

はじめに

Swollen Head Syndrome (SHS, 頭部腫脹症候群) は主としてブロイラー鶏に発生する病気である。この病気は1984年にMorelyとThomson¹⁾によって初めて発生が報告された病気である。わが国では1989年、浦本¹⁵⁾らによってブロイラー鶏に本病の発生が確認されている。この病気は頭部、とくに眼の周囲の腫脹を特徴とするので養鶏家の間では頭腫れ病(顔腫れ病)と呼ばれている。また一部の地区では頭が腫れ、頭部の羽毛が逆立って、その姿が植物のねぎぼうずに似ていることから“ねぎぼうず”とも呼ばれている。

SHSは1990年頃はブロイラーコマーシャル農場で多発傾向にあったが、最近その発生は散発的で被害がやや減少しているように思われる。この病気の原因はいまだ不明確であり七面鳥鼻気管炎ウイルス、鶏伝染性気管支炎ウイルスまたは大腸菌症の関与が言われているが確かな証拠が得られない現状である。

本稿では、この病気について文献と著者の経験を混ぜて概説する。

1. SHSの発生状況

SHSは、南アフリカ¹¹⁾、フランス、イギリス、オランダ、イスラエル、日本^{14)、15)}などの国々において発生が報告されている。発生は主にブロイラー種鶏、ブロイラーコマーシャル雛そして採卵鶏などである。

近藤と黒木⁸⁾は宮崎県内の16ヶ所のブロイラー種鶏場を調査し、そのすべての種鶏場にSHSの発生があったと報告している。発生日齢は27週齢～60週齢と週齢に関係なく発生したが

その経過はほとんどの鶏群で1週間位で終息する一過性のものであったと報告している。死亡淘汰率は農場間ではばらつきが見られ0.1%～5.3%だった(表1)。

ブロイラーコマーシャル農場での発生日齢は3週齢頃～7週齢頃であるがとくに4週齢～5週齢にかけての発生が多い。近藤⁷⁾は、1993年9月～1994年8月の1年間に宮崎県下の575戸のブロイラーコマーシャル農場を調査し、その133戸以上の農場に発生が見られたと報告している(23%)。東北地方でも概ね20%前後と推定される。

発生は季節に関係なく一年を通じて見られる。著者の経験では、オールイン・オールアウト方式のブロイラー農場では飼育されているすべての鶏群にSHSが発生することは少なく、発生しても2～3鶏群ぐらいである。コマーシャルヒナのSHS発生日齢、発生率とヒナ供給種鶏との因果関係などについて詳細に追跡調査したが、確かな関係は認められなかった。特に種鶏の七面鳥鼻気管炎ウイルスの感染の有無を調査し、種鶏とヒナの間関係を調べたが不明であった。SHSの死亡淘汰率は0.1%～20%位であるが概ね3～10%位のことが多い。

採卵鶏にもしばしばSHSが発生しているようである。著者の経験ではウインドレス鶏舎に飼育されていた約7ヶ月齢の若雌に発生し、約3%死亡した。

2. 症 状

最初にくしゃみ、咳、流涙などの呼吸器症状が認められるのが一般的である。その後2～3日位より眼の周囲が発赤し、急激に腫脹してくる。顔面の腫脹は片側性もしくは両側性であるが、一般

表 1 . 16 戸のプロイラー種鶏場における S H S 様疾病の発生状況 (近藤・黒木)

農 場	発生週齢	鶏 種	飼育羽数 (千羽)	発生年月日	死亡淘汰率 %
A	52	b	16.0	92.12.18	0.9
B	48	a	12.0	21	2.9
C	54	a	7.5	93.1.2	2.4
D	53	a	7.0	4	5.3
E	31	a	7.0	4	2.0
F	34	a	7.0	6	1.4
G	45	a	12.0	7	0.1
H	28	a	18.0	7	0.5
I	42	a	7.0	10	2.5
J	36	a	8.5	10	1.3
K	27	a	7.0	17	0.1
L	45	b	11.0	20	0.1
M	38	b	10.0	21	0.3
N	60	b	10.0	23	0.4
O	51	a	6.0	24	0.7
P	31	b	11.5	29	0.3

には片側性が多い。その後腫脹が著しくなるにつれて頭部，下顎部，肉垂などの腫脹も認められるようになる。発症鶏は動作が緩慢となり，しだいに沈うつ状態になり斃死する。一部の発症鶏においては頭部の腫脹とともに，斜顎や後弓緊張などの神経症状を呈する。

産卵中の種鶏では 1 ~ 10% の産卵率の低下が見られると報告されている^{11, 12)}。また，発症鶏群由来の種卵においては孵化率の低下が見られることもある。他方，孵化率や孵化した雛への影響は全く認められないとの報告もある⁶⁾。一般に死亡淘汰率は農場の飼育環境によって大きく左右されるとともに大腸菌による二次感染の有無や他の疾病との混合感染などによって大きく左右される。著者の経験では発症鶏を鶏舎内から取り出し，舎外で飼育し抗菌剤を投与すると症状の軽いものは回復する。

3 . 病 変

(1) 肉眼病変

発病当初の腫脹部は触診すると軟く，解剖時に，病変部皮下織に透明な水様物が認められる。その後，頭部全体が腫脹してくるような症例では皮下織は黄色ゼリー状を呈し，しばしば滲出物が混在するようになる。また，このような症例では皮下織の病変ばかりでなく外耳，内耳，眼窩下洞，さらには頭蓋骨の海綿状骨の洞内などに化膿病変が認められることが多い¹²⁾。

気管には，しばしば軽い炎症が見られる。内臓の肉眼病変は一般に乏しいが症状が重度なものでは細菌感染による気嚢炎，心嚢炎，肝包膜炎などの病変が認められることもある。産卵中の鶏では頭部の肉眼病変に加えて卵墜や腹膜炎などが認められることがある。

(2) 組織病変



写真1 頭部腫脹症候群
頭部の腫脹が著明

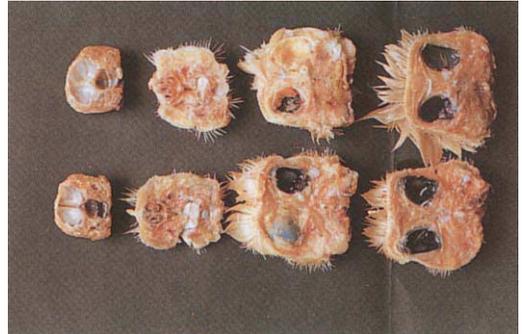


写真3 頭部腫脹症候群
頭蓋骨の化膿病変



写真2 頭部腫脹症候群
頭部皮下の病変，黄色膠様物の滲出

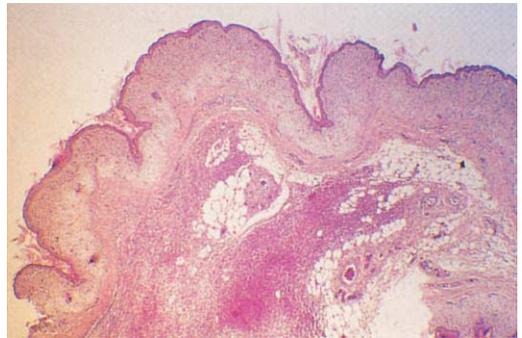


写真4 頭部腫脹症候群
頭部病変部の皮膚の組織
高度な水腫と細胞浸潤

組織学的変化としては，顔面の蜂窩織炎，頭部海綿状骨の化膿性炎，鼻炎，外耳炎，内耳炎，眼窩下洞炎，気管炎及び髄膜炎などである。皮膚病変は偽好酸球やリンパ球の浸潤と高度な水腫を主徴とする蜂窩織炎が認められる。又，しばしば壊死や多核巨細胞の形成を併う肉芽腫様病変が認められる。鼻腔の変化としては，水腫偽好酸球，リンパ球の浸潤，粘膜上皮細胞の剥離，肉芽組織の増生などが認められる。気管では，粘膜上皮の剥離，充出血，偽好酸球，リンパ球の浸潤などである。

4. 病因

病因としては，七面鳥鼻気管炎（Turkey Rhinotracheitis = TRT）ウイルスが強く凝われている。多方，コロナ様ウイルス¹¹⁾，伝染性気管支炎ウイルス^{9, 11, 15)}，ニューカッスル病ウイルスの関与を示唆する報告もある。イギリスにおいてはSHSの発生原因としてTRTウイルスが原因であるとの考え方が強い。

Williams¹⁶⁾らはTRT生ワクチンを研究開発し七面鳥におけるワクチン予防効果を報告してい

る。しかし、プロイラーのSHSの予防効果については確認されていない。以下、TRTウイルスやその他の原因について述べることにする。

(1) TRTウイルスの性状および七面鳥と鶏に対する病原性

TRTウイルスはパラミクソウイルス科のニューモウイルス属(Pneumovirus)に分類され、トリRS(Respiratory Syncytial)ウイルスとも呼ばれている。大きさは80~200nmである。このTRTウイルスはニューカッスル病ウイルスと異なり血球凝集素、ノイラミナーゼを持たない¹⁷⁾。ウイルスは七面鳥の胚気管器官培養、発育鶏卵、鶏胚線維芽細胞、鶏胚気管、サル腎株化細胞、Vero細胞などで増殖することができる⁶⁾。

TRTウイルスに対する抗体検査としては、ELISAテスト、間接蛍光抗体法、中和試験などが用いられる。

TRTウイルスの七面鳥に対する病原性は、元気消失、咳、くしゃみ、鼻汁の流出、流涙などの臨床症状の発現と気管上皮細胞内の好酸性細胞質内封入体形成を特徴とする気管炎の病理組織学的変化である³⁾。3週齢の鶏に対する病原性は七面鳥の臨床症状と類似する。

(2) TRTウイルスの鶏への感染状況

Wyethら¹⁷⁾は、SHS病状が認められた6プロイラー種鶏群の発症前、および回復期の鶏から採血し、TRTウイルスに対する抗体をELISA法によって検査して比較した結果、抗体の陽転が確認されたと報告している。Pattisonら¹²⁾は、14養鶏場の鶏群を20週齢~53週齢までに数回採血しELISA法でTRTウイルス抗体を調査した。抗体の陽転はSHS発症群、産卵低下群の一部、異常のなかった鶏群の一部において認められたと報告している。Cookら²⁾

は、七面鳥にTRTが流行した1985年を境にその前後の鶏血清について調査を行ない、1985年以前はプロイラーコマーシャル、プロイラー種鶏、採卵鶏、計19鶏群いずれにも抗体陰性であったが、1985年以後は検査した52鶏群の中で中和抗体法では56%の陽性、ELISA法では63%の陽性であったと報告している。このことからTRTウイルスがプロイラーコマーシャル種鶏および採卵鶏に広く感染、分布していることが示唆された。しかし、抗体の陽転はSHS難症鶏、産卵異常鶏、呼吸器病、異常難だけではなく健康鶏群にも陽転が認められSHSの原因ウイルスとは断定できなかった。

わが国では、浦本ら¹⁵⁾がSHS様疾病の発生を初めて報告し、更にこれらの鶏群がTRTウイルス抗体を保有していることを確認した。その後、佐川ら¹⁴⁾はELISA法で日本各地の採卵鶏とプロイラー、計814例の血清について調査した。そして、採卵鶏は65%、プロイラー50%と高率にTRTウイルス抗体を保有しており、全国的にこのウイルスが浸潤していることが判明した。また、検査した鶏は臨床症状を示すものは少なく不顕性感染が主であると述べている。

七面鳥についても検索を行い抗体陽性を確認している。

(3) SHS鶏からのTRTウイルス分離とその病原性

Picaultら¹³⁾によるとSHS発症鶏の喉頭の気管、肺の混合乳剤の濾液をSPF七面鳥およびSPF鶏に鼻腔内接種したところ七面鳥に鼻気管炎、鶏に目の周囲の腫脹と眼瞼の異常が発現した。この発症七面鳥の鼻汁濾液を鶏胚気管培養に三代継代しその培養液を濃縮し、電子顕微鏡で観察したところTRTウイルス粒子と一致

するウイルス粒子を認めている。また、このウイルスを接種された七面鳥および鶏では七面鳥におけるTRT病変と同じであったと報告している。

Buyers¹⁾はSHS発病プロイラーコマーシャル鶏の鼻汁を濾過し、その濾液を鶏胚気管器官培養及びVero細胞に接種した。卵黄内接種による鶏胚三継代で、またVero細胞三継代で異常が認められた。それらの鶏胚尿腔およびVero細胞培養液を濃縮し電子顕微鏡で検査し、多形成のウイルス様粒子を確認した。そして、このウイルスは鶏に感染させると呼吸器症状を誘発した。このウイルスはTRTウイルスと同群のウイルスでSHSの原因と考えられると報告している。今述べたようにSHSの病原体としてTRTウイルスが考えられる有力な研究報告もあるが、反面TRTウイルスを鶏に接種してもSHSの再現性に乏しいとの報告もあるので若干、紹介することにする。Jones⁵⁾は七面鳥胚気管培溶液で増殖したTRTウイルスをSPF初生ヒナに鼻腔内接種したところ、3～4日後にくしゃみ、鼻汁排泄、結膜炎などの症状が発現した。しかし目の周囲や頭部の腫脹は発現しなかった。また、Gough⁴⁾らは七面鳥、鶏、アヒル、ガチョウ、ホロホロ鳥、キジ、ペンギンにTRTウイルスを接種し、鳥類に対する感染性を調査した。3週齢のSPF鶏10羽にTRTウイルスを鼻腔内接種、噴霧した。4日後に上部気道からウイルスが回集され、2週間後から中和又はELISA抗体が検出されたがいかなる臨床症状も認められなかったと報告している。

今まで述べたようなことから、TRTウイルスが鶏のSHSの原因として考えられるが現在再現試験に必ずしも成功しておらず今後の研究成果

を見定める必要がある。

(4) その他の誘因

ニューカッスル病 (ND)

