

「マイコプラズマ コントロールについての新しい考え方」

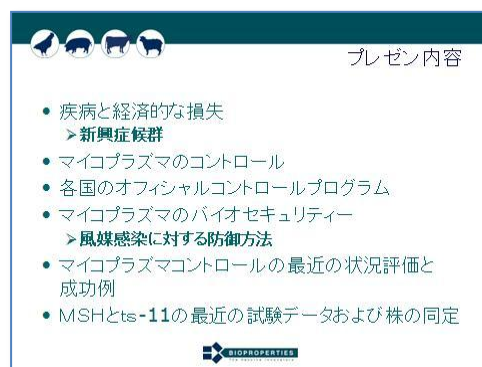


Dr. クリス モロウ
バイオプロパティーズ社 (オーストラリア)
グローバル テクニカル マネージャー



こんにちは。今日この場でマイコプラズマ コントロールについての新しい考え方についてお話しさせていただくことを、非常にありがたく思っております。今日の話は、特にワクチンをどのように使用してマイコプラズマをコントロールしていくかということが主な話題になりますが、私の話が皆様のヒントになれば幸いと考えております。

実は、私はメルボルン大学大学院在学中にマイコプラズマ・シノビエ (Ms) の生ワクチンの開発に携わりました。私の開発したワクチンが世界中で接種されるようになってきたことは、開発者の1人として、自分の子供が日々成長していくようで、嬉しく思っております。



今日のプレゼンテーションの内容ですが、特にマイコプラズマによる経済的な損失と新興

症候群について話を進めていきたいと思ひます。このスライドの中には、過去のマイコプラズマのコントロールや各国のオフィシャルなコントロールプログラム等も入っております。私はマイコプラズマの生ワクチンでマイコプラズマのコントロールができると考えております。また、バイオセキュリティーの重要性と空気または粉塵を媒介として感染が広まる感染症、特にマイコプラズマによる感染症のコントロールについてお話ししたいと思ひます。そして、このマイコプラズマコントロールの前提条件、成功例、さらに、MS 生ワクチン (MS-H) と Mg 生ワクチン (ts-11) の最近の試験データ、そして PCR 等を使ったマイコプラズマの株の同定の方法、そういった情報もお伝えできると思ひます。

病原菌による損失の量的評価	
<i>Mycoplasma gallisepticum (MG)</i> <ul style="list-style-type: none"> 採卵鶏 - 卵が10から20個/年減少 産卵期間中の産卵低下 孵化率の低下 主要な呼吸器病と CRD <ul style="list-style-type: none"> - 雛の斃死率とFCRの悪化 	<i>Mycoplasma synoviae (MS)</i> <ul style="list-style-type: none"> 採卵鶏 - 5から10卵/年減少 伝染性の関節炎 <ul style="list-style-type: none"> - アミロイド症 ブラウン系採卵鶏 産卵期間中の産卵低下 孵化率の低下 廃棄率(処理場)の増加 他のウイルスや呼吸器系生ワクチンとの複合的な呼吸器病 レイヤーでの腹膜炎 卵殻尖端部の異常(ガラストップ)

adapted from Stipkovits and Kempf 1996

マイコプラズマ・ガリセプチカム (Mg) によるいわゆる経済的な損失の評価、生産性の量的な評価としては、もし Mg の症状がなくても、採卵鶏の場合では、年間 10~20 個の産卵が減少するであろうと考えています。日本では承認されていませんが、F 株という生ワクチン株でも、年間 5 個ぐらいの減少があるだろうと考えられています。産卵期間中に Mg と鶏伝染性気管支炎 (IB) の複合感染が起った場合には、産卵低下は約 1 ヶ月の間で 20~30% に達することもあるだろうと考えます。種鶏では受精率や孵化率も低下します。また、顕著な現象としては死籠卵の増加が見られます。

Mg は、主要な呼吸器病の引き金となり、ひいては CDR (鶏慢性呼吸器病) に進行していきます。Mg に感染した種鶏から生まれた雛は、高い斃死率が見られるようになります。結果として飼料要求率の上昇という結果をもたらします。

