）で測定しました。

ELF の MBFX の濃度（ $MBFX_{ELF}$ ）は、次の計算式により求めました。

$$MBFX_{ELF} = MBFX_{BALF} \times urea_{PLASMA} / urea_{BALF}$$

すなわち、「ELF 中 MBFX 濃度 = BALF 中 MBFX 濃度 × 血漿中尿素濃度 / BALF 中尿素濃度」により算出しました。なお、 $MBFX_{BALF}$ は BALF 中の MBFX 濃度を、 $urea_{PLASMA}$ は血漿中の尿素濃度を、 $urea_{BALF}$ は BALF 中の尿素濃度を示します。

BALF 中細胞（ $MBFX_{AC}$ ）の MBFX の濃度は、次の計算式により求めました。

$$MBFX_{AC} = AC_{PELLET} / V_{AC}$$

AC_{PELLET} は BALF 中細胞中の MBFX 濃度を、 V_{AC} は BALF 中細胞の平均体積を示します。

BALF 細胞中 MBFX 濃度は、過去の研究により $1.28 \mu\text{l}/10^6$ 個の BALF 細胞として換算されました。

MBFX 投与後 24 時間までの血中濃度 - 時間曲線下面積 0-24（Area under the curve : AUC_{0-24} ）は、過去に Wang らによって報告された手順に基づいて計算しました。

6) 統計学的解析

データの統計学的解析は、分散分析（一元配置分散分析）を行った後、Tukey-Kramer 多重比較検定を使用して同じサンプリング時間で 3 種類の検体間の MBFX 濃度を比較しました。すべての統計分析は、IBM SPSS Statistics 24 ソフトウェア（IBM、東京、日本）を使用し、危険度 5% 未満を有意差ありとしました。

結果

試験実施中における臨床症状、直腸温、心拍数、呼吸数、末梢血中の WBC、RBC、Hgb 及び HCT に有意な変化は認められませんでした。

血漿中 MBFX 濃度は、MBFX 投与 1 時間後において平均 $2.02 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後に $2.04 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後に $1.25 \mu\text{g/ml}$ 、24 時間後に $0.27 \mu\text{g/ml}$ を示しました (図 1)。ELF 中 MBFX 濃度は、MBFX 投与 1 時間後において平均 $2.37 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後に $3.42 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後に $1.76 \mu\text{g/ml}$ 及び 24 時間後に $0.39 \mu\text{g/ml}$ を示しました。肺胞細胞中 MBFX 濃度は、MBFX 投与 1 時間後において平均 $1.71 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後に $2.02 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後に $1.23 \mu\text{g/ml}$ 及び 24 時間後に $0.37 \mu\text{g/ml}$ を示しました。ELF 中 MBFX 濃度と血漿中 MBFX 濃度との比率は、MBFX 投与後 2 時間において約 1.7 倍に達し有意に高値となりました ($p < 0.05$)。血漿中、ELF 中及び肺胞細胞中の AUC_{0-24} は、それぞれ 21.3、32.6 及び $23.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ でした (表 1)。これらの結果より ELF 中 AUC_{0-24} は、血漿中の AUC_{0-24} と比較して有意に高値でした ($p < 0.05$)。

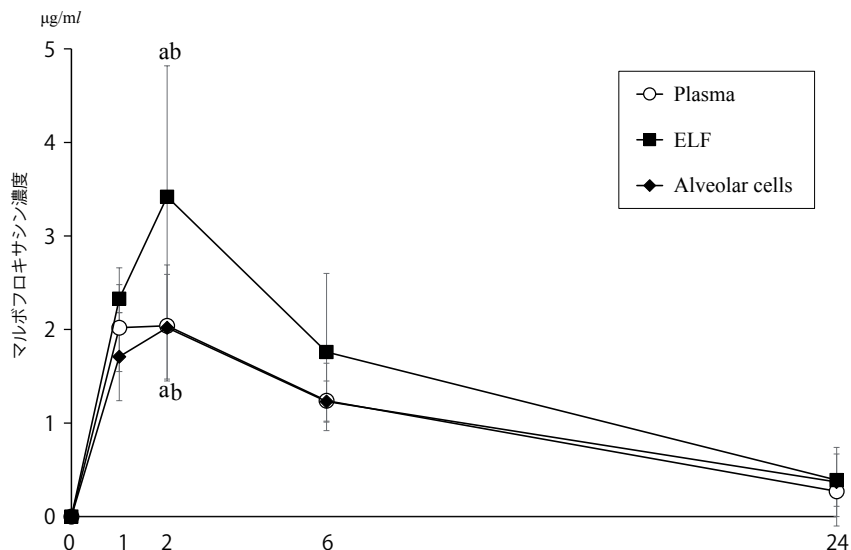


図 1 筋肉内投与されたマルボフロキサシンの血漿、肺胞上皮被覆液及び気管支肺胞洗浄液中細胞（肺胞細胞）におけるマルボフロキサシン濃度の経時的変動
Plasma：血漿、ELF：肺胞上皮被覆液、Alveolar cells：気管支肺胞洗浄液中細胞（肺胞細胞）
データは平均値±標準偏差で示す。採材時間における同一符号は有意差 ($p < 0.05$) を示す。

表 1 マルボフロキサシン筋肉内投与後の血中薬物濃度時間曲線下面積 (AUC)

MBFX	単位	AUC_{0-24}^*
血漿中	($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	21.29 ± 7.28^a
肺胞上皮被覆液中	($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	32.57 ± 11.07^a
気管支肺胞洗浄液中細胞（肺胞細胞）	($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	23.02 ± 4.51

※ 平均値±標準偏差
同一符号間の有意差を示す (a : $p < 0.05$)。

考察

本研究における血漿中の MBFX 濃度の推移は、既報と同程度の結果でした。肺胞細胞中の MBFX 濃度は血漿中の MBFX 濃度とほぼ同様に推移しました。一方、ELF 中の MBFX 濃度及び AUC_{0-24} は、血漿中濃度及び AUC_{0-24} と比較し高値でした。これらの結果により、子牛の筋肉内へ投与された MBFX は、気管支肺胞領域への移行が優れていることが証明されました。

抗菌薬がその効果を十分に発揮するためには、同様に標的細菌が感染している領域に抗菌薬が到達していることが重要であるとともに、病原微生物の最小発育阻止濃度 (MIC) を上回ることが必要不可欠です。呼吸器病原起因菌である *P. multocida*、*Mannheimia haemolytica*、*Histophilus somni* 及び *M. bovis* における MBFX に対する MIC₉₀ は、それぞれ 0.12、0.25、0.06 及び 2.00 μ g/ml であると報告されています。

MBFX をはじめとしたフルオロキノロン系抗菌薬は、濃度依存型の抗菌薬ですので、 AUC_{0-24} と MIC の比 (AUC / MIC) は、殺菌活性の指標として使用されています。ヒトの臨床試験及び実験動物の感染モデルにおける報告では、一般的にフルオロキノロン系抗菌薬においては、 AUC / MIC が 100 - 125 以上であると治療効果が高いとされています。本研究では、*P. multocida*、*M. haemolytica*、及び *H. somni* の ELF における AUC/MIC 、*P. multocida* 及び *H. somni* の肺胞細胞における AUC/MIC は 125 を超えていました。一方、*M. bovis* では ELF の AUC/MIC 、*M. bovis* 及び *M. haemolytica* では肺胞細胞の AUC/MIC は 100 未満でした。炎症が存在する呼吸器疾患の子牛においては、気管支肺胞領域における MBFX の分布は、本研究の数値よりも低い可能性があります。野外での呼吸器疾患の治療においては MBFX の良好な治療効果が報告されています。

本研究により、健康な子牛への MBFX の筋肉内投与における気管支肺胞領域における MBFX の分布が明らかになりました。今後は、呼吸器疾患のある子牛へ MBFX を投与した際の気管支肺胞領域における MBFX の分布を明らかにすることが必要であると考えられました。

なお、本原稿は既報 (*J Vet Med Sci.* 2019; 81 (5) : 730-733) を、共著者や引用文献を含めて一部簡略化もしくは省略していますので、詳細は論文でご確認ください。

適正な妊娠期間で 元気な子牛を出生させるための飼養管理

NOSAI宮城 家畜診療研修所

松田 敬一

近年、黒毛和種牛の大型化と時を同じくして、長期在胎、難産、子牛虚弱等の分娩前後の疾患が増加しています。難産や子牛虚弱は親牛や子牛の死廃事故に直結することが多く、繁殖農家の経営に大きなダメージを与えます。そのため、適正な妊娠期間で元気な子牛を出生させる飼養管理が重要です。しかし、牛の大型化等に対応していない農家が散見され、そのことが分娩前後の疾患を引き起こしている事があります。

そこで、本稿では我々獣医師が、分娩前後の疾病を少なくし、元気な子牛を産ませるために、黒毛和種繁殖農家に対して指導する際に考慮すべきポイントを紹介します。

黒毛和種牛の大型化と妊娠末期の飼養管理

子牛価格の上昇および枝肉単価の低迷により肥育農家は厳しい経営状態にあります。そのため、1頭からより多くの枝肉を生産するために大型の牛が求められています。出品基準が去勢牛の24か月齢と決まっているため、正確な比較が可能な全国和牛能力共進会での平均枝肉重量は、第9回（平成19年）では440.2kg、第11回（平成29年）では482.5kgであり、10年で40kg以上増量しました。雌牛において正確な比較をするのは難しいですが、みやぎ総合家畜市場において約300日齢で出荷された雌子牛の平均出荷体重は、平成25年1月では285kg、令和3年3月では300kgであり、約8年で15kgの増量が認められています。平成27年に策定された第10次家畜改良増殖目標では、繁殖雌牛の体型に関する数値において平成27年で487kgであった体重を10年後の令和7年で520kgにするとの目標が掲げられており、大型化の傾向は今後も変わらないと思われます。

日本飼養標準では、成雌牛の維持に要する1日当たりの養分量を、体重450kgでDM：6.04kg、CP：485g、TDN：3.02kgとし、体重500kgではDM：6.54kg、CP：521g、TDN：3.27kgとしており、乾物量だけを見ても1日500gの違いがあります。加えて、妊娠末期2か月間では、胎児の急速な成長に合わせて必要な養分量が増え、乾物量として1日当たり約1kgの増量が必要となります^[1]。また、未経産牛や初産牛は母牛自体が成長中なので、体重に合わせた養分量だけでなく成長分の養分量も加味しなければなりません。しかし、維持量および維持量以上の給与飼料を与えている牛においては、摂取エネルギー水準の違いで出生子牛の体重に違いはなく、過剰なエネルギーは母体に蓄積されます^[2]。そのため、妊娠末期に養分要求量以上の増し飼いを行っても胎子の発育には効果は無く、母牛の産道への脂肪蓄積につながり難産の危険性が高まります。滝本らは^[3]、胎子の栄養補給として、維持期の養分充足率の150%を給与することで、増し飼いの効果を得られると報告しています。これらの報告から、妊娠末期の牛にただ飼料を増給すれば良いというわけでは無い事に注意しなければなりません。ほとんどの農場では、体格や年齢の異なる牛と一緒に飼育されています。そのため、個々の牛の状態（体格、および年齢等）に合わせた妊娠末期の飼養管理が重要です。

長期在胎と母牛の栄養状態の関係

馬場らは^[4]、分娩前の栄養状態と在胎日数の関連を調査するために、黒毛和種牛の妊娠期間を285日として、分娩予定日までに分娩した牛を対照群、分娩予定日以降に分娩した牛を遅延群としたところ、分娩日の胸囲から分娩予定日2週間前の胸囲を差し引いた胸囲変動が対照群で 0.36 ± 3.79 cm、遅延群で -2.27 ± 4.00 cmとなり(図1)、対照群に比べ遅延群で胸囲が有意に減少することを報告しました。胸囲は胎子及び胎水重量の増加による体重増に影響されずに母牛の栄養状態を評価できるため、分娩遅延になった牛は、妊娠末期に低栄養の状態であったと考えられます。加えて、黒毛和種妊娠牛に対する給与飼料の充足率が80%程度と不足している農場は、120%程度と充足している農場に比べ、胸囲変動のマイナスが有意に大きく(胸囲が減少)、在胎日数が有意に長かったと報告しました。これらの結果から、妊娠末期の栄養状態が悪い母牛は妊娠期間が長くなり、長期在胎になると考えられます。

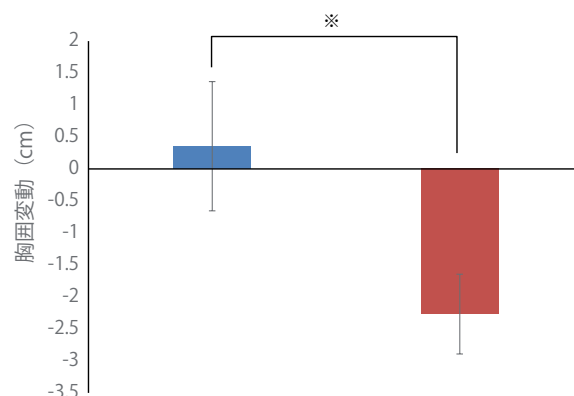


図1 正常分娩群と分娩遅延群の胸囲変動の比較
 ■:正常分娩群 (n=14)、■:分娩遅延群 (n=41)
 胸囲変動 (cm) = 分娩日胸囲 - 2週間前胸囲
 mean ± SE ※: p<0.05

長期在胎は、妊娠期間が長くなることにより胎児が大きくなって難産になると考えられています。馬場ら^[4]は、在胎日数と出生子牛の大きさの関係を調査するために、分娩時の産道通過に最も難を呈する頭部の最大径(両耳全部と下顎角を通る周囲径)を頭囲とし、在胎日数と出生子牛の頭囲および生時体重の関係を調査したところ、出生子牛の頭囲は在胎日数と有意な正の相関があり、在胎日数が長くなると頭囲も長くなること(図2)、生時体重は在胎日数と相関関係は無く、在胎日数が長くなっても生時体重が重くならない事を報告しました(図3)。出生子牛の頭部には、皮下脂肪や筋肉は少なく、頭囲を測定している部分の大きさは、頭蓋骨や下顎骨の大きさに依存しています。そのため、頭囲が大きくなるということは、胎児の骨格が大きくなるということであり、長期在胎は胎児骨格の大型化を招き、難産を誘発する原因となると考えられます。しかし、骨格が大きくなるにも関わらず生時体重が重くならないということは、骨以外の筋肉や内臓等が十分に発達していない可能性が示唆されます。ヒトにおいては、出生時に低体重であった子供は、胎児期から低成長であり、妊娠期の母親の栄養状態は出生後の子供の成長に影響を与えるという報告もあります^[5]。

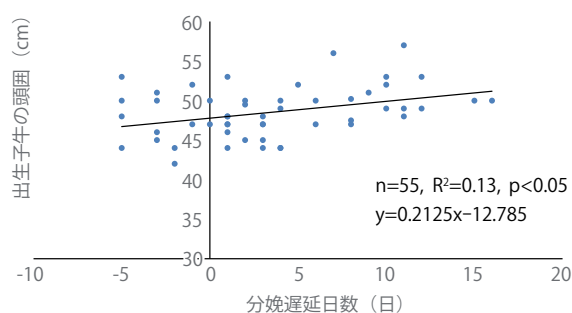


図2 出生子牛の頭囲と分娩遅延日数の関係

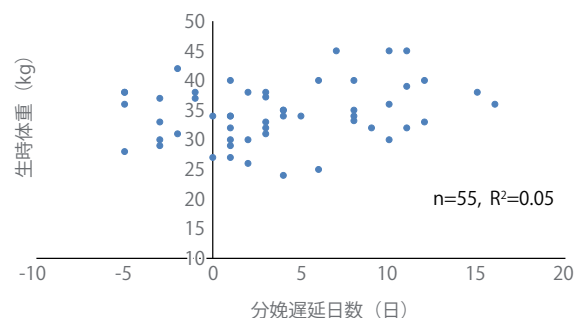


図3 生時体重と分娩遅延日数の関係

これらの結果から、妊娠末期の低栄養は長期在胎を引き起こし、その結果生まれてくる子牛は骨格が大きく難産の危険性が高いだけでなく、筋肉や内臓の発達が不十分な弱い子牛として生まれてくる可能性が高いです。そのため、分娩事故や虚弱子牛を防ぐためにも、妊娠期の栄養状態を適正に管理することが重要です。

■ 胎生期の栄養管理と出生子牛の免疫力との関係

我々は^[6]、1週齢の子牛を、正常牛群（C群）、採血時は正常でしたが1週間以内に下痢を発症した牛群（CD群）、および下痢発症牛群（D群）の3群に分類し、各群の末梢血リンパ球数を測定し比較したところ、C群に比べCD群およびD群のT細胞数が少ないことを報告しました（図4）。D群は下痢発症後であるため、下痢による消耗や栄養摂取不良等がT細胞数減少の原因になったと考えられますが、CD群は採血時点では下痢等の疾病は発症しておらず、生後1週間しか経過していないことなどから、T細胞数の低値は胎生期の免疫システムの発達に問題があり、免疫力が低い状態で出生してきたものと考えられます。