SHSはMorleyとThomson¹¹⁾によって初めて報告された。SHS発生前の1970年代に南アフリカにおいてニューカッスル病が流行していた。南九州でもSHSが流行した頃を前後してニューカッスル病の発生があったと言われている。私の経験でもSHSが発生した農場においてニューカッスル病の抗体が異常に高い値を示すことがしばしばある。ニューカッスル病においても呼吸器症状、顔面の腫脹及び神経症状を示すことがある。さらに細菌感染を併発すると重度な顔面腫脹を現わすことがあるかもしれない。いずれにしてもニューカッスル病との鑑別診断は必要である。

伝染性気管支炎 (1B)

SHSを日本で初めて報告した浦本¹⁵⁾はSHS発症鶏の気管及び顔面などの病変部から1Bウイルスを分離しその後の抗体の上昇をも確認している。また、布谷⁹⁾もSHS発症鶏において1Bウイルスを確認している。1Bに大腸菌が二次感染したものでも眼窩下洞の炎症による顔面の腫脹がみられることがある。1Bウイルスの関与も考えられる。

大腸菌・ブドウ球菌などの細菌感染

一般にSHSの頭部の皮下織から大腸菌、ブドウ球菌などが分離されることが多い。著者らの調査では分離される大腸菌の血清型には特異性がない。大腸菌を顔面皮膚へ乱刺接種すると接種後4～36時間で高度な水腫が再現される⁶⁾。SHSの発生には大腸菌などの二次感染、飼養環境なども大きく影響されると考えられる。

(5) 類症鑑別

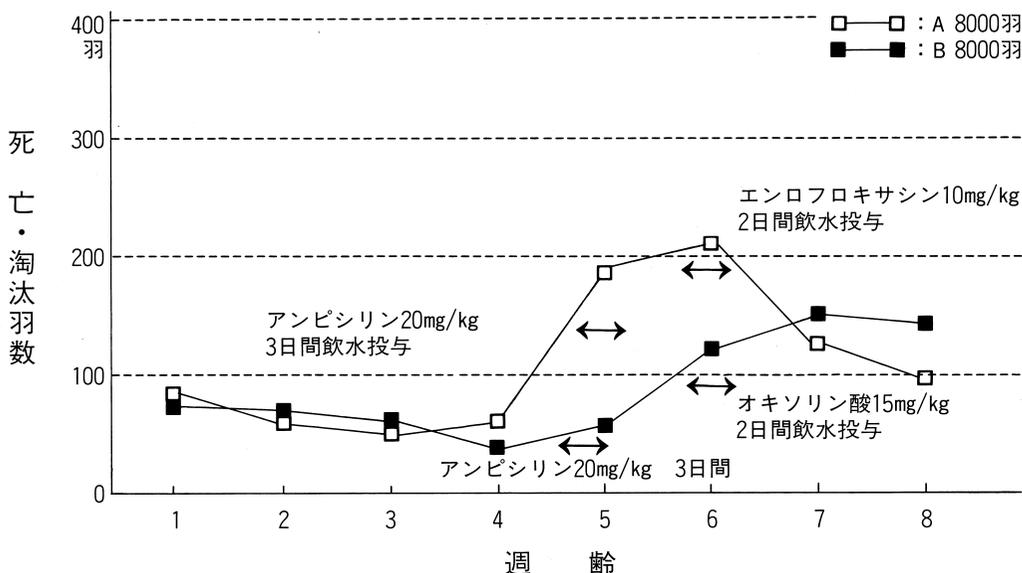
咳，くしゃみ，流涙，鼻汁の排泄などの症状と顔面の腫脹を示すような疾病たとえばニューカッスル病，伝染性気管支炎，マイコプラズマ感染症，伝染性コリーザなどの疾病との類症鑑別が必要である。しかし，これらの疾病と混合感染することもあり，十分な配慮が必要である。一般にブロイラーコマーシャル雛ではSHSが発生する3～6週齢頃はマイコプラズマ症，伝染性コリーザなどの感染は少ない。また，この2つについては病因検索で区別できる。1Bは野外に広く浸潤しており，その感染時期もSHSの発生と前後しており診断が困難かもしれない。ニューカッスル病については病因的検索で区別が可能である。

(6) 予防・治療

予防・治療については，現在のところ原因が確

立しておらず根本的な対策はない。しかし，一般に発病には大腸菌・ブドウ球菌などの細菌感染が関与している症例が多くこれらの細菌感染を抑制することはSHSの発生被害を軽減するために有効である。

対策としては，感受性薬剤：アンピシリン，クロラムフェニコール，カナマイシン，特にニューキノロン系薬剤の投与が有効である（図参照）。また，しばしば次回導入群に発生することもあるので出荷後の水洗・消毒を徹底して行なうことも重要である。飼育環境の改善，特に換気管理や密飼いなどにも注意する必要があるだろう。英国ではTRTウイルスの生ワクチンが開発されつつあり，今後，SHSの応用効果も期待されるかもしれない。



(佐藤 優：動薬研究 48：10，1993)

ブロイラーに発生したSHSと大腸菌の複合感染例

文献

- 1) Buys, S.B., Du Preez, J. H. and Els, H.J. : Swollen head syndrome in chickens. : a preliminary report on the isolation of a possible aetiological agent. J.S.Afr.Vet. Assoc. 60, 221-222 (1989)
- 2) Cook, J.K.A. et al. : Demonstration of antibodies to turkey rhinotracheitis virus in serum from commercially reared flocks of chickens. Avian Pathol. 17, 403-410 (1998)
- 3) Giraud, P. et al. : Turkey rhinotracheitis in France: Preliminary investigation on a ciliostatic virus. Vet. Rec. 119, 606-607 (1986)
- 4) Gough R.H. et al. : Experimental infection of turkeys, chickens, ducks, geese, guinea fowl, pheasants, and pigeons with turkey rhinotracheitis virus. Vet. Rec. 123, 58-59 (1988)
- 5) Jones, R.C., Baxter-Jones, C. and Savage, C.E. : Experimental infection of chickens with ciliostatic agent isolated from turkey rhinotracheitis. Vet. Rec. 120, 301-302 (1987)
- 6) 鶏病研究会 : 最近注目されている Swollen Head Syndrome (頭部腫脹症候群). 鶏病研報 27, 142-148 (1991)
- 7) 近藤篤一 : S H S 様疾病の発生状況について. 第183回鶏病事例検討会講演要旨. 鶏病研報 30, 230 (1994)
- 8) 近藤篤一, 黒木昭浩 : ブロイラー種鶏に発生した Swollen Head Syndrome (S H S) 様疾病. 鶏病研報 29, 214-218 (1994)
- 9) 布谷鉄夫ら : S H S の野外発生例について, 第183回鶏病事例検討会講演要旨, 鶏病研報 30, 230 (1994)
- 10) 前田稔 : ブロイラー鶏の Swollen Head Syndrome (: S H S, 頭部腫脹症候群). 獣医界第133, 36-44 (1992)
- 11) Morley, A.J. and Thomson, D.K. : Swollen-head syndromen in broiler chickens. Avian Dis. 28, 238-243 (1984)
- 12) Pattison M. et al. : Observations on swollen head syndrome in broiler and broiler breeder chickens. Vet. Rec. 125, 229-231 (1989)
- 13) Picault, J.P. et al. : Isolation of a TRT-like virus from chickens with swollen-head syndrome. Vet. Rec. 121-135 (1987)
- 14) 佐川輝男 : 野外における T R T 抗体の分布. 第183回鶏病事例検討会講演要旨. 鶏病研報 30, 230 (1994)
- 15) 浦本京也 : わが国のブロイラーにはじめて発生した, Swollen Head Syndrome. 鶏病研報 26, 247-253 (1990)
- 16) Williams, R.A. et al. : Further studies on the development of alive attenuated vaccine against turkey rhinotracheitis. Avian Pathol. 20, 585-596 (1991)
- 17) Wyeth, P.J. et al. : Preliminary observations on a virus associated with turkey rhinotracheitis. Vet. Rec. 119, 139 (1987)

黒毛和種子牛の下痢に対するエンロフロキサシンの治療効果

小田 雄作

はじめに

牛の哺育・育成中の疾病の中で最も多いのは消化器病であり、肉用牛の哺育牛での発生は特に多い。繁殖和牛飼育農家は、かつては少数飼育が多くを占めていたが、近年は少数飼育農家が減少し、飼育規模の大型化傾向がみられる。飼育規模の拡大につれ、多頭飼育牛舎での出生子牛に下痢、肺炎等の疾病が多発するようになり、特に哺乳期の子牛に下痢による死亡事故が増加している。

著者は集団飼育する黒毛和種繁殖牧場において、子牛の離乳までに遭遇する様々な事故に対する対策を検討し、予防プログラム、治療マニュアルを作成、1991年より実行した結果、事故率が徐々に減少し、1993年4月～1994年3月までの1年間に特に大幅に事故率を減少させることができたことを報告した^{1,2)}。

今回は、その中でニューキノロン系抗菌剤であるエンロフロキサシン製剤を治療プログラムに採用した、1993年10月～12月の成績について報告する。

材料および方法

(1) 試験実施牧場

試験実施牧場は、北海道河東郡音更にある、常

時1,300頭の繁殖牛を飼育し、年間1,000頭の子牛を生産する黒毛和種繁殖牛大規模牧場である。なお、育成牧場は50km離れた足寄にある。

(2) 試験期間

1993年10月より12月まで。

(3) 供試牛

本牧場の各種予防プログラム(表1)を実施されているにもかかわらず、下痢が発症し、治療マニュアルに従って、経口補液、点滴輸液ならびに第一選択薬としてホスホマイシンまたはナリジクス酸を投与したが改善しなかった黒毛和種子牛を供試した。

(4) 供試薬剤および投与方法

エンロフロキサシン2.5%および5%注射液(バイエル株式会社製)を使用した。薬剤は定められた用法・用量にしたがって、エンロフロキサシンとして2.5～5 mg/kgを1日1回、原則として3日間、頸部皮下に注射した。

(5) 観察項目

投与開始前、4日目、5日目(投与終了2日目)に臨床症状、糞便性状を観察し、表2に示すように項目別に評点化、記録した。

(6) 細菌検査

投与前後に直腸便を採取し、尿中細菌簡易定量鑑別キット、ウロメディウム(日水製薬株式会社製)を用いて、投与前後における大腸菌数測定を

表1 予防プログラム

対象	予防対策
新生子牛	生下時体重測定、乳牛の初乳1ℓ経口投与、ビタミンAD ₃ E、セレンおよびデキストラン鉄剤注射、当日および翌日の臍の消毒
哺乳子牛	IBR、BVD、PIおよびRSワクチン接種(生後30日および90日の2回)、コクシジウム予防(サルファ剤注射、45～50日)、生菌製剤の飼料添加(3週～90日齢)
母牛	ビタミンAD ₃ E注射、大腸菌ワクチン接種
環境	短期間の移動および消毒、場外からの動物の侵入防止

表2 観察項目および評点

	0	1	2	3
元 気	正常	緩慢	沈鬱	
食 欲	正常	不振	廃絶	
脱 水	正常	軽度	重度	
糞 便	正常	軟便	泥状	水様

試みた。この方法は、ウロメディウム容器の下の線まで生理食塩水を入れ（約45ml）、その中に下痢便を約5ml加えてよく攪拌する。キャップをしてプレートの培地部分を十分浸した後、プレートを引き上げて容器内の糞便懸濁液を捨てる。内部を洗浄した後、再びキャップを装着し、37℃で24時間培養後に、変法DHL寒天培地に発育したコロニーの密度より大腸菌群数を推定するものである。

また、大腸菌耐熱性エンテロトキシン検出用キット（コリストEIA「生研」）を用いて耐熱性エンテロトキシン（ST）を、また、毒素原性大腸菌線毛抗原血清「生研」を用いて定着因子（K88，K99）を検索した。

分離された大腸菌について日本化学療法学会標準法に準拠してエンロフロキサシンに対する最小発育阻止濃度を測定した。

(7) 血液・血液生化学検査

投与前に頸静脈より採血し、白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均血球血色素量、平均血球血色素濃度を測定した。また分離した血清について、総タンパク、GOT、タンパク分画、CPK、総コレステロール、尿素態窒素を測定した。

(8) ウイルス検査

糞便試料から逆受身赤血球凝集反応法による口タウウイルスの検索を試みた。

(9) 効果判定

投与終了翌日までに臨床症状評点の総計がゼロになったものを著効、2日目に正常あるいは軟便に改善し他の臨床所見も著明に改善したものを有効、著明な改善が認められなかったものを、不変または増悪したものを無効とした。有効率は供試頭数中の著効および有効頭数の占める割合で算出した。

試験成績

(1) 供試牛の背景

治療対象牛は日齢7～25日（平均13.1日）、体重35～80kg（平均42.2kg）の黒毛和種子牛35頭（雄20，雌15）であった。エンロフロキサシン投与前の第一選択薬は、ホスホマイシン28，ナリジクス酸6，ST合剤1例であり、投与時の症状の程度は、軽症8，中等症20，重症7例であった。供試した2種類のエンロフロキサシン製剤のうち、2.5%注射液は14例に、5%注射液は21例に使用した。1日投与量は2.1～2.9mg/kg（平均2.5mg/kg）であり、全例で3日間連続投与した。