次に、Ms ですが、Ms の病原性は Mg よりも低いです。Ms に感染した場合は、臨床症状等が見られなくても産卵個数が年間 1 羽当たり約 5~10 個程度は減少することが分かってきました。Mg に感染した場合に比べて、産卵低下の程度は少ないということです。私の今までの経験でも、Ms に感染した場合には、産卵の低下は確実に起こると考えています。これから説明するスライドで、これらの点をもう少し詳しくご紹介できると思ひます。

気嚢炎: MS + IBに感染後



産卵初期にMSが関与する 大腸菌性腹膜炎

- ヨーロッパでは腹膜炎がレイヤーの産卵初期の斃死原因として最も重要な要因
- MSが関係しているとの示唆(Dr. ケントンクレイガー)
- 実験的な証明 (Raviv と Kleven)
- ブロイラー種鶏の腹膜炎とは異なる

これは SPF 鶏を使用して試験的に Ms と IB に感染させた確認試験です。IB 単独での感染の場合は 1~2 週間で回復に向かいますが、Ms に IB が複合感染することによって、慢性的な気嚢炎を起こします。つまり、Ms の単独感染では、ここまでの症状は起こらないということです。

最近、腹膜炎がレイヤーの産卵初期において主な斃死の原因の一つに挙げられています。この腹膜炎が、アメリカ及びヨーロッパのコマーシャルレイヤーで一番重要な問題となってきました。これらの情報は、Dr. ケントンクレイガーやジョージア大学の Dr. クレベンが、実験的または経験的にも証明しております。私の経験上、ブロイラー種鶏の腹膜炎は、Ms が関係しているものとは違うのではないかと考えています。特に、ブロイラー種鶏の腹膜炎とかレイヤー種鶏の腹膜炎は、主に産卵過多が原因ではないかということです。

MSに起因する卵殻尖端異常 (EAA: ガラストップ)



本状況はOTCに対して一時的に反応する
MSは卵管より簡単に分離出来る
MSの株種の親やIBVが大きな影響を与える
可能性が示唆される
オランダ、ドイツ、デンマークおよび日本で報告、
4%程度

Febewee and others Avian Path Nov 2008

この写真のように、“ガラストップ”という卵殻尖端部異常の問題が最近ではクローズアップされています。卵殻尖端部の異常については、日本だけではなく、オランダ、ドイツ、デンマーク、そしてイタリアでも報告されています。この症状は、オキシテトラサイクリン (OTC) などのマイコプラズマに感受性のある抗生剤の投与で一時的に改善が認められます。つまり回復の兆候は現れますが、興味深いことに、このような卵を生産している鶏の卵管から Ms が比較的簡単に分離できるということです。日本では、最高 10%程度の卵殻の尖端部異常を起こした鶏群があったとの報告を受けています。白玉は注意深く観察しないと見逃し

てしまいます。しかし、最終的に、スーパーマーケットではこの先端部分が割れてしまうというリスクがあり、クレームの対象になる恐れが残ります。写真でお分かりのように、白玉の場合は、先端部が薄くなっているのが分かりますが、ピンク卵の場合は、逆に色が濃くなっています。今この写真を見て気付きました。

過去のマイコプラズマ・根絶の考え方

- 種鶏群での必須項目
 - 同一日令
 - 十分な隔離
 - 舎間距離を400ヤード(≈400 m)確保する(AA GPマニュアル)
 - 1970年代にMGは達成
 - MSは？
- 顧客に選択をゆだねる
 - 発生は問題(生産予測)
 - 免疫の無い鶏群。
 - 危機管理