子牛にとって、母牛の子宮内で急速に発達している期間の胎生期は、牛の免疫システムの発達に重要な時期であり、胸腺、脾臓、および各種リンパ組織等の重要な免疫組織は胎生期に発生および発達します^[7・8]。我々は^[9]、分娩予定日1か月前および分娩日に体重推定尺により推定体重を測定し、推定体重が減少した母牛、および推定体重の減少が認められなかった母牛から生まれた子牛における出生直後の末梢血リンパ球数を比較したところ、妊娠末期に推定体重が減少した母牛から生まれた子牛の末梢血リンパ球数は少ない傾向にあり、特にヘルパーT細胞数は有意に少ないことを報告しました（図5）。また、体重が減少した母牛から生まれた子牛で下痢の発症が多く認められ、免疫力が低い状態で生まれてきたものと示唆されました。

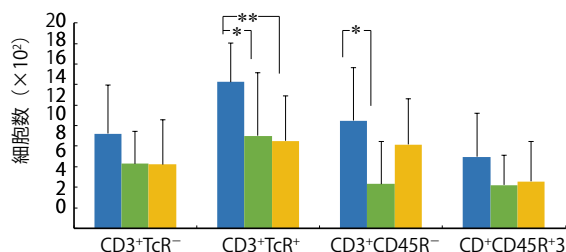


図4 各群におけるT細胞系細胞数の比較

C群 (■: n=13)、CD群 (■: n=6)、D群 (■: n=19)
mean±SD *P<0.05、**P<0.01

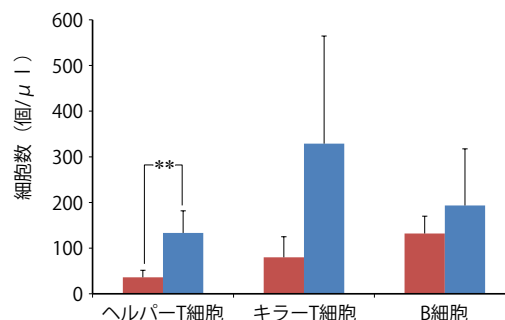


図5 各群における末梢血免疫細胞数の比較

妊娠末期に体重減少した母牛群から生まれた子牛 (■: n=4)
妊娠末期に体重が変化しなかった母牛から生まれた子牛 (■: n=4)
mean±SD ** p<0.01

田波らは^[10]、妊娠末期に栄養不足であった母牛が娩出した子牛は、出生後の末梢血リンパ球数が低値で推移するが、妊娠末期の栄養を充足させると娩出された子牛の末梢血リンパ球数が高値で推移すると報告しています。これらのことから、妊娠末期（胎生期）の飼養管理は免疫力の高い子牛を生産するうえで重要であり、飼料給与量の把握、体重推定尺を用いた母牛のモニターなど、適切な指導をする必要があります。

■ 分娩前のアミノ酸製剤給与が胎盤機能および出生子牛に及ぼす影響

母牛における分娩前の栄養状態は、出生子牛の発育および免疫状態に大きく影響します^[10・11]。虚弱子牛出産の根底には母牛の低栄養状態があり、虚弱子牛の死亡例ではその傾向が強い^[12]。虚弱子牛の発生要因として、胎盤における母牛胎子間の栄養授受障害、妊娠期間の栄養不足、分娩前2か月間のタンパク充足率の低下があり、虚弱子牛の血中アミノ酸濃度は健康子牛に比べて低下していることが報告されています^[13]。そこで、高橋らは^[14]、

虚弱子牛の出生を未然に防ぐための方法を検討するために、分娩前の母牛にアミノ酸製剤を給与し、胎盤機能および出生子牛に及ぼす影響を調査しました。調査には、市販のアミノ酸製剤（ベストバランス U、あすかアニマルヘルス）を用い、分娩予定日の60日前から分娩日まで、基礎飼料に加えてアミノ酸製剤を1日50 g給与した母牛を給与群、基礎飼料のみを給与した母牛を対照群としたところ、胎盤機能の指標として活用されているエストロンサルフェート（EIS）は^[15]、分娩予定10日前と分娩翌日において給与群が対照群に比べ有意な高値を示しました（図6）。加えて、出生子牛の胸囲は雌雄ともに給与群が対照群に比べて有意に長く、出生時体重が重いことが推測されました。また、出生から7日齢までの子牛の血清アルブミン濃度は給与群が対照群に比べ有意に高い値で推移しました。妊娠末期のEIS濃度は、子牛の出生時体重および胎盤重量と正の相関があり^[16]、胎子の活力とも相関している^[17]ため、給与群は、胎盤重量が重く胎子の活力が良かった可能性があります。また、新生子牛の血清アルブミン濃度は胎生期の栄養状態を反映するため、給与群では胎盤から胎児への栄養（タンパク質）供給量が多かったものと考えられます。

低栄養の母牛は、胎盤機能が低下し出生子牛の死亡率が高いとの報告^[18]や、母牛に給与する飼料の蛋白質充足率を改善すると、出生子牛の体重や免疫機能が向上するとの報告^[8・9]等から、高橋らが報告した妊娠牛へのアミノ酸製剤の給与は虚弱子牛を防ぐための一つの対策として活用できると考えられます。しかし、基本は妊娠牛に対する飼養管理（栄養管理）の改善であり、“元気な子牛を産ませたいならば、妊娠牛の飼養管理を適正にしなければならない”ことを農家に周知させることが一番大切です。

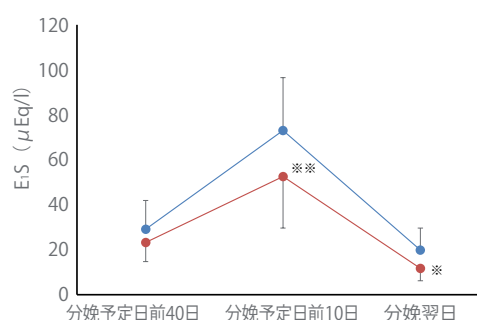


図6 母牛の血清EIS濃度の推移

●: 給与群 (n=13)、●: 対照群 (n=11)
mean±SD、群間の比較 ** : p<0.01、* : p<0.05

参考文献

- 1) 農林水産省農林水産技術会議事務局: 日本飼養標準肉用牛, 24-25, 中央畜産会, 東京 (2000)
- 2) 岩崎和雄: 黒毛和種牛の妊娠時におけるエネルギー代謝とエネルギー利用効率, 畜産試験場研究報告, 45, 25-92 (1986)
- 3) 滝本英二, 福島成紀, 金谷健史, 西村祐史: 黒毛和種妊娠末期母牛への栄養補給法の検討, 岡山県農総そ畜研報, 9, 11-16 (2019)
- 4) 馬場久美子, 松田敬一: 黒毛和種母牛の分娩前栄養状態と分娩遅延の関係, 産業動物臨床医学雑誌, 10, 17-21 (2019)
- 5) Vobecky JS: Nutritional aspects of preconceptional period as related to pregnancy and early infancy, Prog Food Nutr Sci, 10, 205-236 (1986)
- 6) 松田敬一: 黒毛和種子牛における下痢症の免疫学的な病態の解析と予防に関する研究, 日本家畜臨床学会誌, 29, 78-87 (2006)
- 7) Schultz RD, Dunne HW, Heist CE: Ontogeny of the bovine immune response, Infect Immun, 7, 981-991 (1973)
- 8) Chase CC, Hurley DJ, Reber AJ: Neonatal immune development in the calf and its impact on vaccine response, Vwt Clin North Am Food Anim Pract, 24, 87-104 (2008)
- 9) 松田敬一: 病気に強い牛はどうつくるのか, 臨床獣医, 34 (4), 19-26 (2016)
- 10) 田波絵里香, 大塚浩通, 向井真知子, 小比類巻 正幸, 安藤 貴朗, 小形 芳美, 川村 清市: 妊娠末期における母牛の栄養状態が出生後の黒毛和種産子の末梢白血球ポピュレーションに及ぼす影響, 日獣会誌, 62, 623-629 (2009)
- 11) 芝野健一: 繁殖和牛の栄養改善, 家畜診療, 62, 71-80 (2015)
- 12) 高橋春美, 佐藤真由美, 加納茂太, 松田敬一: 哺乳不振または起立嫌悪を伴う黒毛和種新生子牛の血液所見について, 宮城県獣医師会報, 72, 121-124 (2019)
- 13) 小岩政照: 虚弱子牛医療の可能性, 家畜診療, 55, 731-736 (2008)
- 14) 高橋春美, 岡田 徹, 佐藤真由美, 松田敬一: 黒毛和種牛に対する分娩前アミノ酸含有脂肪酸飼料給与が血液性状および出生子牛に及ぼす影響, 産業動物臨床医学雑誌, 11, 190-197 (2020)
- 15) Zhang WC, Nakao T, Morivoshi M, Nakada K, Ohtaki T, Ribabu AY, Tanaka Y: The relationship between plasma oestrone sulphate concentrations in pregnant dairy cattle and calf birth weight, calf viability, placental weight and placental expulsion, Anim Reprod Sci, 54, 169-178 (1999)
- 16) Zhang WC, Nakao T, Morivoshi M, Nakada K, Ohtaki T: Relationships among Plasma Concentrations of Estrone Sulfate during Pregnancy and Placental and Calf Weight at Birth in Dairy Cows, Anim Sci Technol, 68, 1127-1132 (1997)
- 17) 小形 芳美, 高橋 浩吉, 阿部 浩之, 三澤 隆, 加藤 敏英, 酒井 淳一, 大崎 和栄, 南保 泰雄, 中田 健, 中尾 敏彦: 黒毛和種牛の妊娠末期における血清中胎盤系ステロイド濃度と出生子牛の体重および活力, J Reprod Dev, 42, 85-89 (1996)
- 18) 本田 祥子, 宇井 彰, 庄司 和明, 宇山 環, 渡辺 栄次: 完全人工哺乳の黒毛和種子牛における受動免疫移行不全の要因調査と改善指導, 家畜診療, 64, 525-531 (2017)

プロバイオティクスで子牛を下痢から守る ～高品質で安全な発酵代用乳～

北海道大学 大学院獣医学研究院

岡川 朋弘・今内 寛

はじめに

畜産業においては長年、生乳などを原料とする発酵乳がプロバイオティクスとして子牛の下痢症対策に利用されてきました。子牛の下痢症は、酪農業において生産性を低下させる重要な問題です。特に、生まれたての子牛は免疫機能が未熟なため感染性の下痢症にかかりやすく、複数の病原体が重複感染して重篤化し、死亡する例が多くみられます。しかし、従来の発酵乳は「発酵品質が不安定であること」、「雑菌が増殖し不衛生であること」、「本来は商品となる生乳の安定的な確保が難しいこと」などから、発酵乳を継続して利用しているのは一部の農家に限られています。また、発酵乳による下痢症の防御効果について、子牛で実験的に証明した研究はありませんでした。

そこで我々は、代用乳を原料とした発酵代用乳（fermented milk replacer, FMR）に着目しました。FMRの開発や発酵プロトコルについては、北海道ひがし農業共済組合（NOSAI 道東）の茅先 史 先生が2019年に本誌にて報告しています^[1]。本研究でも、この発酵プロトコルを一部改良してFMRを作製したところ、FMRは発酵品質が安定しており、雑菌の混入がなく、「高品質で安全なプロバイオティクス」であることがわかりました。さらに、ロタウイルス感染による子牛下痢症モデルを用いた実験および下痢発生農場の子牛を用いた大規模な実証試験を実施し、FMRが子牛の下痢症の臨床症状を軽減し、腸炎による死亡例を減少させることを証明しました。本稿では我々の研究成果を中心に、子牛の下痢症に対するプロバイオティクスの効果について解説いたします^[2]。

プロバイオティクスと発酵乳

プロバイオティクスは「ヒトや動物の健康に有益な効果を与える生きた微生物」のことを指し、乳酸菌やビフィズス菌が一般には広く知られています。発酵乳の歴史は古く、牧畜の歴史と重なります。紀元前5000年頃に人類は初めて羊を家畜として飼育し始めました。それに伴って、保管されていた羊の乳が自然と発酵し、発酵乳が生まれたと言われています。また日本でも、奈良時代にはすでに発酵乳に似たものが存在したという記述があります。いわゆるヨーグルトが日本国内に広く普及し始めたのは1950年代からで、現在ではプロバイオティクスという定義も定着し、科学的証明に基づいて特定保健用食品あるいは機能性食品として販売される製品も登場しました。

プロバイオティクスの効果としては、下痢症の改善、免疫機能の改善による感染防御、アレルギーの軽減などをはじめとして幅広い効果がヒトにおいて報告されています。最新の知見としては、インドの新生児を対象とした大規模臨床試験において、プロバイオティクス（乳酸菌）とフラクトオリゴ糖を混合したサプリメント

を投与すると、敗血症（細菌感染症による重篤な合併症）に対して顕著な防御効果を示し、死亡例が半減したことが報告されました^[3]。

畜産業においても、発酵乳がプロバイオティクスとして長年、子牛に利用されてきました。また、動物用に乳酸菌を含むプロバイオティクス飼料や製剤も販売されています。日本国内においては、1978年の北海道農業試験場からの報告で、発酵初乳が子牛の下痢対策に有効であると発表されています^[4]。

子牛の下痢症とその対策

下痢症は子牛で最もよく認められる疾病です。子牛の下痢症は、成長に悪影響を及ぼし、時には死に至らしめることから、酪農業において生産性を低下させる重要な課題となっています。下痢の原因としては主に、感染性（細菌、ウイルス、寄生虫）と消化不良性のものがあります。子牛の感染性下痢は、ロタウイルスが原因となる症例が多く、他にもクリプトスポリジウム、牛コロナウイルス、大腸菌、サルモネラ菌、コクシジウムなどが原因となり発生しています。特に、生まれたての子牛は免疫機能が未熟であるため感染性の下痢にかかりやすく、複数の病原体が重複感染して重篤化し、死亡する例が多くみられます。子牛の成長に悪影響を及ぼし、時には子牛を死に至らしめることから、子牛の下痢症は酪農業において生産性を低下させる重要な課題となっています。一般的な下痢症対策としては、初乳の給与（移行抗体による免疫獲得）、農場の消毒清掃や個別飼育による感染予防、子牛のストレス軽減（気温変化への対応、過密飼育の防止）、清潔な哺乳飼料の準備、こまめな観察（早期発見・早期治療）、母牛へのワクチン接種などが挙げられます。さらに、下痢症対策の一つとして、一部の酪農場では子牛の哺乳飼料に発酵乳を利用する試みがなされています。

しかし今のところ、発酵乳を子牛の哺乳飼料として利用しているのは一部の農家に限られています。2005年に北海道標茶町の酪農家46戸を対象にしたアンケート調査によると、発酵乳を使用した経験のある農家は全体の5割でしたが、その内の6割はすでに発酵乳の使用を止めていました^[1]。その理由として、生乳や初乳を原料とした従来の発酵乳は発酵品質が不安定で、扱いにくいことが挙げられます。さらに、生乳や初乳は殺菌処理を行わずに発酵乳の原料にされることが多く、大腸菌群などの雑菌が増殖してしまい、非常に不衛生であることもわかっています。一方で、発酵乳の使用を続けている農家では、「子牛の下痢症が起こっても重症化しにくい」との回答がありましたが、発酵乳による下痢症の防御効果について、子牛で実験的に証明した研究はこれまでありませんでした。

発酵代用乳（3.5倍FMR）の作製

そこでまず我々は、FMRを安定的に発酵させるプロトコルを確立しました。市販の子牛用代用乳を50~55℃のお湯で3.5倍に薄めて調製し、乳酸菌を含む生菌飼料（ビオスリーエース）を添加して室温22~25℃で発酵させました（図1）。pH、乳酸菌数などを指標にして発酵状態を評価したところ、3.5倍FMRは発酵開始2日後に、pH 5.3以下・乳酸菌数 10^7 個/mL以上（乳等省令で定められた発酵乳の基準）となり発酵が完了しました（図2）。その後3.5倍FMRを室温22~25℃で保管したところ、発酵は緩やかに進みましたが、発酵開始5日後でもpH 4.5、乳酸菌数 10^7 個/mLと発酵の品質が保たれていました。また、大



図1 FMRの発酵過程

左から発酵開始2日後、1日後、発酵開始直後の3.5倍FMR

腸菌群など雑菌の混入は検出されませんでした。比較対照として7倍FMRを作製すると、発酵完了は1日後と早かったものの、その後も急激に発酵が進んでしまいました(図2)。7倍FMRは発酵開始3日後にはpH 3.8となり、酸っぱすぎて子牛への哺乳には不適でした。また7倍FMRは、発酵開始5日後には乳酸菌も死滅してしまい、乳酸菌数が大きく減少しました。また、3.5倍FMRは発酵完了後にお湯で2倍に薄める