(2) 臨床所見

観察期間中の臨床症状および糞便性状の推移を図1および図2に示した。

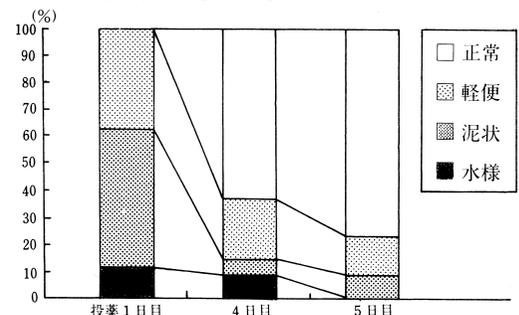


図1 臨床症状 - 糞便

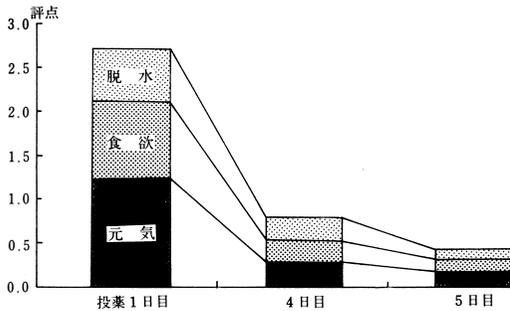


図2 臨床症状の推移

ほとんどの症例で投与中に症状は著明に改善し、投与終了翌日までに21例で、2日目までに29例で評点がゼロとなった。効果判定は、著効21、有効8、無効5、判定不能1で、有効率は82.9%であった。

(3) 細菌・ウイルス検査

表3に糞便の細菌・ウイルス検査を実施した13例における成績を示した。大腸菌は全例で検出されたが、耐熱性エンテロトキシン、定着因子(K88, K99)は検出されなかった。ウロメEDIUMにより算出した直腸便中菌数推移では菌数減少5、不変4、増加3、不明1例であった。

ロタウイルスは3例で検出された。

分離細菌のエンロフロキサシンに対する感受性は概ね良好で、MIC値は0.05~0.39 μg/mlであった。

(4) 臨床検査

供試牛のうち14頭について、投与前の血液検査ならびに臨床生化学検査を実施した。

血液検査結果では、平均赤血球数が $929 \pm 148.5/\text{mm}^3$ と高かったほかは、白血球数 $10.3 \times 10^3 \pm 2.5/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン $11.3 \pm 2.2\text{g/dl}$ 、ヘマトクリット値 $36.2 \pm 6.0\%$ とほぼ正常の範囲にあった。

血清総タンパクの平均値 $5.6 \pm 0.5\text{g/dl}$ 、アルブ

ミン $52.3 \pm 4.6\%$ 、グロブリンは1が $16.8 \pm 1.9\%$ 、2が $18.1 \pm 2.4\%$ 、3が $13.2 \pm 5.6\%$ で、A/G比は 1.1 ± 0.2 であった。またSSTTは $1.44 \pm 9/\text{dl}$ であった。

BUN, CPKはともに正常であった。血清総コレステロールは $35.1 \pm 16.3\text{mg/dl}$ であった。

考察

エンロフロキサシンはドイツ・バイエル社が動物専用開発したニューキノロン系抗菌剤であり、わが国でも1992年より発売されており、子牛用経口服液と注射液がある。人体用医薬品としてのニューキノロンの重要性から、公衆衛生上の配慮により、本系統の薬剤の畜産用としての使用は、第一選択薬が無効の場合に限定されているが、広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力から、第二選択薬としてもなおかつ高い効果が期待できる薬剤である。

本牧場における下痢症の治療には、通常第一選択薬としてホスホマイシンまたはナリジクス酸を2~3日間投与、無効例には第二選択薬としてベンジルペニシリン+ストレプトマイシン合剤を投与していた。90%の症例がここまでで治療できており、通常は、さらに無効な例にのみエンロフロキサシン製剤を使用してきた。エンロフロキサシンは他剤無効例にも効果を示したが、症例数が少なく、また手遅れになることもあって、これまでに本剤の評価が十分行えていなかった。そこで、本剤の治療プログラムへの定着化の可能性を検討する目的で、より広範な症例に使用するため、ベンジルペニシリン+ストレプトマイシン合剤に代えて本剤を第二選択薬として使用し、その効果を評価した。

子牛の感染性下痢症の主要原因としてはロタウ

表3 分離大腸菌4株の各種薬剤に対する感受性

薬剤名	S	I	R
アンピシリン	1/4		3/4
メシリナム	3/4	1/4	
ストレプトマイシン			4/4
カナマイシン	1/4		3/4
スペクチノマイシン	3/4	1/4	
オキシテトラサイクリン	1/4		3/4
クロラムフェニコール	3/4		1/4
コリスチン	4/4		
ナリジクス酸	3/3		
オキシリン酸	3/3		
エンロフロキサシン	4/4		
ホスホマイシン	3/4		1/4
ピコザマイシン	2/3	1/3	
スルファモノトキシム・ オルメトプリム	2/4		2/4

ウイルス、コロナウイルス、毒素原性大腸菌、サルモネラなどがあるが、ウイルスと毒素原性大腸菌との混合感染は急激かつ重症である。本試験ではエンテロトキシン、吸着因子は検出されなかったが、本試験対象以外の子牛よりベロトキシン産生大腸菌が検出されており、その関与があった可能性もある。分離大腸菌はいずれもエンロフロキサシンについては良好な感受性を示した。また対象外の子牛から分離されたベロトキシン産生大腸菌1株を含む4株の薬剤感受性を表3に示した。アンピシリン、ストレプトマイシン、オキシテトラサイクリンなどに低感受性を示すものが目立った。この傾向は平成7年5月現在もそれほど変わっておらず、エンロフロキサシンに対する感受性は依然高い。

腸管内の菌数の推移を、ウロメEDIUMを使用する簡易定量法により検討した成績では、減少は5例、不変4例、増加3例で、一貫性はなかったが、これは投与後の採材ポイントがややばらつい

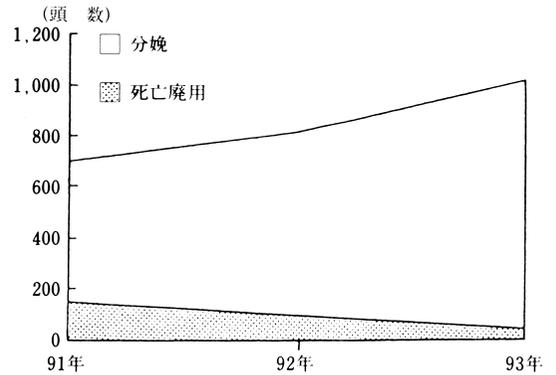


図3 分娩と事故の推移

ていたことも原因かと思われ、エンロフロキサシンによる菌数の推移の検討に、本方法が有用であるかどうかを結論付けるには、さらなる症例の積み重ねが必要と思われた。

ウイルスでは、ロタウイルスが3例から検出され、大腸菌との混合感染が確認された。また、当農場ではコクシジウムの常在も問題となっており、同時期に斃死した子牛から大量の*Eimeria zuernii*が検出されている。

血液検査値では赤血球数が若干高く、脱水による濃縮が示唆されたが、血清総タンパクはやや低く、下痢による吸収不良が多少あったものと考えられた。その他はこの日齢の子牛の正常の範囲である。

エンロフロキサシンによると思われる副作用は認められなかった。以前にナリジクス酸を使用した子牛に破行を呈するものがあり、キノロンカルボン酸による関節毒性が疑われたが、エンロフロキサシンではそのような症例は認められなかった。

著者は過去3年にわたり実施してきた子牛の疾病予防対策の中で、実施前20%あった事故率

が、逐次減少し、特にエンロフロキサシンを使用した時期を含む平成5年度の事故率が4.8%までに大幅に減少したことを先に報告した(図3)。子牛の多発疾病対策は、さまざまな要因が重なり、複雑な様相を呈しており、対策を立て、実行し、その成果が現れるまでに3年を要した。本報告では、その対策のごく一部分としての下痢症治療プログラムにおけるエンロフロキサシンの有用性について検討したが、エンロフロキサシンは当農場における治療プログラムの第二選択薬として有用性の高い薬剤であることが示唆された。しかしながら、寺門³⁾が報告しているように、ニューキノロンはナリジクス酸などのオールドキノロン耐性大腸菌に対し、感受性は示すもののMIC値は上昇し、交差耐性を示す。今回第一選択薬にナリジクス酸を使用した6例での無効率は16.7%、その他の薬剤を用いた29例では13.8%で、有意差は認められないが、ナリジクス酸使用例に若干無効例が多い傾向であった。エンロフロキサシンを第二選

択薬とする場合には、第一選択薬についても検討をし直す必要がある。ミヤリサンの併用については統計学的解析は実施していないが、子牛の下痢対策に有用であるとの印象を得たので、現在ミヤリサンなどの生菌製剤をまず投与し、抗菌剤は重症のものに使用している。第一選択は腸内細菌数の減少を目的としてホスホマイシンを使用し、無効例に第二選択薬としてエンロフロキサシンを使用する。再発例には最初からエンロフロキサシンを使用するが例数は少ない。コクシジウム対策にはサルファ剤またはサルファ剤とオルメトプリム配合剤を入れ換えながら使用している。下痢症対策とワクチネーションで呼吸器感染症の発症も最小限度にすることができ、現在の事故率は3%以下にまで減少している。

参考文献

- 1) 北獣会誌38:188,1994
- 2) 畜産の研究49:238-246,1995
- 3) 寺門誠致:動薬研究43:27,1990

泌乳牛におけるエンロフロキサシン (Baytril®) の抗菌作用と薬物動態試験*

K. Walser B. Gandorfer A. Steinberger E. Treitinger and Th. Winter
(監訳：小久江栄一)**

要約

乳房炎乳汁試料から大腸菌200株，黄色ブドウ球菌206株，連鎖球菌309株を分離して，エンロフロキサシン (Baytril) のMIC値を測定した。大腸菌，黄色ブドウ球菌はジャイレース阻害物質であるBaytrilに対して高い感受性を示した (大腸菌：MIC中央値0.06 µg/ml，MIC₉₀0.14 µg/ml；黄色ブドウ球菌：MIC中央値0.12 µg/ml，MIC₉₀0.31 µg/ml) が，連鎖球菌に対してはBaytrilは*in vitro*において十分な有効性を示さなかった (MIC中央値1.0 µg/ml，MIC₉₀1.98 µg/ml)。

2.5mg/kg体重の用量を静脈内注射，筋肉内注射，または皮下注射して，血清および乳汁中の有効成分濃度を測定した。測定は感受性の高い大腸菌株を標準細菌とする寒天拡散試験 (穿孔板試験) により微生物学的に行なった。

いずれの投与経路においても，大腸菌と黄色ブドウ球菌に対しては前述の投与量で血清濃度が確実にMIC₉₀以上になることが確認された。特に重要なのは，Baytrilが血液 - 乳汁関門を容易に透過し，乳汁中に蓄積されることが確認されたことである。乳汁中では血清中より常に何倍も濃度が高く，また残留時間も長かった。以上の結果，Baytrilは非経口投与により急性乳房炎の治療に有効であると考えられる。

1. 緒言

エンロフロキサシン (商品名Baytril®) は獣医用に開発された，ナリジクス酸型のキノロンカルボン酸系合成抗菌剤である。基本化合物を変化させることにより，抗菌作用が同系統の旧世代抗菌薬ナリジクス酸に比べ約4倍高くなり，また，血清蛋白結合が減少し，組織浸透性が改善され，半

減期が増大した。エンロフロキサシンは「第三代」のフッ素化ジャイレース阻害物質 (フルオロキノロン) のグループに属する。

ジャイレースは細菌細胞の酵素で細菌のRNA合成に重大な役割を果たす。Petzinger (1991) はジャイレースの機能の特徴を具体的にわかりやすい言葉を用いて次のように述べている。染色体の，長い，閉じた円形二重鎖DNAは，切って短い手頃な長さの紐にし，細胞核内に取り入れることができるようにしなければ，長過ぎて細菌細胞に取り込むことは出来ない。

この難問は，ひとつの閉じた円形DNAらせん鎖が形成され，そのらせんがさらにらせん構造をとり「超らせん」が形成されることによって解決され，染色体を細胞内に取り込むことができるようになる。この段階にジャイレースが介入する。ジャイレースの作用によってDNA鎖に切り込みが入り，それが再び閉じて，最終的には構造RNAの鎖がねじれる。このジャイレースのコントロール下で細菌細胞内でDNAの複製，転写，組換え，修復が行なわれる。ジャイレースの作用が阻害されると，らせんが解けた一本鎖DNAが残り，RNA合成を行なうことができず，細菌細胞は死滅する (Cozzarelli, 1980; Wolfso & Hooper, 1985; Adam & Christ, 1987; Andriole, 1989; Malik, 1989; Petzinger, 1991)。

以上の報告書によれば：Baytrilの抗菌作用はグラム陽性およびグラム陰性の多種の病原菌に及ぶと考えられ，また，*in vitro*においては多種の細菌に対して効果を示している (Scheer, 1987a)。

Baytrilの治療適用範囲については近年多く報告されている。ブタ (子豚)，ウシ (子牛)，ヒツジ，イヌ，ネコにおける大腸菌，サルモネラ菌，ブドウ球菌，シュードモナス，ボルデテラ，

*Untersuchungen zur antibakteriellen Aktivität und Pharmakokinetik von Enrofloxacin (Baytril®) bei der laktierenden Kuh

出典：Tierärztliche Umschau 48, 414~419 (1993)
ミュンヘン大学動物診療所

**東京農工大学獣医薬理学教室

パスツレラ感染, およびニワトリとシチメンチョウにおけるマイコプラズマ感染に一貫して「良好～非常に良好」な投与結果が得られている (Sindern, 1985; Pommelet, 1986; Moser, 1986; Rademacher, 1986; Awad - Masalmeh & Willinger, 1986; Spiecker, 1986; Espinasse, 1987a, b; Bauditz, 1987a, b, c; Behr et al., 1988; Hackmann & Schierz, 1989)。