私が大学在籍中の頃は、マイコプラズマはフリーにするのが基本であるとの考えが主流でした。その時代は業界の全ての人たちがそう考えていました。特にマイコプラズマをフリーにするという目的で必須項目として上げられたのは、鶏群はまず同一日齢であるということと、鶏群間の距離を保つことでした。その中で、著名な学者や先生方は、鶏舎間の距離を400メートル確保すればいいのではないかと提言していました。これらの対策により、1970年代には Mg のコントロールはほぼ達成できました。最終的には、マイコプラズマをフリーにするかどうかというのは、生産者や種鶏孵化場関係者が決めるべきであるということになります。やはりマイコプラズマフリーの鶏群というのは、マイコプラズマに対する免疫が全くない状態であり、非常に感染のリスクが高くなるという状況になります。この点は非常に重要なことです。

診断上の問題

- 血清学
 - 偽似性の陽性反応
 - 感染初期の不明確な結果
 - 抗生物質投与後は抗体反応が減弱する
 - 鶏群がワクチン接種を受けたか否かは不明確
 - 初生雛の状況を判断するには不適

このスライドで簡単に血清学についてお話ししておきたいと思います。マイコプラズマの血清学は、抗体を見る上で問題となってくるのが何点かあります。最初に注意すべきことは、時には判断のしにくい紛らわしい陽性反応（偽陽性）が出ることがあるということです。その次の問題点としては、感染初期の抗体反応というのは、反応が不明確になるということ

です。さらに注意を要する点は、抗生物質を投与すると抗体反応が弱くなってしまうという問題があります。ワクチンを接種した場合の問題点は、ワクチン接種で上昇した抗体か野外感染を受けて上がった抗体かどうかの区別ができないということです。また、種鶏にワクチンを接種した場合、種鶏が抗体を持っていますので、それから生産された初生雛は移行抗体を持って孵化してきます。血清学的には、その抗体の高さや陽性率からだけでは野外感染を受けて上がった抗体かどうかの区別や判断が難しいという診断上の問題があるということです。その区別の仕方や手法は後ほどの PCR のところで詳しく説明します。

オフィシャルコントロールプログラム

- OIE
 - MGとMM(*M. merigradis*)のみ
 - MSは通常マイコプラズマ症とは定義されていない
 - 国家的なコントロールプログラム
 - 主として国際的な取引のために
 - 基礎鶏から採卵鶏とブロイラーの初生雛、愛玩鶏や軍鶏までが対象となる
 - 雛白痢用プログラムから派生
- MSは産業的には重要だが、オフィシャルなコントロールは行われていない

続いて、ワクチンも含めたオフィシャルコントロールプログラムというのを紹介していきたいと思います。マイコプラズマに関して、OIE からこの図のような正式なプログラムの指針が出されています。ただし、Mg についてのみの指針です。七面鳥に関しては Mm (マイコプラズマ・メレアグリディス) だけについての指針だということです。Ms は、通常のマイコプラズマ症の定義には含まれていません。これは国家的なコントロールプログラムとして定義されているということで、そのプログラムというのは、主として国際的な取引のためにとられているものです。そして、対象となるのは基礎鶏から採卵鶏やブロイラーの初生雛にいたるまで広範囲にわたっており、愛玩鶏やシャモも対象となっております。この OIE によるプログラムというのは、雛白痢のプログラムが基本となって作成されたものですから、今となっては Ms というのは、産業的に非常に重要な問題ではありますが、オフィシャルなコントロールプログラム（規制）の中には含まれないというのが現状です。

国家的なコントロールプログラム

- 多くは国家間の取引
 - 健康証明
- 基礎鶏から採卵鶏・ブロイラーの初生雛、愛玩鶏までが対象
 - 全ての鶏群に適用するものではない
 - 地域的に細分化にはなじまない
- EU規定90/539/EECEUの特別なケース
 - EU域内取引
 - 国際的なトレードとして特別なことは何も無い
 - 動物検疫証明の問題

次に国家間におけるコントロールプログラムについて話しますと、そちらは国家間の取引のためのものであって、あくまでも健康証明書を発行するためのものです。基礎鶏から採卵鶏の初生雛や愛玩鶏に至るまでが対象となっており、それほど高いレベルのコントロールプログラムではありません。