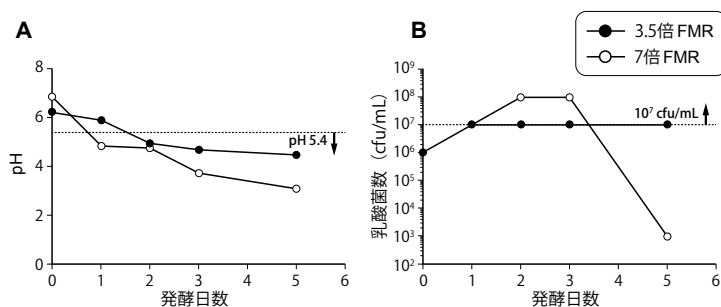


図2 FMRの発酵指標の推移
3.5倍または7倍FMRの(A) pHおよび(B) 乳酸菌数

ことで「7倍調乳」(一般的な調乳濃度)となり、哺乳の準備も簡単です。このように、3.5倍FMRは発酵品質が安定しており、雑菌の混入がなく、「高品質で安全なプロバイオティクス」であることが示されました。FMRの作成方法については、講習用ビデオをYouTubeにおいて公開していますのでぜひご覧ください(<https://youtu.be/tX873jVUtek>,「FMR 作り方」で検索)^[5]。

ロタウイルス感染による子牛下痢症モデルを用いた実験

次に、3.5倍FMRを生後0~3日齢の子牛に毎日給与し、その上でロタウイルスを経口接種して実験的に下痢症を起こして、その後の下痢の臨床症状や糞便中の水分量、哺乳量、腸炎の重症度(腸管における病変)を解析しました。FMRを給与した子牛にロタウイルスを感染させると、下痢は発症したものの、重篤な水様性下痢はほとんど認められず、症状が軽度には抑えられました。また、FMRを給与した子牛では、代用乳を給与した子牛よりも、下痢発症時に哺乳量の早期回復が観察されました。さらに、腸管の病理組織学的解析の結果、FMRを給与した子牛では、腸炎の組織病変(腸絨毛の短縮や粘膜での炎症像)は軽度に留まっていた。このように、子牛へのFMRの給与によって、ロタウイルスによる下痢の臨床症状が軽減したことが示唆されました(図3)。

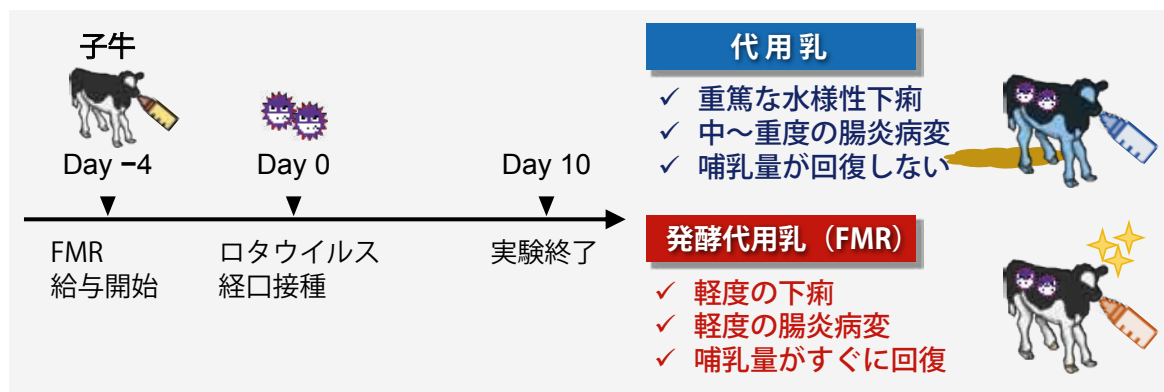


図3 ロタウイルス感染による子牛下痢症モデルにおけるFMRの効果

下痢発生農場の子牛を用いた実証試験

最後に、ロタウイルスやクリプトスポリジウムによる感染性の下痢が頻発している農場において、子牛の哺乳飼料にFMRを用い、子牛の生存率、腸炎の発生数、腸炎による治療期間や診療回数、治療費用などを調査しました。まず、FMRを給与された子牛では代用乳を給与した子牛と比べて、子牛の腸炎発生数や死亡例が減少しま

した(図4)。さらに、FMRを哺乳した子牛は腸炎(下痢)を発症しても、治療が完了するまでの期間が短くなり、腸炎に対する診療回数や総診療費も少なく抑えられました(図5)。

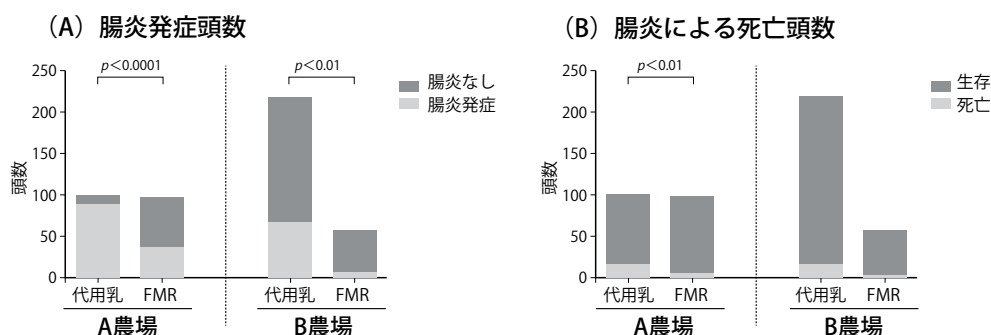


図4 FMRの給与による子牛の腸炎防御効果

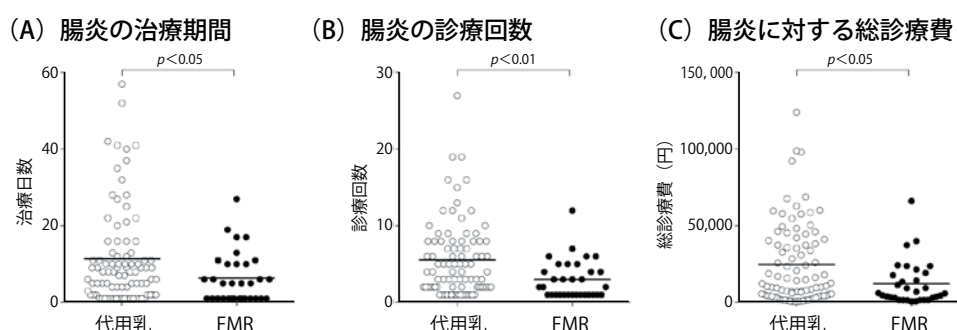


図5 A農場における腸炎発症子牛の治療成績

今後の展望

今回の研究により、子牛に対するFMRの給与は、ロタウイルス感染によって引き起こされる下痢や病変形成を抑えることで、急性腸炎の重症化を抑制することが示唆されました。臨床現場における子牛のプロバイオティクス研究はこれまでに数例報告されていますが、実験感染モデルを用いて臨床学的あるいは病理学的側面からプロバイオティクスの効能を検証した研究は過去に例がなく、その点が今回の最大の成果と言えます。さらに、実際の農場でもFMRの実証試験を実施し、子牛の下痢症に対する防御効果を実証しました。今後は今回の研究成果を基盤として、プロバイオティクスを用いた子牛の下痢症対策を推進し、健康な子牛の育成や畜産業の生産性向上に貢献したいと考えています。

【謝辞】 本研究は、文部科学省科学研究費助成事業、ノーステック財団「研究開発助成事業」、北海道大学ロバスト農林水産工学国際連携研究教育拠点「ロバスト農林水産工学研究プログラム」の支援の下で行われました。この場をお借りしてご支援に対する御礼を申し上げます。

【参考文献】

- [1] 茅先 史, 子牛における発酵哺乳飼料の利用・応用, MP アグロジャーナル, 39: 32-35, 2019
- [2] Kayasaki F, Okagawa T, Konnai S et al., Direct evidence of the preventive effect of milk replacer-based probiotic feeding in calves against severe diarrhea. *Veterinary Microbiology*, 254: 108976, 2021.
- [3] Panigrahi P, Parida S, Nanda NC et al., A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature*, 548: 407-412, 2017
- [4] 北海道農業試験場畜産部家畜第一研究室, 初乳の貯蔵と利用に関する試験, 昭和52年度北海道農業試験会議資料
- [5] 発酵代用乳(FMR)の作り方
<https://youtu.be/tX873jVUtek> (YouTube)

飼養衛生管理基準に沿った 酪農場のバイオセキュリティ強化

東京農工大学 農学研究院 獣医衛生学研究室
竹原 一明

はじめに

家畜伝染病予防法の「飼養衛生管理基準」が2020年6月30日に改正されました（以下、**新基準**）。畜産農場での衛生管理を徹底してもらうため、新基準ではかなり具体的な記載になっています。新基準を畜産農場関係者に遵守してもらうため、関連の解説やガイドブック、マニュアルが農林水産省をはじめ、さまざまな機関から出ています。筆者も公益社団法人中央畜産会の依頼で、具体的な消毒方法などについて記載した「畜産農場バイオセキュリティ強化マニュアル」を執筆しました（2021年2月）。新基準では、牛を飼養している各農場では、それぞれの現場に合わせた独自の“飼養衛生管理マニュアル”を2022年2月までに作成し、関係者一同がそれを理解して運用せねばなりません（**新基準3. 飼養衛生管理マニュアルの作成及び従事者等への周知徹底**）。そのマニュアル作成に際して、「畜産農場バイオセキュリティ強化マニュアル」（**図1**）を参照していただけると良いと思います。公社中央畜産会のホームページにPDFがアップされており（<http://jlia.lin.gr.jp/eiseis/pdf/biosecurity.pdf>）、誰でもダウンロードできます。「畜産分野の消毒ハンドブック」（2019年2月）も同様にPDFが中央畜産会のホームページからダウンロードできます（http://jlia.lin.gr.jp/eiseis/pdf/disinfect_handbook.pdf）。どちらも、竹原が書かせていただきました。質問などあれば、takehara@cc.tuat.ac.jpまで連絡いただければ、分かる範囲でお答えします。

なお、「生乳生産管理マニュアル」（令和3年改訂版）が一般社団法人中央酪農会議から出ています（2021年3月）。



図1 畜産農場バイオセキュリティ強化マニュアル（表紙）

バイオセキュリティとは

2018年9月から豚熱（CSF）が、2020年11月から高病原性鳥インフルエンザ（HPAI）が猛威を振るっています。口蹄疫（FMD）は、2010年の大発生以降、わが国では認められていませんが、アジアの国々では発生が続いています。これらの重要家畜伝染病対策はもちろんのこと、家畜伝染病（＝法定伝染病）や届出伝染病などの監視伝染病、それ以外の伝染性疾患の病原体に対しても常日頃から対応しておくことが、高品質で安定した畜産物の生産には重要です。そこで重要になってくるのが“バイオセキュリティの強化”です。

バイオセキュリティとは、農場に病気を発生させないためのマネジメント全般をさし、①新しい病原体の侵入を防ぐ、②農場内の病原微生物を少なくなるよう工夫する、③いったん侵入した場合には蔓延を防止して直

ちに清浄化させる、これら全体の防疫対策を指します。

農場（衛生管理区域）に病原体を入れないためには、物理的な障壁と化学的な障壁の2つがあります。物理的障壁とは、例えば、車両を衛生管理区域に入れない、衛生管理区域に入る際にシャワーで体を洗う、衛生管理区域専用の衣類や靴を衛生管理区域の入口で交換する、防鳥ネットを張るなどです。新基準では、「衛生管理区域」の設定とその中に入るための**専用の衣服と靴の設置**が義務付けられました「**16. 衛生管理区域専用の衣服及び靴の設置並びに使用**」。これも物理的な障壁となります。養鶏場や養豚場では、**畜舎ごとに専用の靴を設置**することまで義務付けられています。牛農場に対しては、「**24. 畜舎の入口における靴の交換又は消毒等**」となっています。ただ、子牛を飼養している牛舎では、長靴交換をした方が病原体の侵入防止などもでき、育成率で良い結果が得られています。「畜産農場バイオセキュリティ強化マニュアル」の28～29ページに具体的なデータを示していますので、参考にしてください。長靴のバイオセキュリティ強化により、農場での常在ウイルス（ロタウイルス、コロナウイルス、エンテロウイルス）の子牛での検出率が有意に低下し、2か月齢未満の子牛の死亡率も有意に低下しました。

具体的な方法を図2に示します。牛舎の入口で外用の長靴を脱ぎ、台（すのこなど）の上で新たに子牛の牛舎専用の長靴に履き替えます。ここで大事なことは、外用と中用の長靴で歩く範囲を台により完全に分けていることです。これにより**交差汚染が防止**できます。さらに、牛舎専用の中で使った長靴は、水を入れた踏み込み槽で洗い、そのあと踏み込み消毒槽に長時間漬けておくことです。消毒槽には500倍希釈した逆性石けんと最終濃度が0.17%になるように**食品添加物規格水酸化カルシウム**（平均粒子径10 μ m）が加えられています。この**混合液**は、お勧めです。低温下

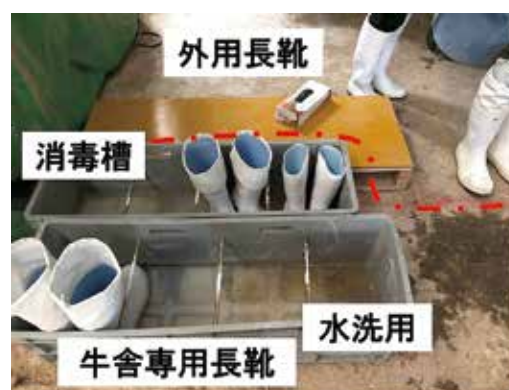


図2 長靴交換と適切な踏み込み消毒槽の利用によるバイオセキュリティ強化

でも効果を発揮し（**相乗効果**）、コロナウイルスやトロウイルスのようなエンベロープウイルスのみならず、ロタウイルスやエンテロウイルスなどのエンベロープを持たないウイルスにも効果を発揮します（広域スペクトル化）。逆性石けん単独では、低温下では殺ウイルス・殺菌効果が著しく低下しますが、アルカリ化することにより、低温下でも効果を維持・増強できます。なお、この逆性石けんでの相乗効果は消石灰の0.17%添加では十分には認められませんでした。**食品添加物規格水酸化カルシウム**は1kgあたり500円程度で畜産用に市販されています。試薬の食品添加物規格の水酸化カルシウムは500gで1500円程度と高いので、間違わないように、良く調べてから購入ください。

搾乳した生乳の処理施設においても、厳密な衛生管理が必要なことから、入口での長靴交換が推奨されます。これまで、多くの農場では、踏み込み消毒槽に5秒程度浸かっている人がほとんどではないでしょうか。このような短さでは十分な効果はありません。長靴に張り付いた病原体の不活化には、上記の混合液を用いても3分程度はかかります。その時間を待つのであれば、交換した方が早く、確実です。生乳処理室は、出荷前の生乳がバルクタンクに保管されており、内部は常に清潔を保ち、毎日の掃除・洗浄が欠かせません。病原体を持ち込まないためにも、図2に示したような長靴交換が望ましいです。

なお、畜舎ごとの衣服の交換や長靴交換をすることが難しい場合は、病原体に対する抵抗性が低い**若齢家畜を先に管理**してから親を管理するなどの配慮も大事です。化学的障壁は、どうしても衛生管理区域に入らねばならない車両や人、物を消毒剤等で消毒することです。対象とする病原体の数を、感染を引き起こさない程度まで減少させることが消毒です。

車両消毒

衛生管理区域の出入口付近に消毒設備を設置しなければなりません。消毒設備とは、消毒薬噴霧器、車両用消毒槽、車両用消毒ゲート、消石灰帯等です。これらを適切に用いて車両を消毒する必要があります。消石灰は、粉そのものでは強アルカリではなく、水に溶かして初めてアルカリになるので、消石灰帯のみを消毒設備としている場合は、水で濡らすなど注意が必要です。法律的には消石灰帯の設置があれば違反ではありませんが、実際に消石灰帯のみで消毒ができているとは思わない方が良いでしょう。なお、乗務員が区域内で降車する場合は、農場専用のフロアマットやブーツカバーの使用等により、車内における交差汚染を防止するための措置が必要です。「新基準 17. 衛生管理区域に立ち入る車両の消毒等」には詳細な記載があります。