Baytrilは全身的にも局所的にもよく忍容される。薬物安全性試験では急性毒性および亜慢性毒性はわずかしら認められていない。ただ注目すべき点は, Baytrilの動物試験において若齢ラット, ウサギ, イヌで観察された関節症である(軟骨の成長障害による関節障害)。Baytrilの胎児毒性作用, 催奇作用もしくは突然変異誘発作用は報告されていない(Altreuther, 1987)。

以下, Baytrilに対する, ウシにおける主要乳房炎病原菌の*in vivo*における感受性試験について, また薬物動態, 特にBaytrilの血液 - 乳汁閉門透過性の問題について報告する。まず, *in vitro*で確認された抗菌活性を血清と組織(乳汁中)で得られる*in vivo*における到達濃度の点から検討する。これにより, 急性乳房炎治療へのBaytrilの利用の可能性を考えることができる。

2. Baytrilの抗菌活性

最小発育阻止濃度(MIC)を測定することにより, Baytrilの抗菌活性を調べた。MICの定義は, 「寒天プレート上もしくはブイヨン中において, 顕微鏡下で観察可能な増殖を阻害する有効成分の最小濃度」である。

MICの測定はDIN規格58940第6部によるプレート希釈法に従って行なった。すなわち, ミューラー・ヒントン培地(Merk, 品番5437)に

洗浄したウシの赤血球7%を添加し, プレートに細菌数が $10^7/\text{ml}$ になるように細菌懸濁液を接種した。イソ・センシテスト用ブイヨンによる平行測定では, 供試細菌種に対して一貫性のある結果が得られた。またこの試験法は国際標準規格の条件に適合している。

本試験には, 急性もしくは慢性乳房炎に罹患している雌牛の乳汁から分離した合計715菌株を供試した。同定の結果, これらは大腸菌200株, 黄色ブドウ球菌206株, 連鎖球菌309株であり, このうち183株はエスクリン陽性で, 68株はエスクリン陰性(B群を除く), 58株はB群連鎖球菌であった(Steinberger, 1986; Treitinger, 1986; Winter, 1988)。

2.1 結果

最も重要なMIC値の測定結果を表1および図1に示した。

大腸菌株では $0.03 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で約3分の1が増殖を阻害され, $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ではほとんどすべての菌株の増殖が阻害された。MIC値が0.5および $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ は200菌株のうち2菌株のみであった。

黄色ブドウ球菌株では $0.06 \sim 0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 付近のMIC値の頻度が高く, $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ では全菌株の増殖が阻害された。

これに反して, 連鎖球菌のMIC値は異なる様相を呈した。ここでは $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 付近が最も頻度が高かった。約3分の1の菌株は $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度でようやく阻害された。

図1は個々のMIC濃度で阻害された菌株の累積百分率を示す。特に, 90%の菌株が阻害された濃度(MIC₉₀)を示した。

乳房分離細菌種に対するBaytrilの*in vitro*における活性の特徴を正確に知るために, 関連する

表1 *E. Coli*, *Staph. aureus*, *Streptococcus*に対するエンロフキサシンのMIC ($\mu\text{g/ml}$)

菌種	菌株数	MIC領域	最頻値	中央値	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. coli</i>	200	< 0.03-1	0.06	0.06	0.04	0.14
<i>Staph. aureus</i>	206	< 0.03-0.5	0.25	0.12	0.10	0.31
<i>Streptococcus spp.</i>	309	0.25-8	1	1	0.76	1.98
内訳						
esculin 陽性	183	0.25-8	1	1	0.82	2.16
esculin 陰性 (Group B以外)	68	0.25-4	0.50	0.50	0.42	0.81
Group B	58	0.50-4	1	1	0.81	1.83

訳注) esculin 陽性: *S. salivarius*, *S. milleri*, *S. mutans*, *S. rattus*, *S. bovis*
 esculin 陰性: *S. agalactiae*, *S. mitor*

MICデータを表1にまとめた。MIC範囲は細菌の繁殖が阻害された濃度範囲を示す。

最頻値は観察した最も頻度の高い濃度、すなわちMIC範囲内の最頻MIC値である。中央値は全観察値の最大限半分がそれより小さく、最大限半分がそれより大きい値である。

MIC₅₀とMIC₉₀の濃度も示した。これは供試菌株の50%および90%が阻害される濃度である。

国際的に使用されているMIC中央値とMIC₉₀のリストには特に注目すべきであり、これは実際の治療の有効性を考える上で重要である。

3. Baytrilの薬物動態

特定の細菌種に対する最小発育阻止濃度の測定により得られた有効成分の*in vitro*における抗菌活性から、*in vivo*において得られる効果がある程度予測することができる。MICが低いということは、他の条件を考慮しない場合、感染部位における抗菌作用の確実性を示すのではなく、可能性を示すと考えられる。中等度の投与量で得られる血清および組織濃度を知って初めて、*in vivo*での有効性について言及することができる。吸収、分布、蓄積、排泄といった薬物動態の値と、生体内における有効成分の蛋白結合や化学変化

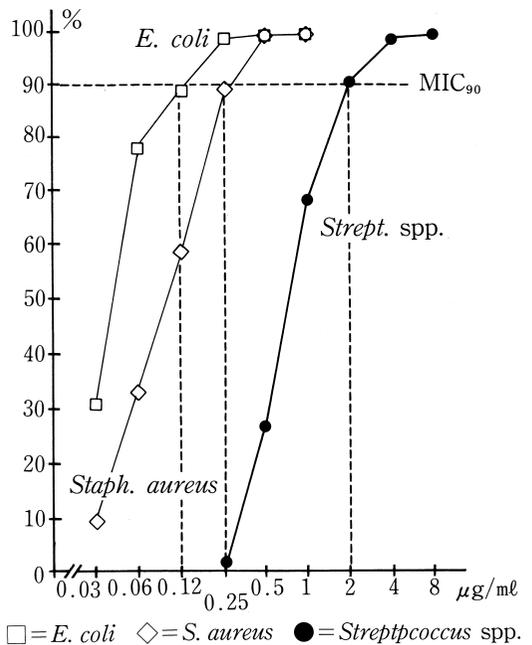


図1 ドイツにおける乳房炎臨床分離株に対するエンロフキサシンの発育阻止累積百分率とMIC₉₀

は、有効成分の経時的変化に影響を与えている。つまり、これらは体内における有効成分濃度や残留時間を決定する (Kuschinsky & Lullmann,

1987)。

ここで問題となっているBaytrilによる乳房炎の非経口治療の可能性に関して、セントラルコンパートメントである血液と感染部位である乳腺における有効成分到達濃度は非常に重要である。特に乳腺濃度は乳汁の濃度として測定することができる。感染部位における抗菌作用は、深部に存在する乳腺への組織浸透性が良好な場合のみ期待することができるからである。そのため、ここでは血液-乳汁関門の透過性に特に注意しなければならない。

Baytrilの薬物動態反応を解明するために、合計18例の雌牛(DFV, 搾乳1回, 泌乳期間3~8ヵ月, 1日の乳量9~19kg, 臨床的, 細菌学的, 細胞学的に健康な乳腺)において、投与量および投与方法を変えて、血清および乳汁中の濃度変化を調査した(Gandorfer, 1991)。

雌牛各3頭からなる試験群にBaytril10%注射液を2.5mg/kg体重または5.0mg/kg体重の用量で、単回静脈内注射(頸静脈), 筋肉内注射(三頭筋), または皮下注射(頸部側面)した。投与直前および投与後0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72時間目に血液および乳汁試料を採取した(頸静脈より留置カテーテルで血液を採取。搾乳開始から乳量の4分の1を採取。)

エンロフロキサシンの濃度は、高感受性大腸菌株を標準細菌とするイソ・センシテスト寒天(オキシド, 品番CM471)を用いた寒天拡散法(穿孔平板試験)によって、微生物学的に測定した(検出限界0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。血清濃度に対する基準は相同血清とし、乳汁濃度に対してはpH7.2のリン酸緩衝液とした。

コンピュータ計算により、全投与方法における平均値, 標準偏差, 濃度-時間曲線に対する面積積分値(曲線下の面積=AUC), および排泄相半減期の関係を得た。これらのパラメータにより、泌乳牛におけるBaytrilの薬物動態の特徴を十分に示すことができる。ここでは投与量2.5mg/kg体重のBaytrilの投与結果のみを示した(表2)。

3.1 結果

図3には静脈内注射後の血清および乳汁の濃度-時間曲線を示した。血清中では初期濃度が高く、その後は投与後0.5~12時間にわたって直線的に急激に減少し、12時間後には検出限界の0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。

乳汁濃度は、0.5時間後には既に1.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達しており、1時間後には血清濃度より顕著に高くなり、2時間後には最大値に達した。投与後2~8時間では乳汁濃度は血清濃度の約8~10倍に

表2 エンロフロキサシンの血清および乳汁中薬物動態(2.5mg/kg単回投与後)

	経路	C max($\mu\text{g}/\text{ml}$)	t max(h)	t 1/2(h)	AUC($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	AUC M/S
血清中	i.v.			1.7	6.8	
	i.m.	1.1	2	6.8	7.3	
	s.c.	0.7	6	6.5	6.7	
乳汁中	i.v.	5.3	2	4.8	25.9	3.8
	i.m.	1.7	4	18.1	28.4	3.9
	s.c.	2.0	4	10.3	24.2	3.6

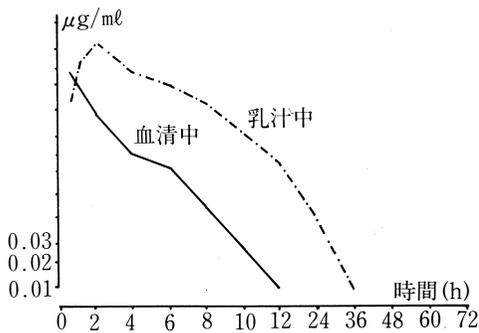


図2 エンロフロキサシン2.5mg/kgを静注後の血清中および乳汁中濃度

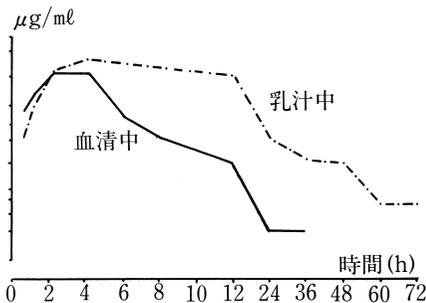


図3 エンロフロキサシン2.5mg/kgを筋注後の血清中および乳汁中濃度

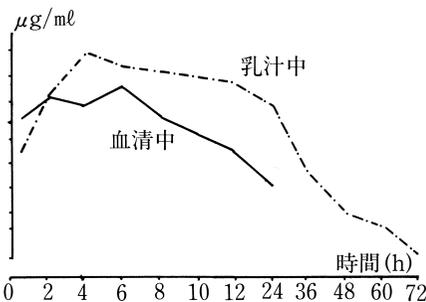


図4 エンロフロキサシン2.5mg/kgを皮下注後の血清中および乳汁中濃度

なった。12時間後でもなお0.26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。36時間後によく検出限界に達した。乳汁では半減期は4.8時間であった。AUCは血清値の3.8倍であった(25.9:6.8)。

筋肉内注射および皮下注射後の濃度 - 時間曲線の変化を比較することができる(図3, 4)。筋肉内注射後の血清濃度は、皮下注射に比べ顕著に早く高濃度に達する。筋肉内注射の2時間後には約1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の最大値に達した。一方、皮下注射では同時間後には筋肉内注射後の濃度の約半分の値にしか達していなかった。投与後6時間ではこの関係は反対になった。すなわち、皮下注射後の濃度は筋肉内注射後の濃度の2倍に達した。徐々に値は低下するがこの差は24時間後まで続いた。筋肉内注射及び皮下注射後における濃度はそれぞれ12時間後には0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.17 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 24時間後には0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

筋肉内注射と皮下注射後の濃度変化をさらに比較すると、血清中と乳汁中の濃度変化は同様であった。確かに乳汁中では筋肉内注射後の最初の2時間の血清濃度はより迅速に上昇したが、4時間後には両投与方法ともほぼ2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。4~36時間では両曲線は全く同じで、36時間後に初めて曲線に違いがでた。皮下注射では濃度は直線的に減少し、72時間後には検出限界の0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。一方、筋肉内注射では0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から0.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に減少し72時間後も同じ濃度が検出された。

4. 考 察

本試験で得られたBaytrilの最小発育阻止濃度は、大腸菌ではMIC範囲が0.03~1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 中央値0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$, MIC₉₀0.14 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

黄色ブドウ球菌ではM I C 範囲が0.03~0.5 µg/ml, 中央値0.12 µg/ml, M I C₉₀0.31 µg/mlであった。この結果は先のScheerによる報告(1987a)とほとんど一致している。Scheerは異なる10ヶ所の研究所から得た試験結果をまとめている。さらに、Weber & Wachowitz(1990)が実施したディスク法による耐性試験の結果とも十分に適合することができる。そこでは大腸菌550株のうち5株(0.9%)のみが耐性があると評価された。また、連鎖球菌121株のうちイヌ由来の2株(1.7%)が耐性を示した。

Baytrilに対して連鎖球菌は明らかに感受性が低かった。M I C 範囲は0.25~8 µg/mlで、中央値は1 µg/ml, M I C₉₀はほぼ2 µg/mlであった。既にScheerが連鎖球菌に対してM I C 範囲0.06~4 µg/ml, 中央値0.75 µg/mlであるとして、同様の感受性範囲を示すことを報告している。Weber & Wachowitzは連鎖球菌はBaytrilに対して48.7%という高い耐性を示すとしている。

一般的に認められているように、*in vitro*でのM I C 値が中等度の投与量で得られる血清濃度より明らかに低い時、細菌はその有効成分に対して感受性を示すと考えられる。本報告書によると、2.5mg/kg体重を非経口投与するとBaytril-血清濃度は約1 µg/mlに達した。

