

# 臨床獣医師から見た

# 養鶏業界 15

株式会社ピーピーキューシー研究所 加藤 宏光

## 細菌病と薬剤による治療

二〇〇七年四月五日に第一四三回 獣医学会の人獣共通伝染病に関するシンポジウムに参加しました。この中にキャンピロバクターに関する講演がありました。講演内容も興味深いモノでしたが、サンプルのキャンピロバクターの薬剤感受性に関するデータがありました。ニューキノロンには交差耐性が出ていることや、ニューキノロン系薬剤の畜産分野への応用時期に一致して人と畜産分野に共通性のある耐性菌が発現している事実が紹介されていました。

このデータを見ている内に、三〇年あまり前の採卵業界の抗菌剤の使用事例を思い出しました。当時は、バタリー病と呼ばれる皮膚型の細菌症や敗血症型の大腸菌症が頻発していました。特に印象に残っているのは、菌交代現象に基づく細菌性疾患の発生です。

ある農場で伝染性コリザが発症しました。当時この伝染性疾患にはサ

ルファ剤を応用することが多かったため、サルファジメトキシンを純末換算で〇・二%、三日間の投与を指示しました。その後、調査のため海外へ出かけたのですが、不在の間にブ菌症が発生し、三〇〇〜五〇〇羽/二万羽が死亡するに至ってしまっただけでした。当時フィールド経験が十分でなかったことで、サルファ剤を雨季に高濃度で投与すると、ブ菌症が発生するリスクをもっていることを実感していませんでした。これは、菌交代現象によるものとされています。

菌交代現象で発生したブ菌を使った感染実験を行った経験があります。すなわち、サルファ・ジメトキシンの高濃度経口投与に伴ったブ菌症例から分離した菌を筋肉内接種により感染させたヒナ群を五羽ずつのグループに分け、同じ薬剤を一〇〇、二〇〇、四〇〇PPMの濃度で飼料添加して投与した場合、果たして薬剤投与しない対照群に比較して発病の程度はどうなるかを観察しました。

**菌交代現象：**消化管内などには、さまざまな菌が常在しています。これらの絶妙なバランスをバクテリア・バランス(B・B)と呼びます。このバランスで動物は健康を維持しているのです。こうしたバランスを崩すことで、特定の有害細菌が優勢になって、障害が現れたとき『菌交代現象で、××が発生した』という表現をします。現在、サルモネラ菌対策で応用されるヌルミ法(CE剤)ですが、この原理は、初生ヒナの盲腸内細菌のバランスを応用して、サルモネラ菌の消化管内繁殖を抑えようとしているもので、[菌交代現象を逆利用している]といえるのかもしれませんが。ちなみに、抗菌スペクトルに偏りのある薬剤を高濃度で投与すると、菌交代現象が起こりやすいことが知られています。

この時に使用した菌は、強い病原性を有し、期待に反して対照群でも一〇〇%死亡してしまっただけですが、本来ブ菌に対して大きな抑制効果を示さないはずのサルファ剤でも、二〇〇PPMレベルの投与では死亡率が四〇%、四〇〇PPM投与群では一〇%で、明らかにドーゾリスポンズがありました。菌交代現象として安易に判断しているこうした現象も、単純なメカニズムに拠っているものではないことを知り自然現象の難解

さに改めて感心したことを思い出します。

先に述べた一四三回獣医学会のブリス会場を回ってみて、驚いたことがあります。かつては、各種のワクチン、薬品メーカーがブリスにおいて種々の製品の展示をしていたものでした。しかし今回の学会では、薬品メーカーは一社で、そこでも控えめな展示があるのみでした。考えてみれば各メーカーがM&Aで吸収統合され、かつての華々しい競合の場はなくなってしまったのです（とい

っても、養鶏の生産現場では似た効能をうたうワクチンがしのぎを削っている事実はあるのですが……）。

本連載の冒頭で触れましたが、往年に生産効率の向上を目的として応用された、あるいは予防・治療を目的とした抗生物質や抗菌剤は多種類にのぼります。それらの用いられ方は、公衆衛生上の問題は棚上げにしておけばら生産効率の向上を至上課題としていました。例えば、抗菌スペクトルが広いため広範囲抗生物質と呼ばれるテトラサイクリン系薬剤

**抗菌スペクトル：**かつての抗菌剤は、グラム陽性菌に有効なモノは陰性菌に対する抑制効果は弱く、陰性菌をよく抑えるものは陽性菌には無効、という効果の偏りがありました。例えば、グラム陽性菌であるブドウ球菌をよく抑えるペニシリンは大腸菌にはあまり有効でない、といった偏りです。しかし、グラム陽性～陰性の全体に対して比較的強い抑制効果を示す、テトラサイクリン系抗生物質（テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリンなど）が発見され、各種の細菌を全方位型で抑える効果が広範囲抗生物質と呼ばれるようになりました。ちなみに、醗酵技術で生産されていたペニシリンも合成されるようになり（アンピシリン）その効果もグラム陽性菌のみでなく、陰性である大腸菌にも有効になりましたし、その後種々の誘導体も開発されています。