人の消毒

専用の衣服や靴の設置のほか、手指の消毒も必要です。新基準では、「15. 衛生管理区域に入る者の手指消毒等」、「23. 畜舎に入る者の手指消毒等」が定められています。衛生管理区域や畜舎の入口付近に消毒設備を設置し、手指の消毒を行わせる必要があります。今、新型コロナウイルス対策で、アルコールがスーパーや飲食店の入口で使われており、何にでも効果があると思われがちですが、表1（畜産農場バイオセキュリティ強化マニュアルから転載）にあるように、アルコール（一番左の欄）は、エンベロープの無いウイルスには効果がありません。また、アルコールに対するアレルギー体質の人や手に傷があるとしみるなどの問題もあります。手袋を装着し、適宜、手袋の上から表1右端の混合液で消毒する方法があります。

表1 消毒薬の種類と対象となる微生物への有効性

（農林水産省消費・安全局長通知の参考資料を一部改編）

消毒薬の種類	アルコール類	アルデヒド	ピグアナイド	酸化剤				酸	アルカリ		フェノール系		逆性石けん	両性石けん	逆性石けんとアルカリ混合**				
				ハロゲン系					過酢酸	塩酸	クエン酸	水酸化Na・水酸化アンモニウム				消石灰・石灰乳	フェノール・クレゾール石けん液	オゾン剤	4級アンモニウム塩
				次亜塩素酸Na・さらし粉	過硫酸塩（ヨードホルム）	複合塩素・ジクロロイソシアヌル酸													
病原体の分類	エタノール・イソプロパノール	ホルムアルデヒド・ホルマリン・グルタルアルデヒド	グルコン酸クロルヘキシジン等	次亜塩素酸Na・さらし粉	過硫酸塩（ヨードホルム）	複合塩素・ジクロロイソシアヌル酸	過酢酸	塩酸	クエン酸	水酸化Na・水酸化アンモニウム	消石灰・石灰乳	フェノール・クレゾール石けん液	オゾン剤	4級アンモニウム塩	4級アンモニウム塩+Ca(OH) ₂ 等				
マイコプラズマ	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	◎	○	◎	◎	○	○				
グラム+菌	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	◎	○	◎	◎	○	○				
グラム-菌	◎	◎	◎	○	○	○	○	○	○	◎	○	◎	◎	○	○				
シュドモナス（緑膿菌等）	◎	◎	△	○	○	○	○	○	○	◎	○	◎	◎	△	○				
リケッチア	○	○	△	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	△	○				
ウイルス（エンベロープ有）	○	◎	△	○	○	○	○	△	○	○	○	◎	△	△	○				
クラミジア	△	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	△	△	×	○				
ウイルス（エンベロープ無）	×	○	×	○	△	○	○	—	△	△	△	×	×	×	◎				
真菌	△	○	△	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	△	△				
ウイルス（エンベロープ無：口蹄疫）	×	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	—	—	×	—				
ウイルス（エンベロープ無：サーコ、パルボ等）	×	△	×	○	△	○	○	×	△	△	△	—	—	×	◎				
抗酸菌（結核菌*）	○	○	×	○	○	○	○	—	×	×	○	○	×	×	○				
芽胞菌（芽胞）	×	△	×	△	△	—	△	○	×	○	×	×	×	×	—				
コクシジウム	×	△	×	×	×	×	×	○	×	△	○	×	○	×	—				
BSEプリオン	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—				

消毒薬へ抵抗性

弱

強

◎：有効・有用とされる ○：有効とされる △：長時間・高濃度での作用が必要又は病原体の種類によっては無効とする報告がある ×：無効・有用でない —：情報なし・保留

*：抗酸菌のうち、消毒薬耐性の強いマイコバクテリウムについては、無効又は濃度を高くする必要がある場合がある。

＋：石灰乳は、施設の壁等に吹きつけ・塗布することで凝固させ、物理的封じ込めが期待できる。

注：◎、○、△、×は、便宜的に設定。消毒薬の目的、病原体の被害の程度も考慮されており、消毒薬の間、病原体の間での効果を比較できるものではない。

本表では、ウイルスの消毒効果に慎重な立場をとっている。芽胞菌（芽胞）・BSEプリオンへの効果は必ずしも滅菌を意味しないことに留意。

**：逆性石けんと水酸化カルシウム混合での評価結果を表の右端に追加。口蹄疫ウイルスは扱っていないが、牛エンテロウイルスは不活化された◎。混合により、病原体に対するスペクトルの広域化が認められた。

注：畜産農場バイオセキュリティ強化マニュアルから転載

表1に示すように、混合液では様々な病原体に対して効果が認められています。

農場内や物品の消毒

畜産農場で清潔を保つために重要な場所（生乳処理室や作業台）や持ち込み物品（スマートフォン、ノートパソコン、デジタルカメラ）などの場合は、消毒液に浸したガーゼ、タオル、モップなどでの拭き取り作業は効果的です。拭き取るという“物理的な作用”によって、病原体はかなり減少します。これは、水拭きでも十分です。注意すべき点は、有機物に対して効果が低下するような消毒液や水を用いた場合、拭き取った側のタオル等には病原体が生きたまま付着していることです。同様に、アルコールで不活化できない病原体は、タオル等についたままです。上に述べた逆性石けんと食品添加物水酸化カルシウムの混合液の場合、比較的タオル等の中でも病原体は死滅します。ただ、パソコンやデジタルカメラなど、高価なものは水分が飛びやすい70%アルコールでの拭き取り消毒が良いでしょう。ちなみに、パスボックス等を利用した紫外線殺菌では、紫外線が照射されない裏側や内側に付着している病原体は不活化できないので、注意が必要です。紫外線照射よりも、拭き取りをお勧めします。「畜産農場バイオセキュリティ強化マニュアル」の25-27ページに拭き取り法による殺ウイルス効果の具体的なデータを示していますので、参考にしてください。

野生動物対策

新基準で重要なものとして、「11. 愛玩動物の飼育禁止」があります。猫等の愛玩動物について、衛生管理区域内への持ち込み及び衛生管理区域内での飼育をしないことと記されています。ネズミ対策として、猫を使用している農場は多いと思いますが、昨年10月からは愛玩動物の飼育は禁止されています。CSFやHPAIの感染ルートには、野生動物の関与も強く考えられています。全体に牛の農場では、豚舎や鶏舎のような窓がないウインドレスは存在せず、開放的な牛舎が多いことと思います。図3に示す“シナントロープ哺乳類”とは、人間によって改変された環境の近くに生息したり、その環境から恩恵を受けたりする野生哺乳類のことを指します。シナントロープ哺乳類の代表であるネズミやイタチなど、餌や動物の死体を求めて農場に来る野生動物は、病原体を農場内に運んでくる恐れがあります。新基準の牛農場における野生動物に関する事項は、「27. 野生動物の侵入防止のための



図3 シナントロープ哺乳類
(げっ歯類、アライグマ、イタチなど)

死体の適正な保管」、「28. 給餌設備、給水設備等への野生動物の排せつ物等の混入の防止」、「29. ねずみ及び害虫の駆除」が定められている程度で、豚における「飼養衛生管理区域への野生動物の侵入防止」（野生いのししに対する防護柵の設置）や家きんにおける「野生動物の侵入防止のためのネット等の設置、点検及び修繕」（網目の大きさが2cm以下の防鳥ネットの設置）と比べると厳密ではありません。しかし、野生動物対策も病気の発生防止には重要であるので、日常的に整理整頓・消毒、駆除を続けていく必要があります。

おわりに

畜産農場での生産性を高めるためには、病気の発生を抑えることが大事です。法定伝染病であるFMD、CSFやHPAIばかりでなく、農場に常在しがちな病原体に対しても、感染量を減らす工夫が必要です。さらに搾乳衛生では、乳房炎予防や食中毒細菌の混入を抑制する必要があります。畜産農場では、飼養衛生管理基準改正に伴い、これまでの日常的な管理に加えてバイオセキュリティの強化が求められています。本欄で示したような具体的な対応を実施し、衛生対策を強化していただければ幸いです。

『Feeding the young horse ～育成馬に必要な栄養と米国のトピックス～』 育成技術講演会 in 浦河

公益財団法人 軽種馬育成調教センター

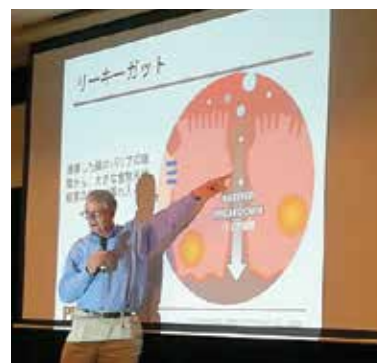
小林 光紀

はじめに

公益財団法人 軽種馬育成調教センター（以下「BTC」）では、軽種馬の育成調教技術の改善・普及のため、全国の軽種馬生産地において育成技術講演会を毎年実施しています。本号では、令和元年に浦河町においてBTC利用者振興会・JRA 日高育成牧場・BTCが共催して実施した『Feeding the young horse ～育成馬に必要な栄養と米国のトピックス～』から一部を抜粋してご紹介させていただきます。

講師紹介

講師の Dr. Stephen Duren は、米国ケンタッキー大学で馬の栄養学と運動生理学における修士号および博士号を取得しています。セントラルケンタッキーの馬専門飼料メーカー McCauley Brothers Inc. にテクニカルサービスを担う馬栄養学者として勤め、多くの牧場の栄養コンサルタントを務めていました。その後、Kentucky Equine Research の馬栄養コンサルタントの職に就き、国際的経験を積み現在は、Performance Horse Nutrition, LLC の代表として、世界各地の飼料メーカーや馬主のコンサルタントとなっています。



講演する Dr. Stephen Duren

1. 若馬に起こる栄養に関連した問題

競走に向けてトレーニング中の育成馬に発生しがちな飼料にかかわる問題にはどのようなものがあるでしょうか？最も一般的な問題としては消化不良、消化管潰瘍、すくみ、などがあります。

(ア) 消化不良

急激な飼料の変化によることが多く、例えば毎食内容の異なる飼料も馬にとっては飼料の変化であり、消化管へのストレスが大きくなります。馬には毎食同じ飼料を与えることが消化管の健康維持にとって重要です。

馬が移動するなど、急激な飼料の変化がある場合は、プロバイオティクス・プレバイオティクス等の整腸剤が消化管の健康維持の助けになると考えられています（プロバイオティクス：乳酸菌など、腸内フローラのバランスを改善することによって宿主の健康に有益に働く生きた微生物、プレバイオティクス：オリゴ糖など、大腸の特定の細菌を増殖させることなどにより、宿主に有益に働く食品成分。近年ではこれらを組み合わせたシンバイオティクスが医療現場で応用されてきている）。これらの整腸剤は、消化管内の pH を調整し、正常な細菌叢を維持するもので、最近の混合飼料に含まれるようになってきています。

(イ) 消化管潰瘍

競走馬や育成馬に発生しがちな問題として、穀物を急激に増加させることがあります。1日および1回当たり
に給与する穀物の量が多いほど、消化管内は発酵作用により酸性に傾きます。消化管が酸性に傾くことは、胃
潰瘍・結腸潰瘍が増加する原因にもなります。競走馬の胃潰瘍はとても高い頻度で発生しています。香港で行
われた研究によると、競馬に向けた調教が行われている競走馬の93%に胃潰瘍が認められました。また多量の
穀物が与えられた馬では、結腸（大腸）潰瘍の発生も多く認められました（図1）。

胃潰瘍の症状は？

胃潰瘍の症状には、再発する痙攣・食欲低下・好き嫌いが激しくなる・体重減少・慢性下痢・毛づやの悪化・攻撃的や神経質になる、パフォーマンスの低下等があります。これらの症状が認められた場合、もしかしたら胃潰瘍があるかもしれません。

胃潰瘍の原因は？

胃酸は常に連続的に分泌されています。そのため、絶食したり、食間（食事と食事の間隔）があくと胃内の酸性度が上昇します。穀物が多く粗飼料が少ない飼料も消化管内の酸性度を増し、胃潰瘍が発生する原因となります。また、馬へのストレスや消炎剤の長期使用なども原因の一つとなります。

胃潰瘍はどのような状態の時に発生する？

胃潰瘍は、胃内容が空の時に運動すると発生すると考えられています。馬が運動して空気を吸うと肺が膨らみ、対照的に胃は縮小します。この時に胃酸が胃内部に飛び散り、胃潰瘍につながります。

胃液の最大の緩衝材は何？

天然の緩衝材は唾液です。唾液量は、穀物より粗飼料の咀嚼時に多く分泌されます（図2）。穀物量が増える
と粗飼料が減り、唾液量も減ることで結果的に胃潰瘍の増加につながります。また、食間が長時間空く、絶食、
粗飼料が不足することは潰瘍がより多く発生する要因となります。

治療や予防方法は？

治療は胃酸の産生を抑制するオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）が一般的に用いられますが、治療費
用は高価になります。では、飼料管理の面から工夫できることはないでしょうか？まず、どのような乾草を与
えたら胃潰瘍対策として最適なのかを考えてみました。その結果、運動前（30～90分前までに）に与える乾草
を工夫することで、潰瘍治療につながるほどの効果があることが分かりました。具体的には、アルファルファ
（ルーサン）を運動前に少量（1～2kg）食べさせることで、これらに含まれるカルシウムとタンパク質の作用
により胃潰瘍の予防につながります（図3）。さらに、管理面での工夫もあります。穀物は少量ずつ何回にも分

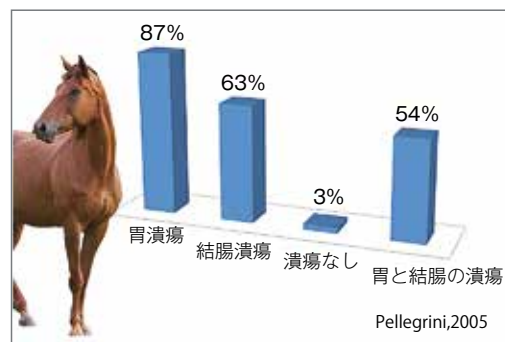


図1 競走馬の胃潰瘍発生率 Pellegrini, 2005

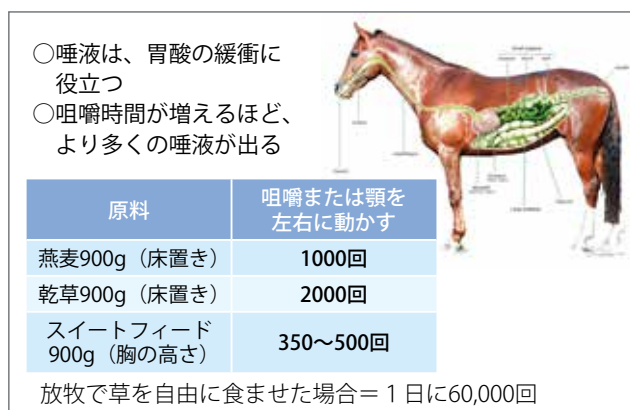


図2 唾液は胃酸の緩衝剤

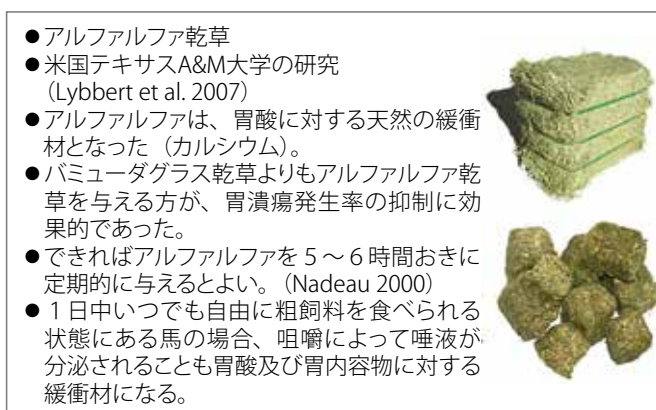


図3 消化管潰瘍の予防対策

け、例えば飼い葉を1日4回にします。また、運動前にはごく少量のアルファルファを食べさせることで予防対策が行えます。私が競走馬用の飼料を設計する際には、なるべく穀物を減らし、その分のカロリーを油または繊維質のカロリー源としてビートパルプを多く使用しています。

(ウ) 食欲不振

食欲不振は若い競走馬で一般的に認められる症状です。原因としては、飼料への嗜好性、飼料の頻繁な変更、毎食飼料の種類が異なる、飼料やサプリの種類が多い、調教強度が強すぎるなどがあります。私は離乳後や1歳から将来競走馬となった時に与えるであろう飼料と同じものを与えることを勧めています。食欲不振の対応策は、シンプルな給餌計画にすることです。馬にあれこれと選択肢を与えないこと、毎日飼料を変えることも良くありません。飼料の種類やサプリメントは最小限にし、毎食同じ飼料の組合せにします。また、休養中も同じ飼料を与えることが重要です。つまり、競馬場から帰ってきて、休養中であっても競馬場と全く違う給餌計画にするのではなく、継続性のある飼料を使うことをお勧めします (図4)。