この値を根拠にすると、本試験の結果より大腸菌と黄色ブドウ球菌はBaytrilに対して高い感受性を示すと評価することができる。M I C₉₀0.14 µg/mlと0.31 µg/mlで、これらの菌種に対する値はそれぞれ血清中濃度はこれらの約7倍と3倍になる。

連鎖球菌の*in vitro*における感受性は、M I C 中央値が1 µg/mlであり、これは*in vitro*で得られる血清値のまさに範囲内にある。またM I C₉₀はほぼ

2 µg/mlであった。これより、Weber & Wachowitzが彼らの試験試料で証明しているように、Baytrilに対して耐性を示すと考えられる。

有効成分のM I C 値と血清濃度の知識は治療に利用する可能性を評価するのに重要な基準である。ところが最近では感染が生じる器官の組織における有効成分濃度も重要になっている。

Baytrilの組織への移行が非常に良好であることは、多方面で証明されている。多種にわたる動物試験および多様な投与形態において、ほとんどの場合、有効成分濃度は血清中より器官における方が高いことが証明されている(Scheer, 1987b)。一般に非経口投与された有効成分が血液から乳腺へ移行するのは確かに困難なことである。多くの物質はそこでの透過を厚い血液-乳汁関門に程度の差はあれ妨害される。

Baytrilがこのような組織バリアを透過する問題については、Franklin & Astrom(1986)が初めて取り組んだ。彼らは健康な牛と急性乳房炎に罹患した雌牛にBaytrilを静脈内注射または筋肉内注射し、乳汁では血漿よりも濃度が数倍高いことを見いだした。これはここで述べた試験結果によって全面的に証明されたことになる。Baytrilは非常に迅速に乳汁中に移行する。非経口投与法で全例乳汁中の濃度は血清濃度を超えており、また残留時間も明らかに長かった。Baytrilが乳汁中に非常に高濃度になる理由は、まだ最終的に解明されていない。

最初に提起した急性乳房炎治療へのBaytril使用の可能性の問題に関しては、本試験結果より非経口投与後、主要な乳房炎の原因菌である大腸菌と黄色ブドウ球菌に対して、乳汁中に十分に高い有効成分濃度を十分な期間維持できると結論することができる。これに対して乳腺の連鎖球菌感染

については、Baytrilは推奨できない。連鎖球菌に対するMIC₉₀の2 µg/mlという値は、乳汁中では皮下注射もしくは筋肉内注射による投与では

得られず、静脈内投与でほんの一時的に2 µg/mlを超えたにすぎなかったからである。

恙虫病研究の変遷と現状

川村 明義* 野上 貞雄** 村田 道里*** 田中 寛**

はじめに

戦後、恙虫病研究者の貴重な資料となった田宮猛雄編『Recent advances in studies of Tsutsugamushi disease in Japan』が昭和37(1962)年に出版⁷⁴⁾されてから30余年が過ぎた。恙虫病の研究は近年著しい展開を見せ、多村らは、恙虫病の病原体*Rickettsia tsutsugamushi*はエンペロープの化学性状などが*Rickettsia*属の他の種とは異なり、特に16S rRNAの遺伝子解析から新属を提唱、恙虫病リケッチアは一属一種の*Orientia tsutsugamushi*と改名されることになった⁷⁶⁾。また、恙虫病リケッチアとその伝播に関する研究の集大成は川村が中核となり、Tsutsugamushi disease(東京大学出版会)として今秋刊行された。日本人が先駆的な業績を挙げた恙虫病の研究は研究者に限られてきているので、本稿では、いま歴史的な節目を迎えようとしている恙虫病研究の変遷と一部ではあるが最新の知見を紹介し、礎となった日本の先達の偉業を讃えたい。

1. 恙虫病の概略

恙虫病とは、恙虫病リケッチア*Rickettsia tsutsugamushi*(Rt)を保有するツツガムシの幼虫が媒介する急性感染症で、典型的な症状は、発熱、頭痛、発疹、刺口(図1)とリンパ節腫脹を伴う。恙虫病の発生地はRt保有ツツガムシの生息域に限定され、主な分布は東南アジアを中心に図2に示される地域であるが、アフリカで感染したと思われる日本人の症例も報告されている⁴⁷⁾。

日本の恙虫病には2型があり、1つは古典的恙虫病と称され、アカツツガムシ*Leptotrombidium akamushi*が媒介し、新潟、秋田、山形の日本海に面する河川敷で、夏季にのみ発生する。1946年ま

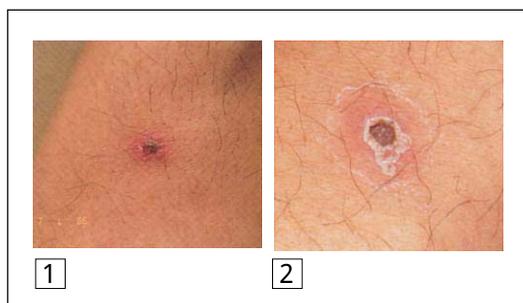


図1 Changes in the eschar of Tsutsugamushi disease patient.

- 1 7th day of illness with blister and black scab
- 2 14th day of illness with a black crust over the eschar(Takahashi et al.,1991)

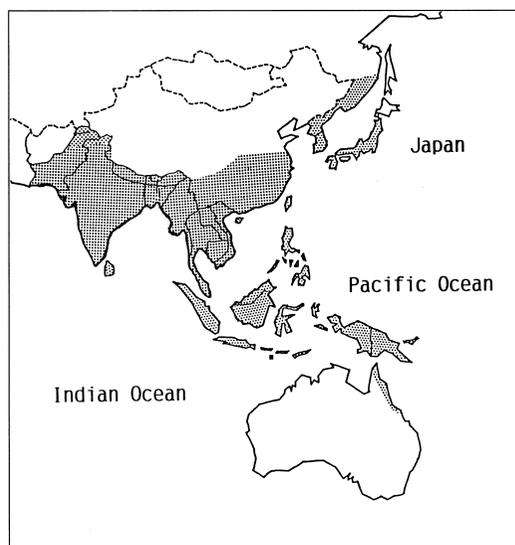


図2 Geographical distribution of Tsutsugamushi disease

ではこの夏型の古典的恙虫病のみが知られていたが、1951年以降、媒介種がアカツツガムシでなく、秋から冬にかけて発生するいわゆる新型恙虫病が各地で発見された⁷⁴⁾。この新型恙虫病は、主にフトゲツツガムシ*L.pallidum*,あるいはタテツツガムシ*L.suctellare*が媒介する。治療

* 東京大学名誉教授, ** 日本大学農獣医学部, *** 自治医科大学
*** 東京大学名誉教授・IMR-JICA, Malaysia

には、抗生物質のうちクロラムフェニコール、テトラサイクリン系だけが著効を示し、完治するが、診断がつかないまま抗生物質の選択を誤ったための死亡例が、毎年わずかながら見られる。恙虫病が季節的ではあるが、広く分布するありふれた地方病である以上、特に汚染地区の医師と衛生担当官は常に恙虫病に配慮する必要がある。

2. 恙虫病の伝播

2.1. ツツガムシChigger mite

ツツガムシは節足動物門 蛛形綱 ダニ目に含まれるツツガムシ科Family Trombiculidaeの2亜科とレーウェンフェク科Family Leeuwenhoekiiidaeの2亜科に属する動物群を指し、世界で1,600種以上、日本では約110種が知られている³⁰⁾。ツツガムシの生活史は、卵 - 幼虫 - 若虫 - 成虫の4期からなり、若虫と成虫は土中で捕食性の自由生活を過ごすのに対し、幼虫は寄生期を有し、ネズミ類などを宿主としてその組織液を吸う。幼虫(図3)は3対の脚を持ち、孵化して未吸着のものは体長0.3mm前後で、辛うじて肉眼で認められる。幼虫の寄生は原則として1回だけで、繰返し吸着

することはない。

2.2. *R. tsutsugamushi*の経卵伝達

1回しか寄生しないツツガムシ幼虫が伝播するという事は、未吸着幼虫はすでに雌成虫からの垂直伝達によりRtを保有していることを示し、媒介種のRt陽性コロニーでは、経卵および経発育期的にRtが伝達する。マレーシアにある米国の研究グループが媒介ツツガムシの実験室内飼育を確立し、フレッチェツツガムシ*L. fletcheri*^{52, 54)}、アレニコラツツガムシ*L. arenicola*^{53, 59)}、デリーツツガムシ*L. deriense*⁵¹⁾のコロニーで、Rtの経卵伝達を証明しているが、これらのRt陽性・陰性コロニーのうち、陽性コロニーはすべて雌の単性のみであることは注目すべき点である。一方、日本では高橋ら⁷²⁾が、フトゲツツガムシの実験室内飼育コロニーを樹立し、経卵伝達を明らかにしているが、雌雄比はほぼ同じである。

現在、Rtはツツガムシの共生体であるにもかかわらず、陰性コロニーの幼虫は、Rt保有動物から取り込んだRtを伝達できないと理解されている。Traubら⁷⁸⁾はRt感染動物にRt陰性ツツガムシを吸着させ、Rtがツツガムシに移行し、かつ次の世代へも一例のみ伝達することができたと報告したが、他の研究者は全て否定的成績を示している。

2.3. *R. tsutsugamushi*型と媒介ツツガムシ種

RtにはGilliam, Karp, Katoの3標準株が登録され、日本では近年分離されたKuroki, Kawasaki, Shimokoshiの3分離株を加えた6株が抗原に用いられている。この型別と媒介ツツガムシ種との関連性は解明されていない。最近、川森ら²⁴⁾は富士山麓では、フトゲツツガムシはKato株を、タテツツガムシはKawasaki株を媒介すると報告した。しかし、アジアにおけるツツガムシから

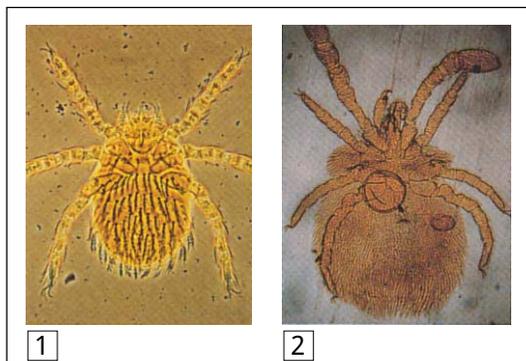


図3 *Leptotrombidium pallidum*(1)larva(2)adult)

検出されたRt型は単独ではなく混合であること^{61, 62)}、海保ら²¹⁾は患者血清の各株に対する抗体価の高低とその患者から分離されたRt株が一致しないこと、また、高橋ら⁷³⁾は実験室内飼育のフトゲツツガムシはKarp株を伝達しているが、ツツガムシから直接nested-polymerase chain reactionでRtDNAを検索するとKawasaki株や、Kuroki株も検出されることから媒介種とRtの型別の関係は画一的でない。

3. 恙虫病リケッチアの諸性状

3.1. *R. tsutsugamushi*の構造蛋白

Rtのエンベロープの主要ポリペプチドは約10種で、Rt株に共通に見られるのは80, 70, 60, 54~58, 46~47 kDaで、量的には54~58kDaが最も多く、約20%に相当する^{40, 75)}。これらポリペプチドのうち60kDaは内部に存在し、大腸菌の熱ショック蛋白60kDa同族と相同性が高いとされている⁷⁰⁾。各Rt株の型特異抗原(TSA)は54~58kDaのポリペプチドが主なもので、共通抗原は70, 46~47kDaである^{13, 17, 38, 40, 75)}。

3.2. 56kDa型特異抗原(TSA)の精製

Rt疎水性エンベロープポリペプチドであるTSAの遺伝子クローニングと塩基配列が解析され、Rt6株のTSAポリペプチド56kDaの塩基配列とアミノ酸組成の相同性から、Gilliam, Karp, Kuroki株は近縁性が高く、Kawasaki株はGilliam株とは近いが他とは異なり、Shimokoshi株は他の株とは最も遠い関係であることが明らかになった^{45, 46, 69, 71, 75)}。

3.3. *R. tsutsugamushi*の薬剤感受性

Rtに特異的に作用し、従って恙虫病の特効薬となるのはテトラサイクリン系抗生剤(tetracycline, demethylchlorotetracycline, doxycycline,

minocyclineなど)で、培養細胞増殖Rtに対するminimum inhibitory concentration(MIC)は0.005~0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。キノロン剤は新旧を含めてRtに対するMICは2.5~3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で中等度の効果が認められるが、 β -ラクタム系抗生剤はペニシリン系および第1~3世代のセフェム系もMICは全て>1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、全く無効である^{10, 33, 34, 74, 79)}。しかし、他種のリケッチアではMICがキノロン系には0.09~3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 β -ラクタム系のbenzyl penicillinには25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ampicillinには100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (それ以外のペニシリン系は1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$)であり、Rtだけが異なる。

4. 恙虫病の確定診断

日本の古典的恙虫病は極めて重症型で、致命率は新潟県では1903~1948年間で31.9%、秋田県では1915~1917年間で36.8%、1920~1950年間で21.1%、山形県では1913~1949年間で40.1%と非常に高く、かつ患者数は新潟県が多く、山形県は少なかった^{26, 74)}。それが、抗生物質が使用され始めた1950年を境にして誤診による例外的死亡者(大半は新型恙虫病)を除いて、致命率はゼロに転じた。従って、恙虫病では確定診断が極めて重要である。

WHOのtask forceにおいて恙虫病の確定診断法として、免疫蛍光法(IF)と免疫ペルオキシターゼ法が認定された⁵⁸⁾。両法では抗体クラスの分別も可能で、特異的IgM抗体の検出による感染初期の診断が推奨される。また、最近Rt標準株の型特異抗原を支配する56kDa遺伝子の塩基配列の一部分をプライマーとして利用し、polymerase chain reaction(PCR)およびnested PCRによる分離株のDNAが検出できるようになった^{15, 16)}。すなわち、患者の血液、感染マウ