**PPM（ピーピーエム）：**Parts Per Million=100万分比。1gを1ℓに混ぜた状態を指します。ちなみに、100万mmは1kmですから、《列車が1km走る間に1mmの針を踏む》状態が1PPMと理解してください。ちなみに薬剤残留に対してでもっとも厳しい基準はPPB（10億分比）です。この比率は東京から大阪を往復する新幹線の線路に1mmの針の有無を検知する基準、ということになります。

についても市販されている製剤は10～20%の薬剤を含むものが多く、これらを0.5～1%飼料に添加して長期投与するのです。こうした投与方法に際しての薬剤濃度は5～10PPMとなります。実際にこの薬剤が菌を抑制しうる効果は、薬剤濃度が25～50PPMで発揮されま

すから、5～10PPMという濃度は菌発育を阻止するには不十分な濃度です（中途半端な濃度で長期投与することは、耐性菌を生み出すため、避けるべき方法です）。しかし、レベルでの長期投与により、飼料要求率を改善する効果が明らかでした。つまり、当時薬剤に期待された効果には「1」菌を積極的に抑える治療効果、「2」産卵や肥育効率を上げる生産効率改善効果、の二種類に区分されていたのです。一方、テトラサイクリン系抗生物質が細菌発育抑制有効を現わすための濃度は25～50PPMです。不十分な薬剤濃度下での細菌発育は耐性菌を生じやすくすることはすでに述べました。生産効率を向上させるために、5～10PPMの抗生物質を飼料に添加し続

ければ必然的に耐性菌が生じる結果を招き、治療に際して使用する薬剤濃度を高める必要性に迫られることになりました。

こうして、今から三〇年ほど前には、伝染性気管支炎（IB）や鶏伝染性コリザ（IC）に随伴して複合型慢性呼吸器病（CCRD）に移行することを防止するために、二五〇五〇PPMのオキシテトラサイクリン（OTC）を飲水投与（三〇五日間）しても十分な効果を示さない事例が増えていました。

餌付けごとにIB・ICに続いてCCRDが発現する農場がありました。ここでもOTCの二五〇五〇PPMの五日間投与では効果を示しませんでした。そこで、著者は二五〇PPMに投与レベルをあげ、三日間処方してみました。効果は抜群で、症状は一過性に終わり、予後は良好に経過したのです。この農場で分離された大腸菌やブ菌あるいはコリネバクテリウム様の菌は耐性（五〇μg/mlで発育を阻止しない）を獲得しているものも多かったのですが、予想に反して高濃度投与はCCRDへの

意向を抑制しました。

これと類似した効果は耐性獲得したと推察されるMG感染群でも確認できました。当時多用されたマクロライド系抗生物質、タイロシンを常用レベルの一〇倍（一五〇〜二〇〇PPM）で適用すると汚染の予防に有効であるケースが多い。この場合にも、本来のMGのタイロシンによる最少発育阻止濃度（MIC）は一〇μg/ml以上で、理論的には添加濃度をあげても無駄なはずなのですが……。

野外では、こうした現象に再々遭遇します。理論値を前提とした場合には薬剤が有効とは思えない事例で、常用濃度の一〇倍以上を投与すると予想外の効果をあげることがあるものなのです。こういった事象も野外における経験でのみ蓄積される情報といえます。

### レオウイルスによる疾患

レオウイルスがどんな障害を示すか、その実態を知っている人は少な

くなりました。若いころ経験していても、実感がなくなっているケースも多いと思います。

振り返れば、三五〜四〇年も前に、プロイラーでブ菌の感染によって起る腫の関節の腱鞘炎が頻発しました。しかし、この主役はレオウイルスでした。この当時から、レオウイルスはもっぱらアキレス腱などに起る関節炎に注目されていました。

しかし昭和五三〜五十四年当時妙に慢性の下痢を示すとともに、成長の遅い例が頻発しました。この原因もレオウイルスであることがアメリカで明らかにされたのです。この疾患は「栄養吸収不全症候群」と名付けられました。

伝染性フアブリシウス囊病（IBD）の解説に際して触れましたが、外国（アメリカ・ヨーロッパ）で発見された新病は、明らかにされた時にはすでにわが国に侵入している、と考えてよいと思います。