(エ) タイイングアップ・スクミ・再発性労作性横紋筋融解症

若い競走馬によく見られる問題にスクミがあります。スクミの症状には、歩様が硬い、筋肉のけいれん、疼痛、横臥、動きたがらない、発汗、呼吸数の増加などがあります。スクミになると筋細胞膜の損傷が起こり、本来筋肉細胞中にあるべきはずのCK・AST・LDHといった酵素が血清中に漏出してきます。これらを検査することで診断します。スクミは症状の発生頻度により、大きく2種類に分類されます。1つは散発性のもので、1回限りでその後は繰り返さないタイプのものです。もう一つが慢性的なスクミです。これは、継続的にスクミを繰り返すタイプです。競走馬や育成馬に繰り返し発生するスクミは、再発性労作性横紋筋融解症と呼ばれており、若い神経質な馬、牡より牝に多く発生します。

再発性労作性横紋筋融解症は、馬のフィットネスが向上するにしたがって発生頻度が高くなります。発生の引き金となるものは興奮やストレスです。これらの馬は、筋肉の代謝は正常ですが、筋肉に欠陥があります。具体的には、筋肉収縮にかかわる筋細胞中カルシウムの調整機能の異常です。この性質は、飼料内に含まれるカルシウム濃度に関係するものではなく、繁殖牝馬や種馬から遺伝するものです。

では、スクミが発生する馬の飼養管理はどのようにすべきでしょうか？まず、不必要に興奮が高まらないように、与えるデンプンすなわち穀物の量を制限することです。デンプンを制限しながら必要なカロリーを与えるために、高脂肪・高繊維な飼料を与えます。高脂肪な飼料には油、高繊維な飼料にはビートパルプが多く使われます。スクミを発症した馬は毎日運動を行うこと、そしてスクミの予防にはウォーミングアップ・クーリングダウンを十分に行うことが重要です (図5)。

- シンプルな給餌計画にする
- 餌の選択肢を減らす
- サプリメントは最小限にする
- 毎食、全く同じ原料の組み合わせにする
- 休養中も同じ原料の組み合わせ



図4 食欲不振の馬の飼養管理

- デンプンを制限
- 穀物を減らす
- 高脂肪
- 高繊維
- ビートパルプ
- 毎日運動
- 日本では問題
- ウォームアップとクールダウン



図5 スクミの馬の飼養管理

2. 米国のトピックス ストレスと消化器疾患

馬が様々な環境でストレスを感じると、脳からの指令でコルチゾールが産生されます。つまり、ストレスがかかることで馬の体内で分泌されるホルモンの構成が変わります。馬の消化器に影響を与えるストレスも数種類確認されています。若い育成馬にとっては運動そのものがストレスとなり、コルチゾールの分泌につながります。また、暑い環境下で運動することや脱水、病気、輸送など様々なストレスが消化管に影響を与えることも分かってきています。競走馬の胃潰瘍発生率を見ると、競走馬には多くのストレスがかかっていることが分かります。このようなストレスにより生じる消化管の不具合のことを示す言葉として、最近「リーキーガット（Leaky gut）」が使われています。

リーキーは漏れると言う意味で、日本語では「腸管壁浸漏症」と訳されます。この症状は、ヒトのスポーツマンや他の家畜でも発生しています。リーキーガットの兆候を示す症状は、潰瘍の発生、毛づやの悪化、アレルギー症状、行動の異常、慢性下痢など様々で、昨今はこれらがリーキーガットに関係していると考えられるようになってきています。

腸壁を構成する腸細胞は、タイトジャンクションという結合タンパク質で隣の細胞とつながっており、一部の消化された物質はタイトジャンクションを通過して体内に取り込まれています。ところがストレスがかかった状態になると、タイトジャンクションが破壊され、細胞と細胞の間に隙間があいてしまいます。そうすると、消化管内のあらゆる成分が血液中に流入してしまうことになります。本来、血液内に取り込まれることのない、細菌・ウイルス・毒素・食物片等が血液内に漏れ出すことで様々な症状が発生すると考えられているのがリーキーガットです（図6）。

このような状態になった消化管にどのような対策がとれるのかという研究が行われてきました。栄養管理上の対策として、消化管の上皮細胞治癒を促進させる重要な成分として亜鉛が、また、上皮細胞を修復させるためのエネルギー源として酪酸が注目されています。

酪酸は腸上皮の発達を促すことで腸の健康向上をもたらします。この亜鉛と酪酸をカプセル化し、馬にあらかじめ与えておくことにより、リーキーガットの治療や予防に役立てる試みが行われています。香港・アメリカ・ニュージーランド・オーストラリアでは、競走馬の飼料添加物としてこれらの成分を配合することが広まっています。

※本講演会は BTC 利用者振興会・JRA 日高育成牧場・BTC の共催、EBM トレーディングジャパン（株）の協力により行われたもので、（公財）軽種馬育成調教センター（BTC）のご了解を得て、BTC ニュース 2020（1）NO.118 から転載したものです。

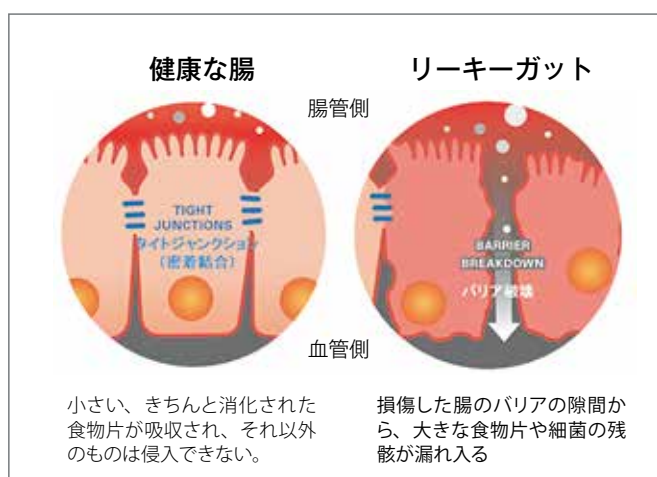


図6 リーキーガット

地域外からのPRRS株拡大を食い止めた着地検査 ～口蹄疫被害から新生した地域の取り組み～

NOSAI宮崎 生産獣医療センター

遠矢 良平・吉原 啓介・嶋田 誠司・辻 厚史

はじめに

2010年4月、宮崎県では口蹄疫が発生し、爆心地であった西都・児湯地域の牛・豚は姿を消しました。地域の農場が再開する中、養豚生産者が中心となり、西都・児湯地域「新生」養豚プロジェクト協議会が発足、当時、清浄化直前だったオーエスキー病と、養豚産業に大きな被害を出しているPRRS（豚繁殖・呼吸障害症候群）のない疾病フリー地域を目指すことになりました。生産者、管理獣医師、家畜保健衛生所、市町の自衛防、畜産協会の協力のもと、いくつかの事業を活用しながら、今年で11年目を迎えます。今回、この地域で2019年12月に起こった事例を通して、農場および養豚関係者が、今後どのようにウイルスの脅威から、農場や地域を守っていったらよいのかを考え直す機会がありましたので、報告します。

西都・児湯地域新生養豚プロジェクト協議会

本協議会は、生産者で構成され、サポートとして獣医部会が存在します。この地域のルールとしては、地域外からの導入豚には導入元からの陰性証明書がつけられ、導入毎に着地検査と、年2回の頻度で、農場内の定期モニタリングを実施しています（図1）。これまでに3回、地域内で大規模なPRRS陽転事例がありました。陽転疑いが判明すると、自衛防から周囲の生産者に連絡が行われ、半径3km以内の農場では、採材を実施し、陰性確認を行います。6、7年前のPED（豚流行性下痢）流行の際も、これに準じて、迅速な対応ができ、地域での拡大を最小限にとどめることができました。この地域の生産者は、豚舎のピット下まで確実にウイルスを叩く（図2）等、ウイルス排除に対して徹底している方が多いことも特徴的です。PEDの被害を受けたものの、

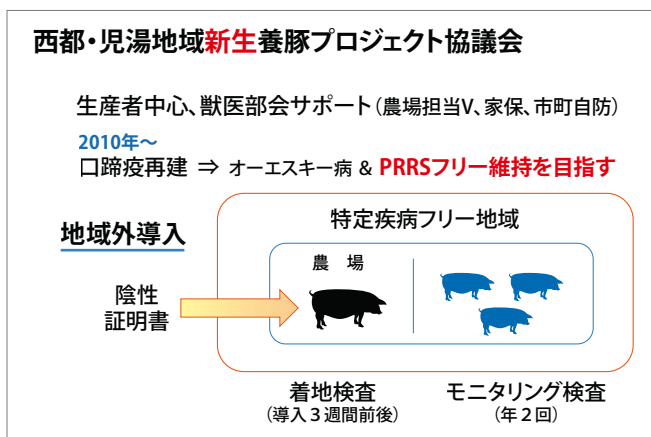


図1 西都・児湯地域新生養豚プロジェクト協議会の導入豚ルール



図2 ウイルスを排除する時はピット下まで徹底的に

陰性化を達成した農場も多く存在します。

獣医師会では、PRRSの株情報を積み上げており、今のところ、陽性農場の株は地域内で動いているもののみです。11年間で地域内のPRRS陽性農場の割合は上がりましたが、この養豚密集地帯で、陽性陰性の混在を保っているということが、この協議会の成果ではないかと感じています。

地域外からの PRRS 株の侵入事例

2019年12月に、私が担当している母豚規模300頭の一貫経営農場で、導入した繁殖候補豚の着地検査の結果、PRRS陽性が確認されました。疑いの段階で連絡が入りましたが、速やかに農場に連絡を入れ、隔離豚舎からの拡散を防ぐ対策をお願いしました。具体的には、隔離豚舎の担当者の固定と、直前に迫っていた繁殖豚舎への候補豚の繰り入れ中止です（図3）。導入豚専用の隔離豚舎での陽性だったため、陽性確定の当日、農場内の陰性確認を行うことになりました。感染状況が分からない段階で、採血という行為により、農場内拡散をしてしまうリスクを避けるため、採血順番を農場と協議しました（図4）。結果として、隔離豚舎以外の陰性が確認され、農場主は隔離豚舎にいた39頭の出荷を決定しました。その出荷の際には、自衛防から散水車が出動し、出荷トラックの後は路面消毒しましたが、地域の不安に配慮していただき、有り難かったです。その後、堆肥や隔離豚舎の消毒後の環境拭き取り検査を含む、計3回の検査を実施し、2020年1月中に農場内の陰性が確認されました。同時進行で、周辺8農場（計20,000頭飼養）では各担当獣医師により採血が行われ、1月初旬には、この地区の陰性が確認されました。年末年始のドタバタ騒ぎでしたが、地域の養豚関係者の迅速な対応により、地域外株の侵入をこの農場の隔離豚舎まで食い止めた事例でした。

侵入経路の検証

従来、侵入経路の検証は中々難しいものです。しかし、この地域では、長年の取り組みから地域株の把握ができており、病原体を持ち込む可能性が高い「豚、ヒト、モノ」の流通については、農場も関係者も細心の注意をはらっています。とはいえ、まずは自分たちを疑うところから始めました。洗いざらいチェックしてみましたが、シャワーイン・アウト、飼料トラックの消毒ゲート、出荷豚舎整備、訪問記録…疑わしいヒト、モノは存在しませんでした。むしろ訪問者の中で、もしもがあるとすれば、最も可能性が高いのは、私自身でした。口蹄疫の直後から自身のバイオセキュリティについては、自宅から診療所まで、診療所から農場まで、そして農場内と、衣服・履物を3段階に分けており、農場に持ち込むもの、持ち出すものは最小限、診療車内外の消



家保から電話 (12月17日17時)

導入した繁殖候補豚の着地検査 (12月10日採血)

2 検体/12 検体 PRRS ELISA陽性…

これから追加検査とのこと

【初動】速やかに農場に連絡
「繁殖豚群を守る」

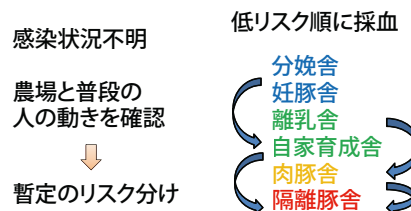
- 隔離豚舎の担当者固定
- 繁殖豚舎への繰入STOP



※隔離豚舎：導入豚の検査目的、少なくとも1か月

図3 陽性判明時の初動対応

農場内の陰性確認検査を実施 (with 家保3名)



隔離豚舎のみ陽性 ⇒ 繁殖候補豚39頭の出荷決定

図4 獣医師が病原体を拡散しないよう配慮

毒の徹底を習慣づけていたため、こういうまさかの時にも焦らずに済みました。

最終的に、導入元の SPF 種豚場から今回の豚たちが出荷された時期に、PRRS が陽転しており、株の相同性が非常に高いことが判明しました。もちろん今回の豚には、陰性証明書がついていました。しかし、陰性証明のための採血日は、種豚場から出荷する 8 日前であり、種豚場が物理的に証明できない「空白期間」があることが明らかになりました（図 5）。当たり前といえば、当たり前ですが、感覚的に陰性証明書を過信していたなと気づかされましたし、着地検査の重要性を再認識しました。種豚場が取り組んでいる定期モニタリングや陰性証明を無駄にしないためにも、受け入れ側の農場もしっかりチェックしていく必要があると考えられました。

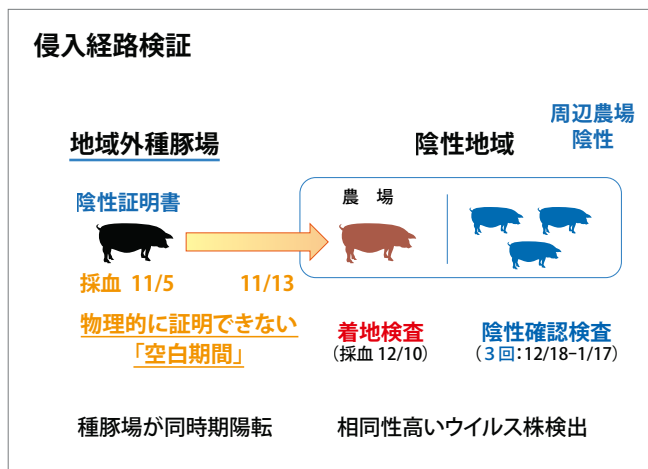


図5 受け入れ農場も空白期間に対応した対策が必要

より効果的な着地検査

導入豚の着地検査は、導入日から3週前後で実施されています。これは、オーエスキー病のルールに準じています。しかし、PRRS だけであれば、今回の事例から明らかになった導入元の「空白期間」を想定し、導入後早期（1から2週）で実施するのも1つの方法ではないかと考えられました。採血はひと手間かかる作業ですが、ロープを用いた口腔液からの採材という簡易な方法もあるので、対策をとりたいウイルスによって、より効果的な着地検査の実施を考えていく必要があります。

これからのウイルスとの戦い

今回の事例のように、ウイルスは針の穴をついて、農場に侵入してきます。しかし、農場や地域が、その脅威に対し、どれだけ備えているかによって、さらなる拡大を防ぐことも可能です。飼養衛生管理マニュアルを農場と一緒に作ってみると、こんな穴が！ということもあります。農場の中で、自分がウイルスだったら、どんな経路で豚の鼻や口まで到達するかを考えてみると思わぬ発見があるかもしれません。アフリカ豚熱など、世界の養豚産業でウイルスが脅威となっています。個々の農場でできる侵入防止策によって、最大限の防波堤を築き、その外側に、地域防疫のような地域の防波堤、さらにデンマークの SPF レベルで一般農場を色分けするような養豚業界全体の防波堤が必要な時が来ているのかもしれません。今後も地域の一員として、できる限り、地域防疫に協力していきたいと思っています。

参考文献

- 西元俊文、2012、口蹄疫被災地域の再生復興の取組～特定疾病のない養豚地域の構築～、豚病会報、59：34-38.
- 志賀明、2012、口蹄疫発生後の養豚再生に向けた取り組みと復興の状況、豚病会報、59：39-43.
- 山根 逸郎、2010、日本の豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）による経済的被害の現状、日獣会誌、63（6）：413-416.
- Holtkamp, D. J., Kliebenstein, J. B., Neumann, E. J., et al. 2013. Assessment of the economic impact of porcine reproductive and respiratory syndrome virus on United States pork producers. J Swine Health Prod. 21(2): 72-84.

- 水上佳大、2013、PRRS 清浄化に向けた地域ネットワーク構築、豚病会報、61 : 11-13.
- 村山修吾、福留静、2019、新潟県における豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）のコントロールと清浄化に向けた有効なモニタリング方法の実践とその効果、豚病会報、73 : 1-6.
- Apisit Kittawornrata, John Pricketta, Wayne Chittick, et al. 2010. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) in serum and oral fluid samples from individual boars: Will oral fluid replace serum for PRRSV surveillance? Virus Research. 154 (1-2) : 170-176.
- 会田恒彦、馬上斉、村山和範ら、2014、口腔液を用いた豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス抗体及び遺伝子の検出、日獣会誌、67 (5) : 323-327.
- Nick De Regge, Brigitte Cay. 2016. Comparison of PRRSV Nucleic Acid and Antibody Detection in Pen-Based Oral Fluid and Individual Serum Samples in Three Different Age Categories of Post-Weaning Pigs from Endemically Infected Farms. PLoS ONE 11 (11) : e0166300.