ス材料や媒介ツツガムシ中のRtDNAの検出がPCRによって比較的簡単に検出できる。

一方、従来用いられていた補体結合反応(CF)は感度が低く、また旧書に記載されているWeil-Felix反応は元々交差反応を利用しているので特異性に乏しく、むしろ誤診の誘因になる。

5. 恙虫病研究の変遷

5.1. 恙虫病の発見

恙虫病と思われる熱性疾患の最初の記録は、中国で実に313年に葛洪により『抱朴子』という当時の臨床便覧に媒介ダニの形態と共に記載されており、巢元方(610)がこの疾患の疫学、臨床、治療について、今日でも納得できるくらい正しい表現で詩に託し、1596年には中国の有名な医師、李時珍が『本草綱目』という著書で恙虫病の特色を記載している。従って、中国では古くから恙虫病様疾患の存在が認識されていたが、本格的調査研究は1942年になってから始まっている¹⁴⁾。

日本でも新潟、山形、秋田県の河川敷で、真夏にケダニあるいはアカムシと呼ばれるムシに刺されて発症する重篤な熱性疾患が古くから知られていた。この疾患をダニ媒介には否定的であったが、急性感染症として最初に科学的に臨床像を記載したのはBaelz and Kawakami (1879)³⁾である。この報告を契機に多くの学者が本病に対する研究を始め、病原体解明の先陣争いが行われた。その結果、ツツガムシが媒介者であることが判明し、ついに1930年、長与ら³⁹⁾が病原体を含む材料をウサギの前眼房内に注入、デスメー膜内にリケッチアを増殖、継代させる手法によりこのリケッチアを恙虫病の病原体と断定、*Rickettsia orientalis* Nagayo, Tamiya, Mitamurae et Sato,

1930と命名発表した。これに対し、緒方ら⁴²⁾は異説を唱えたが、Bergey便覧では第6版⁷⁾からPhilipの判断により*Rickettsia tsutsugamushi*を採用している⁵⁰⁾。この間の経緯については命名規約上からの疑問もあり後述する。

病原体決定前後のこの時期には、恙虫病研究史に特筆される日本人の業績が多くなされた。特に、当時の恙虫病の実験動物には唯一ヒトと同じ症状を示すサルが用いられていたが、ウサギの精巢内接種法⁴¹⁾や前述のウサギの前眼房内接種法³⁹⁾を経て、緒方らにより現在でも広く用いられているマウスの腹腔内接種法⁴³⁾が開発された。また、川村(麟)は、恙虫病が日本の単なる一地方病でなく極めて特色ある熱性疾患であることを、その臨床、疫学、病理、病因、媒介ツツガムシなど全般にわたり英、独語の2論文^{26, 27)}によって世界に紹介した。

一方、日本以外でも恙虫病類似疾患の存在が、1902年デリー、スマトラ、1908年台湾東部、フィリピン、1910年北クイーンズランド、1915年サイゴン、マレー半島、1930年ニューブリテン、1933年ビルマ、1935年ニューギニア、1939年ジャワなどで報告されていたが、致命率が低く、日本の古典的恙虫病のように注目されなかった^{18, 26, 44)}。

5.2. 第二次世界大戦下の恙虫病

恙虫病の研究は、病原体決定後はほぼ逼塞状態であった。ところが、恙虫病汚染地である東南アジア、西南太平洋地域が第二次世界大戦の戦場となった。連合軍側では地域によっては直接の戦死者よりも恙虫病による被害が上回り、記録に残っている患者数は10,241名以上、死亡者は394名以上、致命率は平均では3.85%だが、最も高い地域は35.3%にもなった⁴⁹⁾。連合国側

では、まずオーストラリアが1943年始め、米国が1943年10月、英国が1944年2月にそれぞれ恙虫病対策の専門家チームを急きょ組織して集中的な研究を開始した^{2, 4, 5, 9, 29, 32, 49}。その結果、恙虫病の研究は飛躍的に進み、免疫診断法として発育鶏卵増殖RtによるCox-Craigie型抗原¹²)を用いる補体結合反応(CF)などが確立された。

5.3. 新型恙虫病の出現

日本では大戦後の1946年秋、米国駐留陸軍兵士がアカツツガムシの存在しない富士山麓で訓練中に恙虫病に集団罹患し、次いで1948年秋に同地域で米国海兵隊員にも恙虫病の発生が観察され、日本にも夏季に発生する古典的恙虫病とは別の新型恙虫病の存在が確認された。富士山麓での恙虫病発生の報告は日本の研究者を刺激し、広範な調査の結果、1951年以降、横浜市鶴見、伊豆七島(七島熱)、房総半島、伊豆半島、香川県(馬宿熱)などで新型恙虫病の流行地が連続して発見された⁷⁴)。また、同時に佐々らが日本全国のツツガムシ調査⁶⁰)を行い、かつ福住、羽里、北岡、川村(明)らは患者ならび患者発生地区のノネズミから相次いでRtの分離に成功した⁷⁴)。

日本におけるこの一連の研究に対し、米国政府は田宮猛雄東京大学名誉教授を代表に研究助成(1954年~1960年)を行い、日本の大半の恙虫病研究者で組織されたチームにより、全国での患者、ノネズミのRtの保有率、Rtの増殖・精製法と診断法、血清疫学、ツツガムシなどに関する膨大な調査研究が展開され、その成果は冒頭の単行本として刊行された⁷⁴)。この田宮グループの業績を評価して、米国政府はさらに、北岡正見、浅沼靖両博士をそれぞれ別個の代表者として恙虫病研究に対する研究助成を行った。その主な成果は、CFとIFによる恙虫病の診断法の確立

と分離Rtの型別^{20, 22, 64-66})、Rtの可溶性抗原の分離⁶⁷)、弱病原性Rtのヌードマウスによる分離と維持³⁷)、Rt保有ツツガムシの種とヒトへの嗜好性およびRt保有率¹)、Rt感染動物(マウス、ノネズミ)からツツガムシへRtの伝播の可能性と次世代への伝播^{35, 77})などである。

このように研究が展開している間に、日本での恙虫病患者はなぜか急減(図4)し、消滅かとするられていた。しかし、後述のように1976年頃から日本で、そして1985年頃から韓国で恙虫病が急激に流行しだしたのである^{11, 25, 57})。

5.4. 恙虫病の再燃

伊豆七島でタテツツガムシ媒介性の恙虫病(七島熱)が、1951年から1953年の秋から冬季にかけて流行した。症状は比較的軽症であったが、Rtは患者やノネズミから容易に分離できた。しかし、1955年以降は散発的な発生を除き七島熱の流行は確認されず^{23, 25})、著者らが繰り返し行ったノネズミや媒介ツツガムシからのRtの分離は全て不成功に終わった。八丈島では、過去1918年と1935年に熱性発疹性疾患の流行の記録があり、これが七島熱とするとその流行は15から25年間隔の

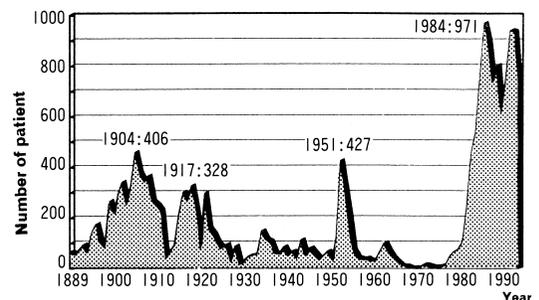


図4 Annual of Tsutsugamushi disease in Japan from 1889 to 1992(Yoshida, 1995)

周期的なものと考えられ、川村は恙虫病の再燃を予告した^{23, 25)}。この予告通り、1974年に伊豆大島で恙虫病患者の発生が始まり、1976年には三宅島にも発生した。しかし、1951年からの七島熱の流行での患者数は560名であったのに対し、著者らの1976年～1977年の調査では三宅島で僅か12名の患者しか確認されなかった。また、再三の調査にもかかわらず、この三宅島の流行期においてノネズミやツツガムシからのRt分離は僅かに抗体陰性のドブネズミからヌードマウスを用いることによって分離できた1株(Karp型)のみであった²³⁾。一方、三宅島のノネズミの血清疫学が1977から1980年にかけて行われ、1977年1月に0%(0/25)であった陽性率が1978年11月には83.3%(15/18)に急上昇し、その後約50%レベルで推移した。1978年5月から10月にかけての三宅島と利島の島民の血清疫学では各々25.9%(42/162)と23.5%(23/98)が抗Rt抗体陽性であった。しかし、その抗体価は低く(160倍未満)、これら抗体陽性者全員が七島熱の既往歴やこの数年発熱の経験もなかった。これらは、両島の全住民の1/4が非病原性のRtに感染し、不顕性感染をしていたことを示唆する²³⁾。

古典的恙虫病の減少傾向は、アカツツガムシ発生地の治水や土地の改良などの環境変化が主な原因と思われる。しかしながら、近年の恙虫病の流行は今までに本病に遭遇していない若い世代の増加、ノネズミの異常繁殖、殺虫剤の使用制限、誤った抗生物質の使用などと関連づけることのみでは全てを説明はできない。しかも、既述のように1974年以降10年間近く七島熱を含む恙虫病が全く報告されなかった多くの地域で著しい流行が起こっている^{23, 25, 54)}。

6. 近隣諸国における恙虫病の現状

6.1. 韓国

韓国では1951～1953年に8例の米軍兵士の患者が報告されて以来、1985年に64例が報告されるまでの30年間患者発生の記録はなかった。その後、1986年の460例が1991年には2,166例もの患者が報告され、時期は10月(33.9%)と11(59.7%)月に集中している。患者は済州島を含む韓国全域から報告され、南部2道が高率で、慶尚南道(19.4%)、全羅南道(14.3%)、全羅北道(12.0%)、忠清南道(12.5%)の順で、これらの地域は全て平野である⁵⁷⁾。分離Rt型は、半島の中部では主にKarp型とGilliam型、南部からはKarp型に類似の新しい型であるBoryong型が分離されている¹¹⁾。フトゲツツガムシは韓国南部を除き韓国半島に分布する主要な種であり、タテツツガムシは、韓国半島南部や済州島に高密度に分布しており、Rtが分離されている^{55, 56)}。

6.2. 中華人民共和国¹⁴⁾

中国では古くから恙虫病の存在は知られていたが、実際の恙虫病の記録は1942年昆明(雲南省)でWeil-Felix反応で*Proteus* OXKに対する凝集素価の上昇によって確認した2名の患者が最初である。患者からRt分離に成功したのは1948年広東省で、1949年には26名の患者を確認、1952年には媒介種はデリーツツガムシと証明されている。1952～1954年の間に広州では500名以上の患者が発生、致死率が5.4%に及んだことも報告されたが、その後西南部中国での恙虫病発生は急速に減少し、1981～1984年になって再び少数の患者の発生が見られている。一方、海南島での恙虫病は発生を続け、1956～1985年の間の患者数は1万人を越している。同島住民

の血清疫学では1983年52.5%、1984年31.8%もの抗体陽性者があり、Rtは同島全域の患者から分離されている。同様に1986年新疆ウイグル自治区のSha Wan郡の健康正常人の血清疫学でも36.1%もの抗体陽性者が見ついている。さらに、東南部中国である福建省でも1951年以来恙虫病の発生が見られ、Rtは患者、ノネズミ、ツツガムシから分離され、浙江省でも1954年以来同様の様相を呈している。また、1951年には初めて広西壮族自治区で恙虫病の発生が報告され、患者の75%は6～8月に発生する。この発生時期は、他地域でもほぼ同様で5月に始まり6～7月がピークで、8月に終るが、海南島は例外で東南アジアと同様1年中患者が発生する。この患者発生時期は、デリーツツガムシの発生時期ともほぼ一致しているが、福建省ではタテツツガムシも媒介種である可能性がある。また、浙江省での恙虫病の媒介ツツガムシの主力は、ガオフツツガムシ*L. gaohuensis*と考えられている。なお、福建省で分離されたRtの型別はKarp, Gilliam, Karp-Gilliam混合型とTA716型であった。1985年から韓国で恙虫病の再流行が始った頃、揚子江の北の山北省で1986年に初めて恙虫病の発生が報告された。患者の発生は9月で10月にピーク(84.6%)を示し、媒介種はフトゲツツガムシが考えられる。

6.3. 台湾

台湾東部に地方病として存在する熱性発疹性疾患が恙虫病類似疾患であると1908年に報告され、それが恙虫病と確認されたのは1914年で、致死率は約3%と低かった^{18, 26, 36)}。その後、濃厚汚染の離島として、澎湖島が目撃された⁸⁰⁾。現在、台湾での患者発生は年間毎年100名以上で、媒介ツツガムシ種は離島を含む平野部は東

南アジアと同様デリーツツガムシが主役であるが、山地の森林地区にはタテツツガムシとフトゲツツガムシも採取されている⁴⁸⁾。澎湖島で患者、デリーツツガムシ、ノネズミから分離されたRt49株の型別はTA716型46.9%、Karp+TA716混合型34.7%であり、中国での福建省のそれと類似性が認められる⁶³⁾。

台湾、海南島と同様な亜熱帯、熱帯地域の東南アジア、西太平洋地域での恙虫病はほぼ一年中発生する。

7. 病原リケッチアの命名

恙虫病の病原リケッチアの学名は、認証細菌名リスト(1980)⁶⁸⁾により、*Rickettsia tsutsugamushi* (Hayashi, 1920) Ogata, 1931と決定されている。この認証リストと1984年のBergey便覧により、1980年1月1日を細菌命名の優先権に関する再出発日とすることが宣言され、国際的に同意された。この宣言の意義は、1980年1月1日以前に発見、命名された細菌の学名は以後すべてこの認証リストに従い、命名の優先権など歴史的な経過論争は打ち切るという合意で、この精神は動物命名国際規約でも古くから存在した。それは有名な学名が世界中で使われている場合、それより優先権のある記載が地方でしか読めない出版物から拾い出されて優先権を主張されても、学会に大きな混乱を招くので、長期に認められた学名はたとえ間違いであっても、そのまま有効とする条項が規約に存在する。これらの命名規約を考えながら、本章では誤解の多い恙虫病病原体の命名問題に終止符を打ちたい。