著者は、栄養吸収不全症候群もアメリカで話題になった時点でわが国に侵入していたと考えています。まもなくアメリカでは、レオウイ

レオウイルス：レオウイルス：レオウイルスは呼吸器 (Respiratory) および腸管 (Enteric) から分離され、その病原性が明確でない (Orphan) ことから、それぞれの頭文字をとって名付けられました。ウィキペディアによって調べると、[レオウイルス科 Reoviridae] には以下のようなのがあります。

- オルトレオウイルス属 Genus: Orthoreovirus  
主なウイルス: Mammalian orthoreovirus (MRV)
- トリオルトレオウイルス Avian orthoreovirus (ARV)
- オービウイルス属 Genus: Orbivirus  
主なウイルス: ブルータングウイルス Bluerongue virus (BTV)
- ロタウイルス属 Genus: Rotavirus  
主なウイルス: ロタウイルス Rotavirus A (RV-A)
- コルティウイルス属 Genus: Coltivirus  
主なウイルス: Colorado Tick Fever Virus (CTFV)
- Aquareovirus属 Genus: Aquareovirus  
主なウイルス: Aquareovirus A (ARV-A)
- サイボウイルス属 Genus: Cypovirus  
主なウイルス: 細胞質多角体病ウイルス Cypovirus 1 (CPV-1)
- フィジーウイルス属 Genus: Fijivirus  
主なウイルス: Fiji disease virus (FDV)
- ファイトレオウイルス属 Genus: Phytoreovirus  
主なウイルス: Wound tumor virus (WTV)  
イネ萎縮病ウイルス Rice dwarf virus (RDV)
- オリザウイルス属 Genus: Oryzavirus  
主なウイルス: Rice ragged stunt virus (RRSV)

鳥レオウイルス：鶏のレオウイルスは酸や熱に抵抗性で、ほ乳類のレオウイルスと共通抗原を有しません。このウイルスは鶏の飼育環境に多数存在し、健康なサンプルからも容易に分離されることが知られています。仮に病鶏から分離されたウイルスでもその病原性を明らかにすることは容易ではありません。

レオウイルスの感染によって起きる疾患として、

- ①脚弱=腱鞘炎
- ②呼吸器病
- ③腸炎
- ④発育不良
- ⑤免疫不全など

が挙げられます。腱鞘炎は実験でも再現できますが、野外例に準じる病変を再現することは困難です。呼吸器病の症例から種々のレオウイルスが分離されますが、その病原性(呼吸器病との関連性)は明らかになっていません。心膜炎に関しても、実験で再現できるものは軽度で、野外症例で観察されるレベルのものは再現できない、とされています。

この稿で触れた栄養吸収不全症候群は『発育不全症候群』とも呼称され、レオウイルス感染に起因するものとされていますが、実験的に再現できるモノはやはり野外で観察されるものに比較して軽度です。鳥レオウイルスの感染でファブリキウス嚢が萎縮し、各種病原体への抵抗力を弱めて抗体産生能を阻害することが知られています。さらにレオウイルスに感染した母鶏群からの種卵では胎児死亡率が高まることも知られ、種鶏の経済被害を高めます。感染するウイルスの株によって被害の程度が大きく異なり、25年以上前のアメリカでは中間毒(翼膜穿刺)、弱毒(皮下注射)の生ウイルスワクチンが市販されていました。久しくその去来を見聞しませんので、現在のレオウイルス感染被害は明確でない状態に戻っています。

ルス感染症に対して、生ワクチンが発売されました。その対応の早さは驚いたものです。ちなみに、わが国ではレオ感染症の種鶏用不活化ワクチンが発売されていますが、レオウイルス感染症のフィールドにおける実態が明確でなく、このワクチンが必須のものである、という評価を得ているとは言えません。

当時アメリカで市販されたレオウイルス生ワクチンには弱毒タイプと中間毒タイプがあり、中間毒タイプは鶏痘(FP)ワクチンと混合して翼膜穿刺で適用されるように開発されています。また、弱毒タイプは、発生当初にMDワクチンと混注されていた、と聞いています。

ところで、栄養吸収不全症候群の実態はどのようなものだったのでしようか。著者は、これをウイルス分離で確認した経験はありません。しかし、今は消え去った白レグ系の鶏種でこれと思われる経験をしました。前にも触れたように、レオウイルスはMDワクチンを干渉します。いわゆるワクチンブレイクです。栄養吸収不全症候群に陥っている鶏群でもMDが通常より多く発現しがちです。

この事例でも、MDの被害が見られました。しかし、主たる障害はとにかく飼料の摂取量が多いことです。通常〇〜二〇週齢までの育成期間に摂取される飼料量は一羽当たり五・五キログラム程度ですが、栄養吸収不全に陥っているケースでは六・五キログラムにおよぶこともあり、これほど摂取しても体重はマニュアルに至りません(続く)。