鳥類組織の免疫染色

人と鳥の健康研究所

川崎 武志

免疫染色（免疫組織化学）は、生物組織に分布する抗原に対して特異抗体を反応させた後、発色させて視覚化する（病理）組織学的技術です。酵素標識した一次抗体を用いる直接法と酵素標識のない一次抗体を抗原と反応させた後に酵素標識した二次抗体を反応させる間接法があり、病理検査では、酵素標識抗体を汎用することができる利便性から間接法が一般によく用いられます。鳥類組織に分布する抗原を探索する際に行われる免疫染色では、市販されている抗体の大半が哺乳動物あるいはその関連抗原に対するものであるため、使用できる抗体を見つけることが容易ではない点が悩みの一つではあります。また、鳥類組織に限ったことではなく哺乳動物組織にも共通することですが、ホルマリン固定組織の場合、免疫染色をする際にあらかじめ抗原の賦活化処理を必要とする場合が少なくありません。ただし、使用する一次抗体の種類によっては賦活化処理によってかえって抗原抗体反応が低下してしまう場合があることにも注意する必要があります。

ここで鶏のホルマリン固定組織を用いて免疫染色を実施する場合に抗原賦活化条件の違いが免疫染色の結果に及ぼす影響を比較した例を紹介したいと思います。

【特異抗体（一次抗体）】

keratin/cytokeratin (rabbit anti-keratin/cytokeratin polyclonal antibody, Nichirei bioscience, Tokyo)
desmin (monoclonal mouse antibody to human desmin clone D33, ScyTek, Utah, USA)
vimentin (Mab to vimentin clone VIM 3B4 mouse monoclonal, Progen biotechnic, Heidelberg, Germany)
smooth muscle actin (rabbit anti-human actin-smooth muscle polyclonal antibody, Spring bioscience, CA, USA) ; 10μl/ml PBS
actin (polyclonal rabbit anti-actin, Zymed laboratories, CA, USA) ; 10μl/ml PBS

【二次抗体・発色基質】

ヒストファイン MAX-PO (MULTI), ニチレイバイオサイエンス, 東京.
ヒストファイン AEC 基質キット, ニチレイバイオサイエンス, 東京.

【賦活化条件】

圧力鍋法：パール No.H-5141 2.5L + ホットプレート 東芝 MR-20DE（加圧後弱火 10 分）
トリプシン処理法：0.1% トリプシン 37℃ 30 分

比較に供した標本は、ホルマリン固定された鶏の小腸組織切片をシランコーティングスライドに貼り付けたものです。keratin/cytokeratin、desmin、vimentin を一次抗体とした場合、トリプシン処理でそれぞれの特異抗原分布領域の発色が悪く、圧力鍋法で処理したところ、良好な発色を得ることができました（図1）。一方、smooth muscle actin と actin を一次抗体とした場合、賦活化無処理とトリプシン処理で特異抗原分布領域に良好な発色が得られたのに対して、圧力鍋法で処理すると、著明に発色が弱くなることがわかりました（図2）。

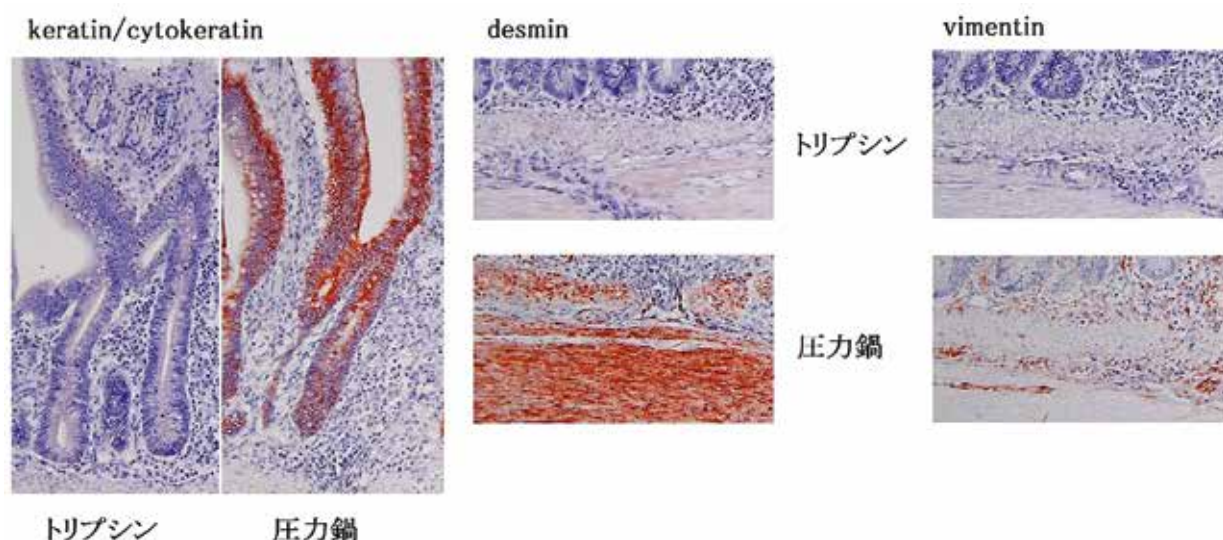


図1 圧力鍋法が最適であった一次抗体。

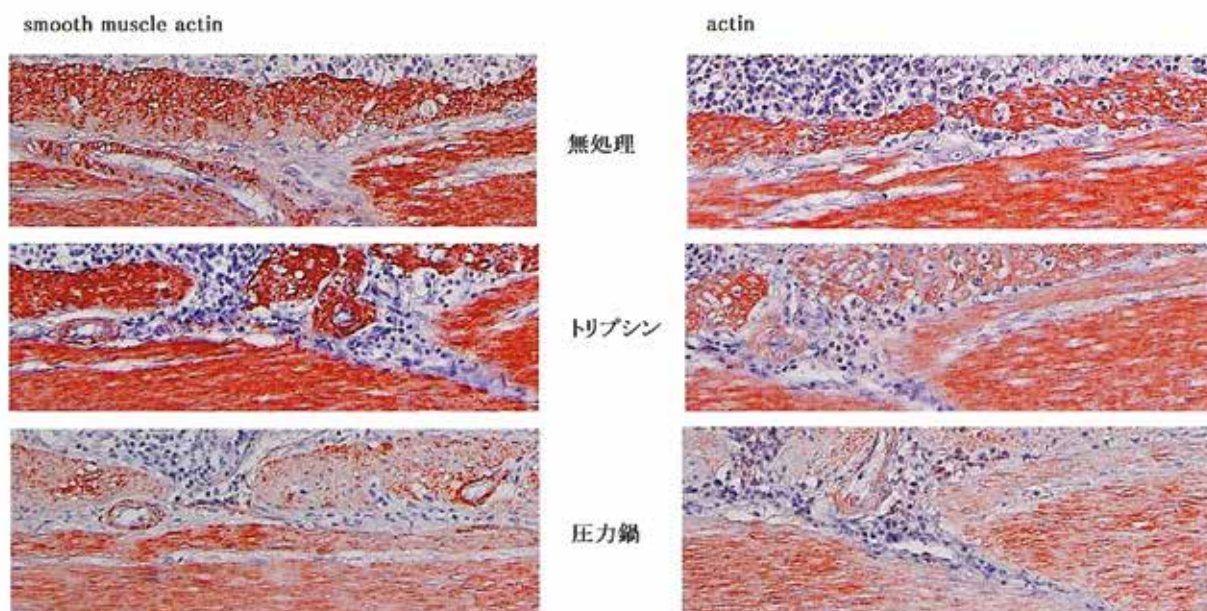


図2 圧力鍋法を適用できない一次抗体。

トリプシン処理法や圧力鍋法は、免疫染色における抗原賦活化法としてよく行われますが、今回示したように、検出対象となる抗原と賦活化方法の組み合わせによってはうまく賦活化できないことがあります。また、smooth muscle actin や actin のように圧力鍋法で賦活化処理を行うとむしろ反応が悪くなる現象がみられることもあります。トリプシンについては、PBS で 0.1% 希釈したものを用いましたが、0.25% 希釈だともう少し結果が異なっていたかもしれません。ただし、0.25% トリプシンは組織の消化力も強いので、標本や部位によっては組織全体が消化されて標本が剥がれやすくなったり、細胞や組織の輪郭が崩れて観察しにくくなったりすることがあるので作用させる温度と時間をより厳密に管理する必要があります。圧力鍋法は、スライドガラスに貼り付けた組織切片を pH7.2 の PBS を満たした深型ステンレスバットに組織全体が浸るように入れて、精製水をステンレスバットの深さの半分程度の深さに満たした圧力鍋中で加熱加圧します。加熱は内圧を維持したままできるだけ沸騰音がわずかに聞こえる程度に火力を調整すると剥がれや賦活化ムラのない仕上がりになります。

いずれにしても、免疫染色では、一次抗体を入手した際、あらかじめ最適な抗原賦活化条件を検討しておくことをお勧めしたいと思います。一次抗体をせっかく購入したのに使えないという話はよく聞く話ですが、抗原賦活化方法を工夫するとうまくいくことがあります。哺乳動物の組織で免疫染色を実施する場合は、比較的参考になる技術情報を得やすいですが、鶏やその他鳥類では免疫染色についての情報が少ないので共有化を進めていきたいところではあります。

つぎに、意外と使える 2 段階間接法について紹介したいと思います。一般的に間接法というのは、検出したい抗原に対して特異的な一次抗体を反応させ、一次抗体を抗原として特異的に反応する二次抗体（酵素標識）を反応させ、基質で発色させるものです。しかし、手元にある抗体が鶏由来であったりすると、ニワトリ抗体に特異的に結合する市販の酵素標識抗体が入手できず、免疫染色に応用できないと残念な気持ちになります。そのような場合、抗ニワトリ IgG (IgY) ヤギ抗体などを常備しておくことで免疫染色をすることができます。

2 段階間接法の例として、一次抗体：抗鶏痘ニワトリ血清（SPF 鶏に鶏痘ワクチンを接種して作成したもの）、二次抗体：抗ニワトリ IgG ヤギ血清（Goat anti-chicken IgG-heavy and light chain, Bethyl, TX, USA）、三次抗体：ヒストファイン MAX-PO (G)（ニチレイバイオサイエンス、東京）、発色基質：ヒストファイン AEC 基質キット（ニチレイバイオサイエンス、東京）を使用して鶏痘病変とカラス痘病変を染色した結果を図 3 に示します。鶏痘とカラス痘のいずれにおいても過形成した発痘病変皮膚の有棘細胞に形成された無数の細胞質封入体（ポリンゲル小体）がきれいに染め出されています。

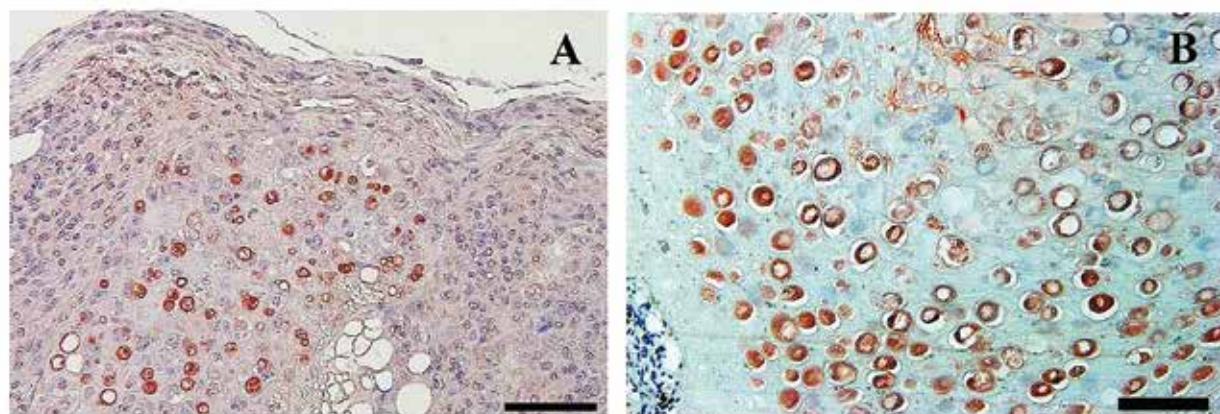


図3 2段階間接法による鶏痘(A)とカラス痘(B)の発痘病変の免疫染色。
いずれも細胞質封入体（ポリンゲル小体）が陽性に染まる。

最後に鳥類の病理組織検査の際に割とよく遭遇する抗酸菌の免疫染色について触れておこうと思います。抗酸菌は、チール・ネルゼン染色で検出することができますが、市販の抗 *Mycobacterium bovis* 抗体を用いた免疫染色が視覚的にはより観察しやすいかもしれません。図4はセキセイインコの抗酸菌感染例です。HE染色で肺、十二指腸ともに淡明な細胞質を有する風船状のマクロファージが集簇しているのが認められます。肺のマクロファージ結節にはしばしば不溶性の炭粉沈着があり、チール・ネルゼン染色だと菌体を確認しにくいことが少なくありません。また、消化管に菌体が散在しているような場合にも、チール・ネルゼン染色で菌体を見つけたすのは、しばしば骨が折れる作業になることがあります。こうした場合、免疫染色をすると、明瞭に菌体抗原の分布を確認することができます。

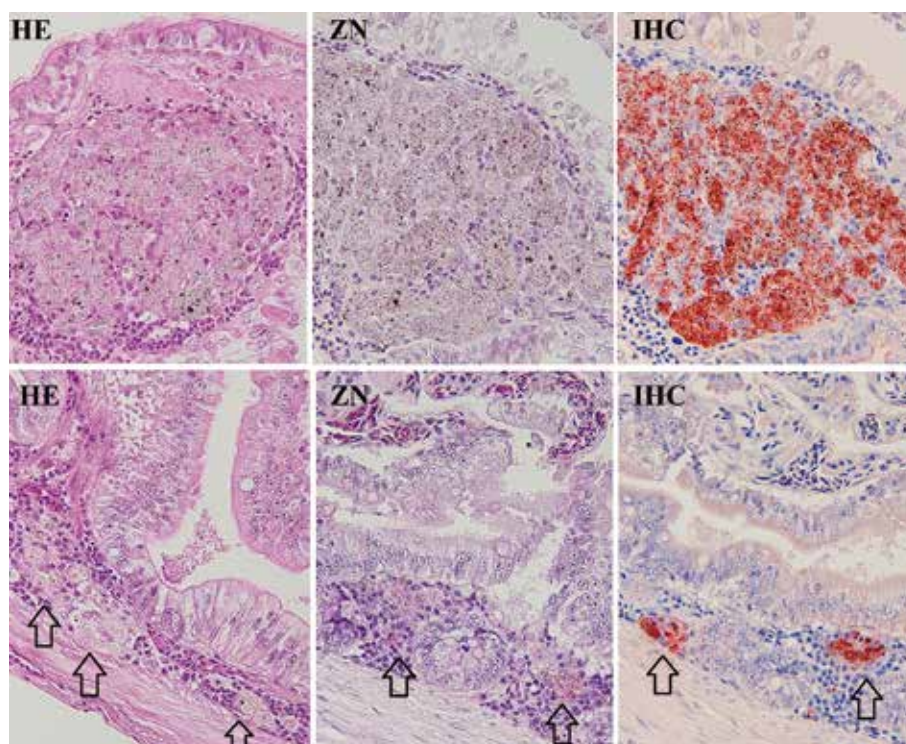


図4 抗酸菌感染症の例（セキセイインコ）。上段は肺、下段は十二指腸。
HE；ヘマトキシリン・エオジン染色、ZN；チール・ネルゼン染色、
IHC；抗*Mycobacterium bovis*抗体を用いた免疫染色。

免疫染色をおこなう際に共通することではありますが、病変組織に局限して発現する抗原を検出する際には、できるだけ病変組織と正常組織の境界領域を切り出して同一組織切片上に病変部位と正常部位（陰性対照領域）が含まれるようにすると、免疫染色では陰性対照と陽性部位を一つのプレパラート上で確認することができます。また、境界領域が大きく必要な領域が1つの切り出し片に収まらないときは、病変部、境界部、正常部と切り出して3つの切り出し片をまとめて包埋しておいてもよいでしょう。また、正常組織が含まれていない病変組織切片では、同一の正常組織切片を対照標本として必要に応じて準備しておくことをお勧めします。

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

ニューカッスル病 (ND)