これから特別なケースとして、EU 内における特殊な取引とルールについて紹介します。EU 内では鶏やその生産物の移動や取引は比較的簡単に行えるということです。国際的な取引としての特別ルールなどは設定されていません。OIE による国際的な指針では、基本的には隔離しようということです。あとは鶏舎の構造の基準を示しています。野鳥の侵入防止も謳っています。OIE の指針もまた、それほど厳しい基準のプログラムではありません。つまり、商用的な取引では、基礎鶏(原原種鶏)には厳しい指針や基準を必要とするものですが、こういったオフィシャルな指針というのは、比較的低い基準であるということを申しておきます。

鶏の健康に対する国際的な計画

<ul style="list-style-type: none">• NPIP USA- National Poultry improvement plan- 任意参加- 部分的な関与- モニターvsコントロール- MG,MSやサルモネラなど	<ul style="list-style-type: none">• PHS (UK)- Poultry Health Scheme (機能低下)- 任意参加だが、輸出を助ける- 孵化場は種鶏群と異なる国に設置することが出来る<ul style="list-style-type: none">・空港に近い- MG
---	--

ニュウカッスル病と鳥インフルエンザは国家監視プログラムの配下に置かれる

アメリカでは、NPIP (National Poultry Improvement Plan) というのがあります。このNPIP というのは任意的に参加するものであって、多くの場合は、アメリカから初生雛を輸出している団体が参加しているということです。部分的な関与ということではいろいろな解釈があるということです。主な対象としては Mg、Ms、サルモネラなどです。モニターとコントロールという方法が取られていますが、モニターということからすれば、もう既に一部ではマイコプラズマのアウトブレイクが起きております。つまり種鶏が陽性であるということで、その指針は現状との間に矛盾が発生しているのではないかと考えております。

ヨーロッパ、イギリスでは PHS (Poultry Health Services) という取り決めが締結されています。これも任意参加ですが、基本的には相互に輸出を助けるというものです。また、ヨーロッパの場合は、種鶏場や孵化場が別の国にあっても種卵の移動が可能であるとのこと。

国家計画でコントロールしていないもの

- ALV(白血病)感染。
- MS
- BLS(Avian hepevirus)、TRTやEDS76など1970年以降に発見されたもの
- 時代遅れの法律制定
- 産業的には高い基準が求められる

このように国際的にコントロールしている鶏病は、白血病やMsなど1970年以降に発見された疾病に関するものが多いということです。他には、EDS(Egg Drop Syndrome 産卵低下症候群)やTRT(Turkey Rhinotracheitis 七面鳥鼻気管支炎)が代表的なものです。最近ではAvian Hepevirusも上げられると思います。

マイコプラズマ フリーのための バイオセキュリティ

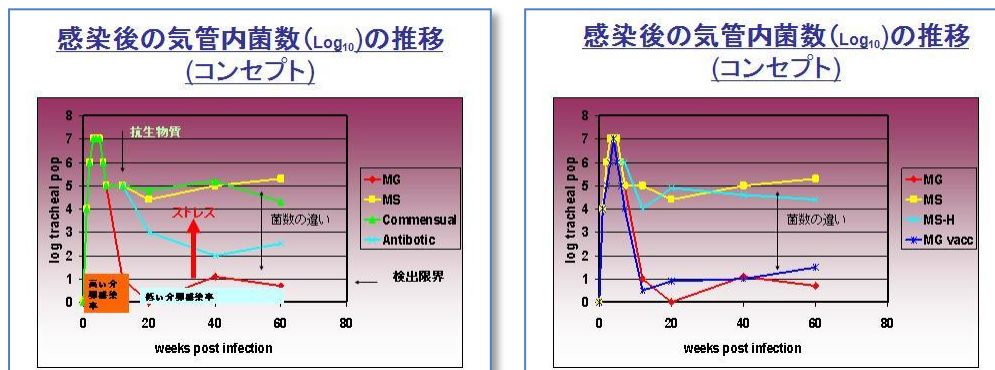
- もしマイコプラズマ フリーを図るのなら、感染に対して予防措置の取られていない大きな鶏群を守らなければならない
- 完全にマイコプラズマから鶏を隔離しなければならない