Bergey便覧第7版(1957)⁸⁾によれば、Rtの学名は、林の*Theileria tsutsugamushi*¹⁹⁾を出発点としている。しかし、この記述と手書き図をみ

ると、全体的には明らかにPiropasmida目に属するTheileria属の原虫が描かれており、林が本当にリケッチアを発見し、論文に誤って属名をTheileriaと記載したとは思われない。Blakeら⁹⁾の記載によれば、Wolbachは林の記載の通りにリケッチアの分離を試みたが成功しなかったとある。

論文の上で明瞭にリケッチアを記載したのは緒方・海野(1929)⁴¹⁾が最初である。この研究では患者の血液をウサギの睾丸に接種し、病原リケッチアの分離、病原体の描写、さらに別のウサギの睾丸への伝達に成功している。ただし、論文は和文で書かれ、病原体の名前は二命名法による学名で記載されていないが、この両研究者が恙虫病病原体の真の発見者といえる。緒方はこの病原体を1927年に長与や、また、川村(麟)にも分与している。長与らは、この乳剤をウサギの前眼房内に接種することによって病原体を見つけ、これを初めてRickettsia属の微生物と同定し、1930年に論文に初めて二命名法の学名でRickettsia orientalisと命名して公表³⁹⁾した。一方、1931年に緒方⁴²⁾はRickettsia tsutsugamushi、川村(麟)・今川²⁸⁾はRickettsia akamushiの二命名法の学名により、各々病原リケッチアを公表した。この発表された3通りの学名を、国際命名規約に照らしてみると、緒方と海野は最初の病原体発見者と判定されるものの、その際に正規の学名で公表していないので、R. tsutsugamushiもR. akamushiもR. orientalisより公表が遅れており、R. orientalisの同物異名(synonym)として取り扱われる。

Bergey便覧を古くさかのぼると、第5版(1939)⁶⁾にはまだRickettsiaceae科を取り入れておらず、最初に記載されたのが第6版(1948)⁷⁾である。

Bergey便覧⁷⁾の最初に記載された学名はRickettsia tsutsugamushi (Hayashi) Ogataであり、学名に必要な公表年号がHayashiにもOgataにも付いていないので、どの論文を特定してこの二命名法を有効としたのか不明である。この第6版Bergey便覧脚注の記載が恙虫病リケッチアの学名を歪めた原因で、その脚注によれば、恙虫病の、病原体の最初の記載はTheileria tsutsugamushi Hayashi, 1920であり、緒方は二命名法でR. tsutsugamushiと書いた最初の研究者である、と述べている。さらに、第7版Bergey便覧⁸⁾では、学名の記載が、Rickettsia tsutsugamushi (Hayashi, 1920) Ogata, 1931と変わっている。この学名の記載方法は正しいが、この書式は第6版の脚注により、林⁹⁾が1920年に発見命名し、後に緒方⁴²⁾が1931年にTheileria属からRickettsia属に移した、と学名記載を正しく解釈しているが、第6版にはこの様な理由付けも結論も記載されていない。

もし、林が正しく病原体を観察していたとして、属名がTheileriaからRickettsiaに変わったならば、Rickettsiaと記載した最初の出版に準拠すべきで、学名はRickettsia tsutsugamushi (Hayashi, 1920) Nagayo, Tamiya, Mitamura et Sato, 1930と変わるのが正しいはずである。しかしながらTheileria tsutsugamushiは恙虫病の病原体の記載とは認められないので、公表された有効な二命名法の学名は長与ら(1930)³⁹⁾に優先権がある。しかし、経緯からみて、長与らには緒方から分与された材料で先がけて公表した道義的問題は残る。

時間経過を追って命名問題をたどり、1980年以前の細菌国際命名規約³¹⁾に従えば、正当な学名はRickettsia orientalis Nagayo, Tamiya,

Mitamura *et Sato*, 1930であったはずである。1948年のBergey便覧⁷⁾の最初の記載が間違っており、その誤用が一般化し、最後に認証細菌リスト⁶⁸⁾で正当化されたことは大変残念なことである。

一方、多村らにより提唱された、*Orientia tsutsugamushi*が1995年7月にInt. J. Syst. Bacteriol. に掲載⁷⁶⁾されたので、今後*Rickettsia tsutsugamushi*の学名は使用されなくなるが、実際に*Orientia*が普及するには数年の時間がかかるので、本稿には従前の*Rickettsia tsutsugamushi*を用いた。

おわりに

日本では、1976年以降恙虫病が全国規模で急速に流行しだしたが、それと期を一にしたように恙虫病の研究は細胞工学、遺伝子工学の進歩と合致して驚くべき発展を遂げつつある。本稿には、単行本に詳述された成果の一部しか紹介していないが、様々な分野の研究活動に寄与できれば幸いである。

参考文献

- 1) Asanuma, K. 1983. *Clin. Bacteriol.*, 10 : 174-179. (in Japanese).
- 2) Audy, J.R. 1949. *Bull. Inst. Med. Res. Malaya*, 1 : 1-82.
- 3) Baelz, E. and Kawakami, S. 1879. *Virchow's Arch. Pathol. Anat.*, 78 : 373-420.
- 4) Bengtson, I. A. 1945. *Publ. Hlth. Rep.*, 60 : 1483-1488.
- 5) Bengtson, I. A. 1946. *Publ. Hlth. Rep.*, 61 : 887-894.
- 6) Bergey, D.H. 1939. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. 5th ed. p.1032. (eds. D.H. Bergey, R.S. Breed, E.G.D. Murray and A.P. Hitchens). The Williams & Wilkins, Baltimore.
- 7) Bergey, D.H. 1948. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. 6th ed. p.1529. (eds. R.S. Breed, E.G.D. Murray and A.P. Hitchens). The Williams & Wilkins, Baltimore.
- 8) Bergey, D.H. 1957. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. 7th ed. p.939, p.1094. (eds. S.B. Robert, E. G.D. Murray and R.S. Nathan). The Williams & Wilkins, Baltimore.
- 9) Blake, F.G., Maxcy, K.F., Sadusk, J.F. Jr., Kohls, G.M. and Bell, E.J. 1945. *Am. J. Hyg.*, 41 : 243-373.
- 10) Brown, G.W., Saunders, J.P., Singh, S., Huxsoll, D.L. and Shirai, A. 1978. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 72 : 412-416.
- 11) Chang, W-H., Kang, J-S., Lee, W-K., Choi, M-S. and Lee, J-H. 1990. *J. Clin. Microbiol.*, 28 : 685-688.
- 12) Craigie, J. 1945. *Canad. J. Res.*, 23 : 104-114.
- 13) Eisemann, C.S. and Osterman, J.V. 1985. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 34 : 1173-1178.
- 14) Fan, M-Y., Walker, D.H., Yu, S-R. and Liu, Q-H. 1987. *Rev. Infect. Dig.*, 9 : 823-840.
- 15) Furuya, Y., Yoshida, Y., Katayama, T., Kawamori, F., Yamamoto, S., Ohashi, N., Tamura, A. and Kawamura, A. Jr. 1991. *J. Clin. Microbiol.*, 29 : 2628-2630.
- 16) Furuya, Y., Yoshida, Y., Katayama, T., Yamamoto, S., and Kawamura, A. Jr. 1993. *J. Clin. Microbiol.*, 31 : 1637-1640.
- 17) Hanson, B. 1985. *Infect. Immunol.*, 50 : 603-609.
- 18) Hatori, J. 1919-20. *Ann. Trop. Med. Parasitol*, 13 : 233-354. (in Japanese).
- 19) Hayashi, N. 1920. *J. Parasitol.*, 7 : 53-68.
- 20) Iida, T., Kawashima, H. and Kawamura, A. Jr. 1966. *J. Immunol.*, 95 : 1129-1133.
- 21) Kaiho, I., Tokieda, M., Yoshida, Y., Furuya, Y., Murata, M., Tanaka, H. and Kawamura, A. Jr. 1993. *J. Japan. Assoc. Infect. Dis.*, 67 : 196-201 (in Japanese)
- 22) Kawamura, A. Jr. 1969. *Fluorescent antibody techniques and their application*. pp 1-203. University of Tokyo Press, Tokyo and University Park Press, Baltimore and London.
- 23) Kawamura, A. Jr., Murata, M., Osono, M., Nogami, S., Shirasaka, H., Tanaka, H., Sudo, K., Suzuki, K., Miyairi, T. and Kijima, H. 1980. *Jpn. J. Exp. Med.*, 50 : 91-105.
- 24) Kawamori, F., Akiyama, M., Sugieda, M., Kanda, T., Akahane, S., Uchikawa, K., Yamada, Y., Kumada, N., Furuya, Y., Yoshida, Y., Yamamoto, S., Ohashi, N. and Tamura, A. 1992. *J. Clin. Microbiol.*, 30 : 2842-2846.

- 25) Kawamura, A. Jr. and Tanaka, H. 1988. *Jpn. J. Exp. Med.*, 58 : 169-184.
- 26) Kawamura, R. 1926. *Med. Bull. Coll. Med. Univ., Cincinnati*. 4 : 1-229.
- 27) Kawamura, R. 1930. Die Tsutsugamushi Krankheit. pp. 1387-1414. In : *Hand. d. pathog. Microorganismen (Begrundet von W. Kolle und A. V. Wasserman)*, 3. Aufl. Bd. , Gustav Fischer, Jena und Urbau & Schwarzenberg, Berlin und Wien.
- 28) Kawamura, R. and Imagawa, Y., 1931. *Zbl. f. Bakt.*, (1. Abt.), Orig., 122 : 261.
- 29) Kohls, G. M., Armbrust, C. A., Irons, E. N. and Philip, C. B. 1945. *Am. J. Hyg.*, 41 : 374-399.
- 30) Kumada, N. 1983. Trombiculid mites. pp. 161-206, pp. 467-469. In : *Acarina. Revised Ed. (ed. M. Sasa)*. University of Tokyo Press, Tokyo. (in Japanese).
- 31) Lopage, S. P., Sneath, P. H. A., Lessel, E. F., Skerman, V. B. D., Seelinger, H. P. R. and Clark, W. A. 1976. International code of nomenclature of bacteria. p. 180. American Society for Microbiology, Washington, DC.
- 32) McCulloch, R. N. 1946. *Med. J. Australia*, 1 : 717-738.
- 33) Miyamura, S., Sato, N. and Tamura, A. 1985. *J. Japan. Assoc. Infect. Dis.*, 59 : 486-488. (in Japanese).
- 34) Miyamura, S., Ohta, T. and Tamura, A. 1989. *Japan. J. Bacteriol.*, 44 : 717-721. (in Japanese).
- 35) Miura, T. and Kawai, K. 1968. *Japan. J. Trop. Med. Hyg.*, 9 : 13-15. (in Japanese).
- 36) Morishita, K. 1934. *Taiwan Sotokufu Chuokenkyusho Eiseibuyoho*, 216 : 1-76. (in Japanese).
- 37) Murata, M. and Kawamura, A. Jr. 1977. *Jpn. J. Exp. Med.*, 47 : 385-391.
- 38) Murata, M., Yoshida, Y., Osono, M., Ohashi, N., Oyanagi, M., Urakami, H., Tamura, A., Nogami, S., Tanaka, H. and Kawamura, A. Jr. 1986. *Microbiol. Immunol.*, 30 : 599-610.
- 39) Nagayo, M., Tamiya, T., Mitamura, T. and Sato, K. 1930. *Trans. Japan. Pathol. Soc.*, 20 : 556-566; *Jpn. J. Exp. Med.*, 8 : 309-318.
- 40) Oaks, E. V., Stover, C. K. and Rice, R. M. 1987. *Infect. Immunol.*, 55 : 1156-1162.
- 41) Ogata, N., and Unno, Y. 1929. *J. Chiba Med. Soc.*, 7 : 1215-1222. (in Japanese).
- 42) Ogata, N. 1931. *Zbl. f. Bakt.*, (1. Abt.), Orig., 122 : 249-253.
- 43) Ogata, N., Nakajima, G. and Kashima, S. 1932. *Tokyo Med. J.*, 2760 : 13-18. (in Japanese).
- 44) Ogata, N. 1958. *Rickettsia tsutsugamushi* (scrub typhus). pp. 1-167. Ishiyaku-shuppan Ltd., Tokyo. (in Japanese)
- 45) Ohashi, N., Nashimoto, H., Ikeda, H. and Tamura, A. 1990. *Gene*, 91 : 119-122.
- 46) Ohashi, N., Nashimoto, H., Ikeda, H. and Tamura, A. 1992. *J. Biol. Chem.*, 267 : 12728-12735.
- 47) Osuga, K., Kimura, M., Goto, H., Shimada, K. and Suto, T. 1991. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 10 : 95-96.
- 48) Otsuru, M. 1992. *J. Niigata Med. Soc.*, 106 : 473-478. (in Japanese).
- 49) Philip, C. B. 1948. *J. Parasitol.*, 34 : 169-191.
- 50) Philip, C. B. 1948. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. 6th ed. pp. 1089-1092. (eds. R. B. Breed, E. G. D. Murray and A. P. Hitchens). The Williams & Wilkins, Baltimore.
- 51) Rai, J. and Bandopadhyay, D. 1978. *Indian J. Med. Res.*, 68 : 31-38.
- 52) Rapmund, G., Upham, R. W. Jr., Kundin, W. D., Manikumar, C. and Chan, T. C. 1969. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 63 : 251-258.
- 53) Rapmund, G., Dohany, A. L., Manikumar, C. and Chan, T. C. 1972. *J. Med. Entomol.*, 9 : 71-72.
- 54) Rapmund, G. 1984. *J. Infect. Dis.*, 149 : 330-338.
- 55) Ree, H.-I., Lee, I.-Y. and Cho, M.-K. 1991. *Korean J. Parasitol.*, 29 : 87-92.
- 56) Ree, H.-I., Lee, M.-C. and Lee, I.-Y. 1991. *Korean J. Zool.*, 34 : 257-264. (in Korean).
- 57) Ree, H.-I., Lee, H.-S., Lee, I.-Y. and Yoshida, Y. 1991. *Korean J. Parasitol.*, 29 : 181-188.
- 58) Regional office for the Western Pacific of the WHO. 1987. Report of meeting of the task force on the serological diagnosis of Tsutsugamushi disease (scrub typhus), Manila, Philippines.
- 59) Roberts, L. W. and Robinson, D. M. 1977. *J. Med. Entomol.*, 13 : 493-496.