▶▶ 病気の概要

パラミクソウイルス群のニューカッスル病ウイルスが原因であり、NDの症状は、その病勢によってアジア型（急性型）およびアメリカ型（慢性型）の大きく二つに分けられます。アジア型（急性型）は日齢、鶏種を問わず感染し、1～2日の内に90%以上が死亡することもあります。その様子をたとえて、「一夜明けて見ると床面が白いじゅうたんを敷き詰めたような」と表現したようです。実際には区別のつかないものから、ほとんど症状を発現しない例もあります。本病は、致死率が非常に高い株があるため法定伝染病に指定されており、発生が疑われた場合には所轄の家畜保健衛生所に通報し、届け出を行いその指示に従わなければなりません。

▶▶ 発生の歴史

我が国での発生は、1930年から1946年にかけて強毒型が、1951年から1964年には中等毒が、1965年からは強毒株と中等毒による流行が認められています。1967年には約200万羽が感染しましたが、この年に生ウイルスワクチンが開発されその後、普及とともに減少に転じています。近年の我が国では大規模な流行はなく、ワクチン接種鶏、非接種鶏、一部の愛玩鳥、鳩などに散発的に発生が確認されています。最近での発生は認められていません。2020年から2021年にかけて、高病原性鳥インフルエンザ（HPAI）の大発生もあり、そのことに注目が集中し、NDの存在が薄れかけていますが、最も恐るべき重要な疾病であり、HPAI同様関心を持っていただきたいと思います。

▶▶ 症状および解剖所見

アメリカ型の場合、症状は若干軽く、慢性経過をとるものが多いです。快方に向かう時期に翼、頸部に神経症状を伴い後遺症として残ることがあります。アジア型の場合、強毒株といえども日齢、免疫状態により症状、病変は様々ですが、多くの場合症状をあまり示さず、沈うつになり（写真1）急死します。鮮緑色下痢便を伴い（写真2）、全身に（気管、喉頭、腺胃粘膜、卵胞など）点状出血が認められます。脾臓に白斑を伴った脾腫がみられることが多いです（写真3）。最も特徴的な病変は、消化管に首座し、盲腸扁桃などリンパ組織が集中する決まった場所の粘膜面に出血性潰瘍を認めます（写真4-1～2）。

▶▶ 予防およびワクチン

採卵鶏の場合、幼雛期・大雛期に生ワクチンを数回接種し基礎免疫を付与し、その後、不活化オイルワクチンを接種してブースター効果を期待します。多くの場合これで終生免疫となり、アウト時まで高い抗体価が持続します。肉用鶏の場合、通常生ワクチンの飲水投与を2～3回行います。生ワクチンの飲水投与は省力的な方法ですが、溶解水の質と量、断水の時間などの他、配管内のバイオフィルムの有無など注意すべきポイントが多く存在します。防御効果を示すだけの抗体価が得られない場合も多く、定期的に抗体が確実に上昇していることを確認することが望めます。生ワクチンの場合、接種後副反応が出現することがあり注意が必要です。

ワクチン接種により有効な防御効果が期待できますが、幼雛期の生ワクチン接種においては、移行抗体などに影響されるため抗体価の谷間ができ、この時期に感染しますと発症の可能性があります。この時期には隔離飼育することしかありません。HPAIと同様、基本的な飼養衛生管理基準の遵守が欠かせません。



写真1：肉用鶏の感染例（沈うつ）



写真2：感染鶏の鮮緑色下痢便



写真3：白斑を伴う脾腫



写真4-1：感染鶏における小腸の出血性潰瘍（漿膜面から確認）



写真4-2：同様に十二指腸粘膜面の出血性潰瘍（十二指腸の切開写真）

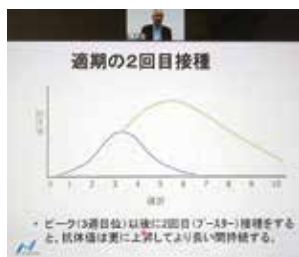
“健康な豚を育てるため”の近道はない

～日々の地味な仕事を確実にやり、豚を見て何をすべきか気づくことが大切～

4月27日、日生研(株)がWeb開催した養豚セミナー第2回を視聴しました。本セミナーは「健康な豚を育てる」をテーマとしてシリーズ企画され、2月10日に開催された第1回は「餌・水・疾病対策」を、第2回目は「換気・消毒・ワクチン」をテーマに開催され、1回目は169名、2回目は125名が視聴しました。



講演する高橋吉男先生



講師は各回とも同社の企画学術部顧問・高橋吉男先生が担当し、主に養豚業に携わる方々を対象に、45分とコンパクトでしたが、それだけに簡潔に濃縮され、とてもわかりやすい内容でした。高橋先生は昭和44年に帯広畜産大学卒業で、5年ほど帯広市のNOSAIに勤務した後、(株)シムコで25年間SPF豚の普及に従事した経験もあることから、現場に裏打ちされた実践的な内容を語りかけるように解説されました。



「換気」には自然換気、陰圧換気、陽圧換気、局所換気があり、陽圧換気は入気量に応じて入気速度を調節することが難しいことや、世界トップクラスの陰圧ウインドレス豚舎の換気例を紹介。感染症対策の基本となる「消毒」については、「洗浄に勝る消毒なし」と明言。「ワクチン」については基礎免疫と追加免疫（ブースター効果）を解説した上で、注射針は皮膚表面に垂直に刺入することの必要性等を示しました。

先生が強調されたことは、豚の住まいは“寝室”兼“食堂”兼“居間”兼“トイレ”であり、“健康な豚を育てるため”の近道はないこと、それだけに日々の地味な仕事を確実にやり、豚を見て何をすべきか気づくことが何よりも大切であるということでした。養豚産業は大規模化やIT技術の進歩に伴う高度化が進展していますが、どんな時代でも基本事項の励行が求められていることを再確認できたセミナーでした。

PCV2等のウイルスによる豚の繁殖障害を研鑽

～国内外のエキスパートが最新知見を講演～

6月8日、ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン(株)がWeb開催した養豚セミナーを視聴しました。同セミナーは豚用ワクチン市場で30%以上のシェアを誇る同社が、本年3月から繁殖用雌豚の繁殖成績改善にも適応拡大されたインゲルバック®サーコフレックスの発売を記念し企画したもの。国内外のエキスパート2名がPCV2等による豚の繁殖障害について最新の知見を交えて講演し、278名が視聴しました。

最初にウイーン獣医科大学教授のAndrea Ladinig先生が「PCV2をはじめとするウイルス性病原体による繁殖障害」と題し、エクシュタイン・スワイン・サービスの宮下マリ先生の通訳のもと、講演しました。世界的に豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）や豚サーコウイルス2型（PCV2）による離乳後事故率や母豚の繁殖障害の増加が大きな問題になっていること、特に繁殖障害の原因を探るため流産材料を調べても多くの病原体が検出されず原因不明とされていることを紹介。また多くの病態を示すPCV2は、PRRSと比べて繁殖障害の診断は難しく見逃されているものが多いことを示唆。PCV2陽性の精液を用いるとミイラ化胎児（黒子）や、母豚の繁殖障害を惹起する場合もあるとし、PCV2ワクチン投与で黒子が減少した事例を紹介。

次いで、エス・エム・シー(株)の小池郁子先生が「検査から見たPCV2と繁殖障害」と題して豊富な検査データに基づき講演。国内でも2012年以降PCV2が急増し、流産胎児から大量のPCV2が検出されたり、CSF対策で消毒薬を逆性石鹼に変更したこと等からPCV2量が増加した事例を紹介。農場PCV2量の増加や豚サーコウイルス関連疾病（PCVAD）が散発する場合はワクチン投与を考慮すべきと提言しました。



帯広支店の巻

「なつぞら」の舞台、北海道・十勝

～“とがち晴れ”の十勝で
世界に誇るガーデン巡りを～

写真提供：十勝観光連盟

2019年に放送されたNHK朝の連続テレビ小説「なつぞら」の舞台、北海道の十勝をご紹介します。

北海道の東側、道東エリアに位置する十勝エリア。ここには皆さんがイメージするであろう、ザ・北海道と言う、雄大な景色が広がっており、日本の食料基地として「フードバレーとがち」を掲げ、十勝の魅力を国内外に発信しています。



六花の森

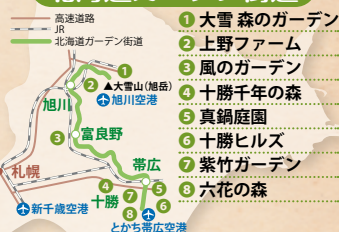
そんな十勝地方ですが、“とがち晴れ”と言われる言葉があるほど、好天に恵まれることが多く、様々な行楽を楽しむことができます。北海道ならではの“食”を堪能するのももちろんですが、十勝が世界に誇る美しい庭園を巡るのもオススメです。

富良野から十勝に至る代表的な8つの庭園を全長250キロの街道で結ぶ「北海道ガーデン街道」は、その知名度・人気が年々上昇し、多くの観光客の方が訪れています。その中でも、北海道土産

の定番銘菓・マルセイバターサンドを販売する老舗菓子店“六花亭”が運営するガーデン「六花の森」、また約2,500種類の花々が咲き誇る、まるで絵本の世界のような「紫竹ガーデン」は一見の価値あり!!都会の喧騒を離れ、雄大な風景と開放的な空間を満喫すると、癒されること間違いなしですよ。

憎っくきコロナの影響で、「十勝に来たら良いっしょ。」(北海道弁)と手を振って言うことはできませんが、コロナが落ち着いた際には是非、十勝の美しい庭園を巡るご旅行を企画してはいかがでしょうか。

北海道ガーデン街道



紫竹ガーデン

(帯広支店 副支店長 城川 純一 記)

松山支店の巻

とべやき 砥部焼と豊かな自然が待っています

～みんなで創る「砥部陶街道」～

日本最古の名湯といわれる道後温泉をはじめとする温泉や、近代俳句の礎を築いた正岡子規の生誕地などの文化的魅力が豊富で、「伊予柑」や“たい飯”等も美味しい松山。今回はその中でも松山支店の所在する伊予郡砥部町(松山市の隣町)の砥部焼をご紹介します。

砥部はかつて「伊予砥」と呼ばれる砥石の産地として有名で、古くは奈良時代の「正倉院文書」にその名が記されています。良質の砥石の発見や技術革新が進むなどして砥部の磁器産業は発展し、明治時代には世界博覧会で一等を獲得し世界にその名が知れ渡りました。

▼たい飯



▲坊っちゃん列車



現在、砥部町の沿線におよそ100軒の窯元があり、2001年に「新四国のみち」の「砥部焼の里ルート」として選ばれ、2005年には陶磁器のまちをイメージする「砥部陶街道」と命名されました。

砥部焼の特徴は、磁器でありながら素朴で温もりがある器だといわれることです。やや厚手の形状と白すぎない地肌、そして手書きされた藍色の文様のバランスが良く、デザインがシンプルなので生活雑器として長く愛されています。“夫婦喧嘩で投げつけても割れない”と言われるほど、丈夫で重量感がありヒビなどが入りづらいため、「喧嘩器」とも呼ばれています。

オール砥部町ロケで、実際の窯元や焼き物を使用したリアルな営みを描いた映画「未来へのかたち」が今年の5月7日から全国公開されています。機会がございましたら是非ともご覧になってください。

(松山支店 支店長 かねしげ 秀一 記)



砥部焼



伊予柑▲

北海道営業部 函館支店 支店長 田久保 貴之

アンチエイジングに邁進する初老 ～“諸行無常”の精神で毎日を生きています～

勤続年数 26 年、気持ちだけは 20 代、「ボクタクボ」の自己紹介です。

年齢：49 歳（毎日・四苦八苦しています）。

血液型：A 型（いつも他人の評価が気になってしまいます）

正座：すぐに痺れてしまうので、10 分ともちません。

網走市にある大学を卒業後、ビビッと来た直感を信じて、統合前の丸善薬品(株)に入社しました。その後、「帯広⇒北見⇒釧路⇒函館」と北海道内を転勤し、あっという間に 26 年が経過した感がします。各お得意様へ“あったらいいな”をスローガンにご提案・ご購入していただき、仕事をさせてもらっている日々です。

お気に入りのスポット▶
「七飯町・城岱公共牧場で
放牧牛と写真撮影」
ちよっと休憩のつもりが、
あっという間に 30 分…
仕事しなければ!!



◀「観光地・温泉街・
海産物・山の幸」
キューっと詰まっ
てます。
是非、来てみてく
ださい。【函館へ】

気持ちだけは 20 代なのですが、実年齢には抗うことができず、「老眼」、「頭髮の減少」、「関節の痛み」などの症状が隠せなくなってきました。それぞれの「老化現象に効果が“あったらいいな”」という希望をもって、サプリメントを摂取する毎日です。支店では、3 人の女神と 1 人の騎士に守られながら、執務に専念しています。

現在はコロナ禍の真っ只中ですが、北海道のスローガンである「ピンチをチャンスに」、「ハンディを強みに」、「強みを成長エンジンに」も参考に、「諸行無常」の精神で、昨日の自分にいささかでも差をつけられるよう邁進していきたいと思います。

何だか手前勝手な自己紹介になってしまいましたが、今後ともよろしくお願いいたします。
(函館支店 支店長 田久保 貴之 記)



▲自宅近くの函館空港で飛行機ウォッチング「ナイスですね!」

九州営業部 福岡第一支店 福岡第一 2 チーム うえだ りほ 上田 莉帆

お得意様のお力になれるよう、日々の仕事に 励んでいます ～筑後地方の自然と食文化に癒やされながら～

福岡第一支店からは、営業の上田莉帆さんを紹介します。

福岡県北九州市出身の上田さん、熊本県阿蘇の東海大学から鹿児島大学へ進学。学生時代は畜産について勉強していました。当社には 2017 年に入社し、福岡県の南部、筑後地方の動物病院を担当しています。お得意様の方々、福岡第一支店やその他の支店の方々にも支えられ、早いもので入社 5 年目を迎えました。今でもお得意様にご迷惑をかけてしまうことがあるとのことですが、失敗しても落ち込むことなく、毎日が勉強と前向きに励んでいる上田さんです。

仕事をしていて一番嬉しい瞬間は、お得意様の力になれることができた時ということで、常にお得意様のために何ができるかを考えながら、日々の仕事に取り組んでいます。

お気に入りの筑後うどん、
▼美味しそうでしょ



▲今年はトマトの栽培に初挑戦、すくすくと育っています



入社以降担当している筑後地方は、それまで全然知らなかったそうですが、担当してみると自然が多く、花が綺麗なところがたくさんあり、移動中に、季節の花を発見するのも楽しみの一つということ。そして筑後地方には、美味しいものがたくさんあり、上田さんのおすすめはうどんとパン。特に、筑後うどんの美味しさにはまっているようで、ぜひ筑後地方を訪れて味わってみたいということでした。

「まだまだ至らない点ばかりですが、日々の積み重ねを大切にして、お得意様から頼っていただける営業になれるよう励んで参ります。」と謙虚な上田さんを、今後とも宜しくお願いいたします。
(福岡第一支店 支店長 白石 誠 記)



困った時に助けくれる大田義弘
チームリーダー(左)と私



▲筑前町にある、草場川、桜がとても綺麗です

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

PCV対策

M.hyo対策

ポーシリス® PCV M Hyo

1 + 1 = 3

高効果

安全

簡単



誕生。

ポーシリス® PCV M Hyo

MSD Animal Health プライド



劇 動物用医薬品 要指示医薬品 指定医薬品

Porcilis®
PCV M Hyo

豚サーコウイルス (2型・組換え型)
感染症・マイコプラズマ・
ハイオニューモニエ感染症混合
(アジュバント加)
不活化ワクチン (シード)

製造販売元 (輸入)・連絡先

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 北の丸スクエア 8F
TEL.03-6272-1099 (代表) FAX.03-6238-9080
ホームページ www.msd-animal-health.jp/

2022.09.01 JP-POR-200800004



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TM
MALASECURETM

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

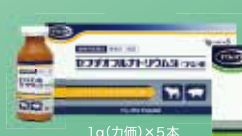


ささえあ製薬・フジタ製薬の第三世代セファロスポリン

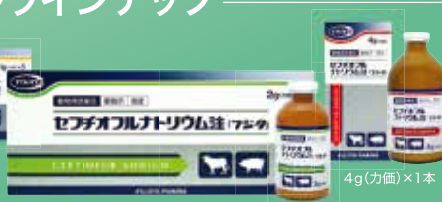
動物用医薬品 要指示 指定

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。

牛の肺炎・趾間フレグモ・ネ・
産褥熱の治療に。



■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>

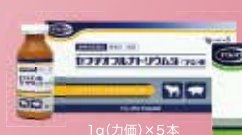


ささえあ製薬・フジタ製薬の第三世代セファロスポリン

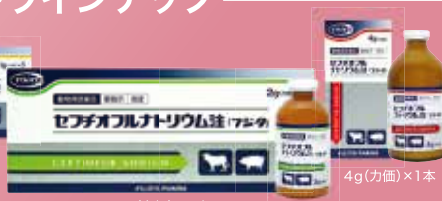
動物用医薬品 要指示 指定

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。

豚の胸膜肺炎治療に。



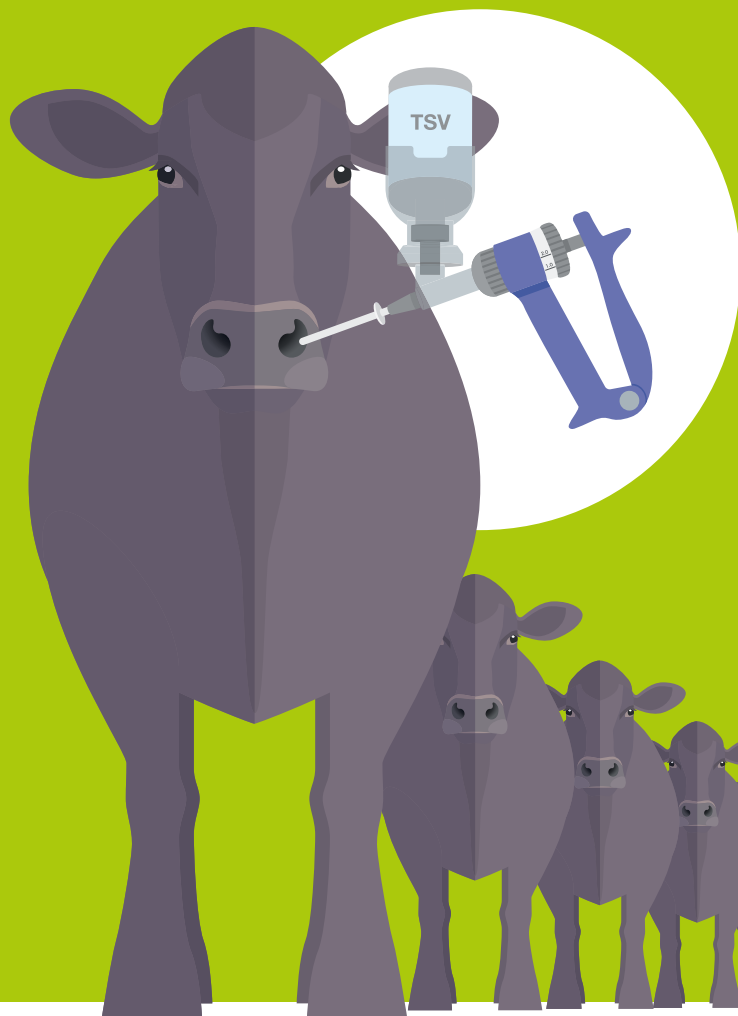
■販売元 **ささえあ製薬株式会社**

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>

鼻腔粘膜ワクチンには 連続投与器が使えます。



10頭まとめて
投与できます。

ティ-エスブイ[®]2 ティ-エスブイ[®]3

- TSV[®]-2 TSV[®]-3 の10頭分×1剤型にて連続投与器を使用できます。
- 連続投与器（一般的名称：連続注射器）は株式会社フロンティアインターナショナルの取扱いです。

動画で連続投与器の便利さを実感してください。▶



ゾエティス・ジャパン株式会社
〒151-0053 東京都渋谷区代々木3-22-7

zoetis[®]

The Premium Maintenance.

ザ・プレミアム・メンテナンス。
牛がもつ本来の力を引き出し、
一歩先を行くプレミアム牛群へ。

OmniGen-AF™
オムニゲンAF™
プレミアム



飼料の種類：酵母細胞壁混合飼料(A飼料)
原材料名：ベントナイト、乾燥酵母細胞壁、
ケイソウ土
包装形態：25kgクラフト袋
※保存上の注意：開封後はしっかりと口を閉じ、
冷暗所に保存してください。



輸入・販売元

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

Elanco™、 : エランコ又は関連会社の商標又は登録商標です。

MC-1020

イーサックか、 それ以外か—

もっと乳量を。もっと少ない餌で。

それ以外

イーサック
YEA-SACC®



酵母の違いが
結果の違い

Alltech® オルテック・ジャパン合同会社
810-0001 福岡県福岡市中央区天神 3-3-5 天神大産ビル 4 階 電話: 092 718 2288 Fax: 092 781 6355

f AlltechNaturally @Alltech

Miyarisan

Miyarisan, The Professional Pharmaceutical Company For Global Probiotics Field

／ 菌数アップ! リニューアル! ／

酪酸菌飼料添加物 A飼料

ミヤゴールド®

MIYA-GOLD

輸出可能エリア拡大中

生きてま腸まで届きます。

プロバイオ
ティクス

酪酸菌

ミヤリサン製薬は世界の動物と人々の
健康な暮らしに貢献します。

優しくキラリと光る製薬企業

ミヤリサン製薬株式会社

■ 製品お問い合わせ・資料請求先

〒114-0016 東京都北区上中里1-10-3

TEL: 03-3917-1191 FAX: 03-3940-1140

2021年5月作成
2151145

畜種別のオンラインセミナーを配信しています。

NEW 養牛オンラインセミナー

東亜養牛オンラインセミナー第1弾を配信しました。

「胎児期の重要性と子牛の飼養管理」

酪農学園大学 教授 大塚浩通 先生

本セミナーは、「子牛の管理」の話題を中心に、「胎児期を大きく左右する母牛の管理」、「新生児期から離乳までの子牛の管理」、「子牛の管理における生菌剤の上手な活用方法」について最新の知見を交えてご講演いただきます。



養鶏オンラインセミナー

疾病と暑熱対策の参考に

「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

養豚オンラインセミナー

AMR と浮腫病の治療と予防の参考に

「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
「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

各セミナーのご視聴には、
「養牛・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。



養牛・養鶏セミナー



養豚セミナー

気になったら” お口にポン”

ビオスリーエース
タブレット

鶏の暑熱ストレス対策に

イムノリッチ

健康維持・生産性向上に

ビオスリーPZ



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>

お腹の中から健康管理
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：全資料に対して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



劇 動物用医薬品 要指示医薬品 指定医薬品

RAPROS®

ラプロス®



腎臓病の猫たちと、そのご家族のために

ラプロスは動物用医薬品で初めて「腎機能低下の抑制」が効能・効果で認められた薬です。
QOL改善度において高い評価が得られており、飼い主様の治療への積極的な参加が期待できます。

注意 - 獣医師等の処方箋・指示により使用してください。

【製品情報お問い合わせ先】

【住所】〒102-0073 東京都千代田区九段北一丁目11番5号
【TEL】03-3264-7556 (共立製薬株式会社 学術)

製造販売業者

TORAY 東レ株式会社
東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

発 売 元

K 共立製薬株式会社
東京都千代田区九段南 1-5-10

動物が健康なら、
人も健康でいられる。

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
ベリンガー・インゲルハイム
アニマルヘルスジャパン株式会社

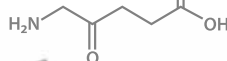


犬猫で世界初の **5-ALA** 配合サプリメント ※5-ALA (5-アミノレブリン酸)

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



5-ALAは生命活動に必須の天然のアミノ酸です。



neopharma Japan



DSファーマアニマルヘルス

腸管におけるSE・ST・SIの定着軽減に

オイルバックス®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) オイルバックスS3製造販売承認申請資料 (2) オイルバックスNB:G製造販売承認申請資料

製造販売元

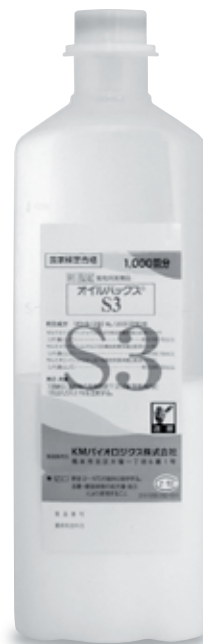
km'b

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

要指示医薬品

動物用医薬品

注射不要のウェーブコントロール プリッド® デルタ

PRID DELTA

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

【成分・分量】本品1個中、プロゲステロン1.55g (トライアングル部) 及び
エストラジオール安息香酸エステル10mg (カプセル部)

【効能・効果】牛・発情周期の同調



ハンドリング解説の
動画はこちら



製造販売元
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



製造業者 Ceva Santé Animale
10 Avenue de la Ballastière
33500 Libourne-FRANCE

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C-78・IB生ワクチン
日生研MI・IB生ワクチン
ガルエヌテクトS95-IB
日生研NB生ワクチン
日生研ILT生ワクチン
日生研IBD生ワクチン
AE乾燥生ワクチン
日生研穿利用鶏痘ワクチン

日生研乾燥鶏痘ワクチン
ガルエヌテクトCBL
日生研ACM不活化ワクチン
日生研NBBAC不活化ワクチン
日生研EDS不活化ワクチン
日生研EDS不活化オイルワクチン
日生研鶏コクシ弱毒3価生ワクチン(TAM)
日生研鶏コクシ弱毒生ワクチン(Neca)

豚用ワクチン

日生研日本脳炎生ワクチン
日生研日本脳炎TC不活化ワクチン
日生研PED生ワクチン
日生研TGE・PED混合生ワクチン
スワインテクトPRRS-ME
日生研豚丹毒生ワクチンC
日生研豚丹毒不活化ワクチン
スワインテクトSER-ME

日生研AR混合ワクチンBP
日生研ARBP混合不活化ワクチンME
日生研ARBP・豚丹毒混合不活化ワクチン
日生研グレーサー病2価ワクチン
日生研豚APワクチン125RX
スワインテクトAPX-ME
日生研MPS不活化ワクチン
日生研豚APM不活化ワクチン

馬用ワクチン

日生研日本脳炎TC不活化ワクチン
エクエヌテクトFLU
エクエヌテクトERP
馬鼻肺炎不活化ワクチン“日生研”

日生研日脳・馬グタ混合不活化ワクチン
エクエヌテクトJIT
日生研馬口タウウイルス病不活化ワクチン
破傷風トキシイド「日生研」

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>

周産期・授乳期母豚サプリメント

サウ・サポート で、分娩前後のトラブルを解決。
離乳子豚の頭数と体重の最大化、
生涯繁殖成績の改善を目指そう！

繊維と生きた酵母で、
便秘知らずよ～。
ご飯もたくさん食べれるわ♪

ミルクをいっぱい飲んで、
たくさんの仲間と一緒に
大きく育つぞー！



周産期・授乳期母豚サプリメント

レブセル SB
母豚と子豚のための生きた酵母

サウ・サポート
繊維と生きた酵母で腸内環境を整える

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)
バックスオン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
バックスオン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 (バーシン 2)
バックスオン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 (ポキシシ)
アビプロSE

新発売 バックスオンIBD-CA
(卵内接種用のIBD生ワクチン)

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

japan
vaxxino
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

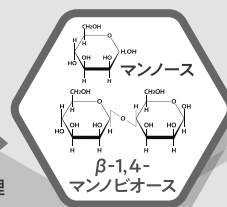
搾油・粉砕



コブラミール

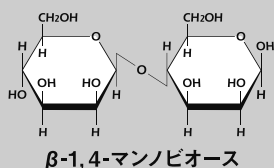
ヘミセル
ラーゼ

酵素処理



Mannocleanβ
マンノクリーンベータ

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:03-5771-7894 E-mail:yoiesajnc.co.jp





森先生へインタビュー



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

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。

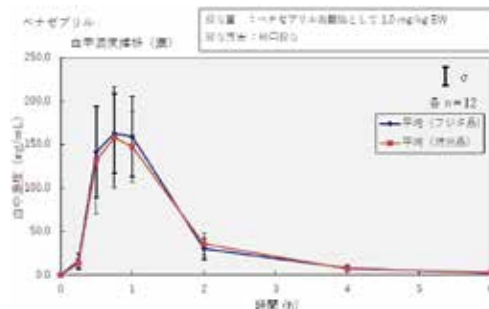
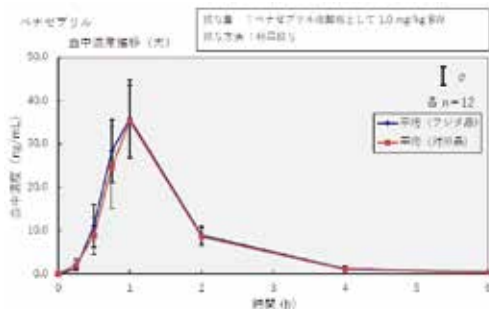
③ Q. 今後ワンハート錠「MP+」について期待する事は？

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)



実際のサイズ



【包装】
30錠 (10錠×3シート)
90錠 (10錠×9シート)

アンモニアが燃料として注目されているという報道がありました。アンモニアといえば悪臭のもととして嫌われ者だと思っていましたが、脱炭素の時代のホープだそうです。マグロ漁船の火事で、冷凍機の冷媒であるアンモニアに火が付いたという記事を読んだ時「なんだそれー」と思ったのですが、積極的に火を付けて商業発電の燃料にするとはい、発想の大転換です。

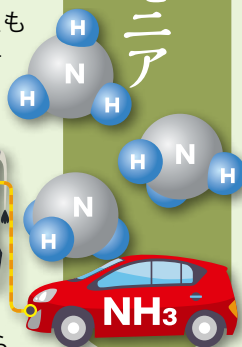
昔、冬季間の畜舎は寒さ対策が大変で換気が後回しとなることがしばしばでした。朝一番の畜舎は、アンモニア臭がこもって、涙がポロポロ、大変な状況だったのを思い出します。「北川式ガス検知管」で測り「25ppm」というような値が出て、「換気しましょう」とか言ったものです。とは言いながら暖房もない断熱不十分な畜舎は、換気するとたちまち凍れてしまいます。どうしたらいいか考えこんでしまいました。

そんなアンモニアも畑に撒けば立派な肥料で即効性のある窒素の供給源です。

畜舎の床面消毒と乾燥を兼ねて石灰散布を勧めたところ、肥料関係の専門家から

ドクター・タッコブの
埋め草シリーズ
NO. 16

アンモニア



「そんなことをすると堆肥からアンモニアが揮散するからダメ」と反対されました。確かに石灰でアルカリ化した堆肥からはアンモニアが逃げ、環境にも悪そうだし、肥料としても価値が落ちそうです。この指摘にも悩みました。

そんな身近なところにあったアンモニアが、今や大変身して注目の的にもなるのですから面白いものです。

牛の糞尿からメタンを取り出して燃料化する話を聞いたときは、何となくありそうな話だと思ったものです。今では、バイオガスとか言われ発電に使われています。

そんなことを考えると、近い将来アンモニアエンジンの車が発売され、走り回ることになるかもしれません。

排ガスはどんな匂いがするのでしょうかネ。

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。由仁町は松浦武二郎が地名タフ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。

鶏卵の価格が上がっています。理由として、昨年11月から鳥インフルエンザが大流行し、西日本を中心に合計18県52か所で確認され、過去最高の一千万羽近くが殺処分された結果が一つの要因とされています。今回大発生の特徴として、規模の大きな企業養鶏での発生で、気密度の高いウインドウレス鶏舎が多く含まれていたことと、飼養衛生管理基準の遵守レベルが高い養鶏場での発生があったことなどがあげられます。100%完璧かどうかはわかりませんが、野外ウイルスを持ち込む小動物から隔離された鶏舎での発生が少なからずあったという指摘もあります。今シーズンは、全国的に野鳥での事例が多く、渡り鳥が大陸から多くのウイルスと共に飛来し、鶏舎周辺の道路・池等に大量のウイルスが排出されたと考えられます。3年周期で発生するとも言われています。徹底的な消毒によりウイルス量を減らすしかないと考えられます。

（編集長：アニマルヘルスサポートセンター 菊畑 正喜）

編集
集
Editor's
Voice
後
記

コロナ禍の収束にかかわらずオリンピック開催が既成事実化されようとしている中、7月号を発刊することができました。

今号の特別寄稿として、北里大学・高野友美教授に猫伝染性腹膜炎（FIP）等の病原体であるネココロナウイルスへの5-アミノレブリン酸（5-ALA）の抑制効果について、本年2月にプレスリリースしたばかりの最新知見を執筆いただきました。高野教授はFIP等の動物のコロナウイルス感染症の治療薬開発を目指して研究継続する由。

5-ALAについては、同じ2月に長崎大学が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染抑制効果が判明したとプレスリリースするなど最近話題の天然アミノ酸であり、本誌でも2019年以降に関連レポートを3回掲載してきた経緯があります。

今後とも、本誌を介してお得意様のために最新の有益情報を提供し続けていけるよう念じながら、本年度末を目処に後継者へ編集作業を引き継ぐこととしている「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 7月号 No. 45

ISSN 2185-2499

2021年7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、中村 和弘、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、下記にお願いいたします。

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字上前田表 77 番 1	018-881-1550	018-881-1551
盛 岡 支 店	020-0891 岩手県紫波郡矢巾町流通センター南 3 丁目 4 の 17	019-638-3291	019-638-3294
山 形 支 店	990-2339 山形県山形市成沢西 4 丁目 4 番 16	023-688-3121	023-688-3138
仙 台 支 店	982-0036 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
A H S C	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。