- 60) Sasa, M. 1956. Tsutsugamushi and Tsutsugamushi disease. pp. 1-497. Igakushoin Ltd., Tokyo (in Japanese).
- 61) Shirai, A., Dohany, A. L., Ram, S., Chiang, G. L. and Huxsoll, D. L. 1981. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 75 : 580-582.
- 62) Shirai, A., Tanskul, P. L., Andre, R. G., Dohany, A. L. and Huxsoll, D. L. 1981. *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth.*, 12 : 1-6.
- 63) Shirai, A., Coolbaugh, J. C., Gan, E., Chan, T. C., Huxsoll, D. L. and Groves, M. G. 1982. *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 35 : 255-259.
- 64) Shishido, A. 1962. *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 15 : 308-321.
- 65) Shishido, A. 1964. *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 17 : 59-72.
- 66) Shishido, A., Kohno, S., Hikita, M., Iida, T., Kawashima, H. and Kawamura, A. Jr. 1967. *Acta Medica et Biologica*, 15(Suppl.) : 87-95.
- 67) Shishido, A., Hikita, M., Sato, T. and Kohno, S. 1969. *J. Immunol.*, 103 : 480-490.
- 68) Skerman, V. B. D., McGowan, V. and Sneath, P. H. A. 1980. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 30 : 225-420.
- 69) Stover, C. K., Marana, D. P., Carter, J. M., Roe, B. A., Mardis, E. and Oaks, E. V. 1990. *Infect. Immunol.*, 58 : 2076-2084.
- 70) Stover, C. K., Marana, D. P., Dasch, G. A. and Oaks, E. V. 1990. *Infect. Immunol.*, 58 : 1360-1368.
- 71) Takahashi, K., Urakami, H. and Tamura, A. 1985. *Microbiol. Immunol.*, 29 : 475-478.
- 72) Takahashi, M., Murata, M., Nogami, S., Hori, E., Kawamura, A. Jr. and Tanaka, H. 1988. *Jpn. J. Exp. Med.*, 58 : 213-218.
- 73) Takahashi, M., Yoshida, Y., Furuya, Y., Katayama, T., Hori, E., Murata, M., Misumi, H., Tanaka, H. and Kawamura, A. Jr. 1994. *Jpn. J. Sanit. Zool.*, 45 : 279-284.
- 74) Tamiya, T. 1962. Recent advances in studies of Tsutsugamushi disease in Japan. pp. 1-309. Medical Culture Inc., Tokyo.
- 75) Tamura, A., Ohashi, N., Urakami, H., Takahashi, K. and Oyanagi, M. 1985. *Infect. Immunol.*, 48 : 671-675.
- 76) Tamura, A., Ohashi, N., Urakami, H. and Miyamura, S. 1995. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, (in Press).
- 77) Toyokawa, K. 1972. *J. Med. Entomol.*, 9 : 593.
- 78) Tranb, R., Wisseman, C. L. Jr., Jones, M. R. and O'Keefe, J. 1975. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 266 : 91-114.
- 79) Urakami, H., Tamura, A., Miyamura, S., Yamamoto, S. and Kawabata, N. 1988. *J. Japan. Assoc. Infect. Dis.*, 62 : 931-937. (in Japanese).
- 80) Yamamiya, C. and Honda, S. 1993. *J. Formosan Med. Assoc.*, 32 : 1803-1804. (in Japanese).

牛の採卵におけるキシラジンとリドカインの混合薬液による尾椎硬膜外麻酔の応用について

関沢 文夫 荒井 徹

緒言

近年、牛の受精卵移植も野外における採卵頭数も増え、次第に普及しつつある。牛の採卵時には、尾椎硬膜外麻酔をすることにより、怒責を抑制したり、子宮を弛緩させたりするので、子宮角へのバルーンカテーテルの挿入や、子宮角の還流を容易にしている。採卵時の麻酔法としてはいくつかの方法が行われている^{1,2)}。阿部ら³⁾は、ホルスタイン種乳牛におけるキシラジンとリドカインの混合薬液による尾椎硬膜外麻酔法は外科の分野では有効な麻酔法であると報告した。

そこで今回、キシラジンとリドカインの混合薬液による尾椎硬膜外麻酔法が、乳牛および和牛の採卵時に応用可能であるか、当場で常法として行っている塩酸プロカインによる尾椎硬膜外麻酔法と比較検討したので報告する。

材料および方法

1993年12月から1994年3月までに栃木県内の酪農家および和牛繁殖農家で飼養されているホルスタイン種乳牛（以下、乳牛と略）9頭および黒毛和種（以下、和牛と略）101頭の計110頭を卵胞刺激ホルモン（以下、F S H）により過排卵処理して人工授精後7日目に非外科的に採卵した。なお、採卵は供卵牛を酪農試験場にトラックで採卵当日輸送して、当場で採卵した。

採卵時の尾椎硬膜外麻酔は推定尺により胸囲を測定して体重を推定し、阿部ら³⁾の方法に準じて、次の薬用量を混和して、第1と第2尾椎の間に注入した（以下、混合麻酔と略）。

乳牛では2%リドカイン5ml + 2%キシラジン0.3ml/100kg、和牛では2%リドカイン5ml +

2%キシラジン0.15ml/100kgの薬用量であり、ちなみに体重が500kgとすると、乳牛で2%リドカイン5ml + 2%キシラジン1.5ml、和牛では2%リドカイン5ml + 2%キシラジン0.75mlを投与した。

効果の判定は採卵時の直腸壁の弛緩やバルーンカテーテルの操作の容易さおよび子宮角の還流の容易さなどにより行った。また、この混合麻酔法による採卵（110頭）および移植（48頭）の成績を2%塩酸プロカイン（以下、塩プロと略：7~8ml/頭）による尾椎硬膜外麻酔¹⁾のみで、あるいは塩プロによる尾椎硬膜外麻酔と臭化プリフィニウム（10ml/頭）の筋肉内注射を併用したときの成績（採卵68頭、移植41頭）と比較した。

なお、移植は堂地ら⁴⁾の方法に従い、1.8Mエチレングリコール加修正P B Sでダイレクト凍結した胚を用いて行った。

統計処理はt検定、あるいはカイ2乗検定により行った。

結果

麻酔の効果

薬剤投与後3~5分で直腸壁の弛緩が認められ、採卵が終了するまで（30~60分）効果が持続した。採卵中の牛は伏臥することなく、怒責、排糞なし、鎮痛、および鎮静効果は良好であった。また、採卵中に手を入れ換えても直腸内に空気が入ることはなかった。

流涎はほとんどの牛で認められたが、採卵には支障はなかった。しばしば、排尿をした牛が認められた。投与後30分以内の短時間で採卵が終了した時は、まれに歩様蹢躅になる牛もいたが、このような牛は30分程度休ませてからトラックに乗せて、農家に帰したが、輸送中に起

表1 麻酔の効果

効果の発現までの時間	: 3～5分
効果の持続時間	: 30～60分 (採卵終了まで)
採卵中の牛の状態	: 怒責なし, 排糞なし 鎮痛, 鎮静良好 伏臥せず 流涎あり たまに排尿あり
排卵後の牛の状態	: まれに歩様蹢躅

表2 混合麻酔による採卵成績

品種	採卵頭数	採卵数	正常胚数
乳牛	9	88(9.8)	58(6.4)
和牛	101	1,253(12.4)	528(5.2)
計	110	1,341(12.2)	586(5.3)

()内は1頭当たりの採卵数および正常胚数

立不能になったり, 農家に帰ってからの事故等も認められなかった。

また, 塩プロで尾椎硬膜外麻酔をした時に麻酔の効果が充分でなく, 追加の麻酔が必要なことが20%程度の牛に認められたが, 混合麻酔では臭化プリフィニウムを追加投与したのは5%以下であった。

なお, 和牛は, キシラジンを乳牛の半分の投与量にしたが, 十分な麻酔の効果が得られた。

採卵および移植成績

混合麻酔で採卵した時の採卵成績は乳牛では採卵数9.8個, 正常胚6.4個, 和牛で採卵数12.4個, 正常胚5.2個であった。合計では採卵数12.2個, 正常胚5.3個であった。これを, 塩プロで尾椎硬膜外麻酔した時の採卵成績と比較すると乳牛では採卵数12.3個, 正常胚7.6個, 和牛で採卵数12.4

表3 塩プロによる採卵成績

品種	採卵頭数	採卵数	正常胚数
乳牛	7	86(12.3)	53(7.6)
和牛	61	759(12.4)	393(6.4)
計	68	845(12.4)	446(6.6)

()内は1頭当たりの採卵数および正常胚数

表4 ダイレクト法による移植成績

麻酔	移植頭数	受胎頭数	受胎率
混合	48	22	45.8%
塩プロ	41	20	48.8%
計	89	42	47.2%

個, 正常胚6.4個であった。合計では採卵数12.4個, 正常胚6.6個であった。採卵数および正常胚数とも有意な差はなかった。

混合麻酔で採卵した胚をダイレクト法で凍結して移植した時の受胎率は45.8%(22/48)で, 塩プロで麻酔し採卵した胚をダイレクト法で凍結して移植した時の受胎率は48.8%(20/41)で有意な差は認められなかった。

考 察

混合麻酔の効果は投与後, 3～5分で直腸壁の弛緩が認められ, 通常, 採卵が終了するまで(投与後30～60分)は効果が持続した。阿部ら³⁾は, リドカイン5ml単独投与およびキシラジン5ml単独投与に比較して混合麻酔の方が鎮痛持続時間は著しく延長したと述べている。今回は, 投与後60分程度までしか, 当场には牛はいないため, 採卵後トラックにて農家に帰したが, 輸送中および牛舎に戻ってからも事故の発生はなかった。採卵が

30分程度の比較的短時間で終了した時、枡場から出る際に歩様蹠踉になる牛も認められたが、30分程度休ませてから輸送し、問題はなかった。体重を測定し、厳密に投与量を決めたためにオーバードーズにならず、伏臥したりすることがなかったと思われる。

和牛は乳牛に比較してキシラジンに対する感受性が高いといわれていることから、今回は乳牛の半量のキシラジンを授与したが、効果は充分であった。

採卵中に都合により直腸から手を抜き、再度、直腸に手を挿入した時に、肛門から空気が入り直腸が膨満し、採卵の操作がやりにくいことが塩プロで麻酔した時には認められたが、混合麻酔時には認められなかった。したがって、野外において、畜主と二人だけで採卵し、採卵途中で直腸から手を抜かなければならない場合や、研修会などで数人が交代で採卵の練習をする場合などには混合麻酔が有効であると思われた。

混合麻酔と塩プロによる麻酔を比較すると、投与前に推定尺により体重を測定し、薬液を混合しなければならぬ混合麻酔は少し時間がかかるが、採卵中の操作は混合麻酔の方が容易であり、採卵にかかる時間はほとんど同じか、若干短い傾向にあった。

また、採卵成績の採卵数および正常胚数ともほぼ同等で両麻酔法の間に有意な差は認められず、乳牛および和牛の採卵時に応用可能であると思われた。

キシラジンの効能書に利尿作用ありと記載のあるとおり、混合麻酔で採卵した時に、排尿が認められることがあった。排尿により採卵器具が汚れ、二次的に胚が細菌等により汚染すると、移植後の受胎率に影響を及ぼすことが心配された。そ

こで、採卵中に排尿のほとんど見られない塩プロにより麻酔したときに得られた胚と、混合麻酔で採卵した時の胚のダイレクト凍結法による移植成績を比較したところ有意な差は認められなかった。したがって、採卵中に排尿があっても、胚が汚染されることもなく、移植成績に影響することがないと推察された。

まとめ

キシラジンとリドカインの混合薬液による尾椎硬膜外麻酔は採卵中の操作にも問題なく、牛にも悪影響を及ぼすことなく、従来行っていた塩プロによる尾椎硬膜外麻酔と比較しても採卵および移植成績に有意差が認められなかった。和牛に対するキシラジンの投与量は乳牛の半分で効果は充分であった。今回の成績から、キシラジンとリドカインの混合薬液による尾椎硬膜外麻酔は、乳牛および和牛の採卵時に応用可能であることが示唆された。

謝辞

本試験の実施に当たり、ご指導いただきました帯広畜産大学山田明夫教授に深謝いたします。

参考文献

- 1) 鈴木達行：家畜人工授精講習会テキスト(家畜受精卵移植編)147-148,日本家畜人工授精師協会,東京,(1989)
- 2) 勝見 晟ら,臨床獣医,10,1271-1274.(1992)
- 3) 阿部紀次ら,平成5年度北海道地区日本産業動物獣医学会講演要旨,(1993)
- 4) 堂地 修ら,第84回日本畜産学会大会講演要旨,(1991)