オフィシャルなプログラムについてはこれで終わりにして、今度はより実践的なコントロールプログラムについてお話しします。もしマイコプラズマをフリーにする戦略をとるのであれば、それは全く免疫されていない鶏群を守らなければいけないということになってきます。そのためには鶏群を完璧に隔離するという作業が必要になります。感染鶏群から、非感染鶏群を守るという中で一番の重要なポイントや効果的な要因は、その距離です。つまり距離の2乗に反比例してそのリスクは2倍、4倍というレベルで減ってくるということになります。

そのほかにも、湿度や風向きも非常に重要な要因となってきます。その対策として、ある人は、木を植えたり、風向きを考慮しているということですが、逆に木を植えることでいろんな野鳥がやってきて、余計にリスクが増えるのではないかという話もあります。

鶏群の大きさについては、羽数が増加することによってそれと同じだけの感染リスクが増加すると考えていいと思います。そのほかに、リスクを決める要因としては抗生剤を使用する場合です。マイコプラズマが陰性の鶏群の中に1羽でも感染鶏が入ってくると、感染が一気に広がるというリスクは非常に大きくなります。もちろんワクチン接種や、抗生剤の使用

もリスク要因を決めるものです。一方、距離の2乗に反比例してリスクは減ってくるのですが、近隣で感染鶏群が搬送される、あるいは汚染されたトラックが通行するなどによって、この関係は簡単に崩れる可能性があるということについても一言付け加えておくべきだと思います。



このスライドは、実際のデータを用いたものではなく、私の経験を元にしたコンセプトとなっていることを最初にご了承いただきたいと思います。まず最初に、Mg が感染しますと、菌数は気管内で一気に増えます。ただ鶏の免疫の程度によっては、菌数は次第に減ってきます。そして減った状態でそのまま移行していくと考えられます。一方、Ms については、Mg と同様に、感染すると菌数は増えますが、その後はあまり減らないで、比較的高いレベルで気管内に存在しています。ここに「コメンサル」とあるのですが、これは Mg や Ms 以外のマイコプラズマのことです。マイコプラズマ・ガリナルムとか、そういったものも Ms と同じような動きをすると考えていいと思います。この菌数の違い、特に、Mg と Ms の気管内の菌数の違いというのも、Ms がなかなかコントロールしにくい要因の一つであると考えます。やはり排菌する量もおのずと増えていくということが考えられるからです。

このラインを、PCR、もしくは分離培養の検出限界レベルとして考えますと、Mg の場合は、検出限界以下の期間が結構ありまして、なかなか診断が難しい要因の一つにもなっております。この期間というのはマイコプラズマの介卵感染が非常に高い確率で起こる時期だと考えます。これは非常に危険な時期であります。その時期を過ぎると介卵感染のリスクは下がりますが、ブロイラーの鶏群が大きい場合では、たとえ介卵感染率が低くても問題は確かに残るだろうと考えます。抗生物質を投与しますと、菌量は減ってきます。したがって、この場合には抗生剤でコントロールされている方が多いでしょう。ストレス要因によっても、Mg や Ms の気管内の感染量は増えてくる傾向があります。

次に、Ms の生ワクチンである MS-H と Mg の生ワクチンである ts-11 についてですが、これも野外株と同じような傾向があります。ただし、これらのワクチン株においては、介卵感染、つまり垂直感染はまったくありません。この図でもお判りのとおり、Mg の生ワクチン

株の場合、PCR 等でもなかなか検出するのは難しいと言えます。ただし、Ms の方は比較的簡単に検出できると考えております。

農場訪問基準 (SOP)

から \ へ	種鶏 (陰性)	感染種鶏	ブロイラー	農場外
種鶏(陰性)	1日	同日	同日	同日
感染種鶏	3日	1日	1日	同日
ブロイラー	3日	1日	同日	同日
農場外	3日	3日	1日	関係無し

感染スピードは速くなる

疑いのある鶏群

- 状況が明らかになるまでは検査舎に収容
- ワクチネーションプログラムを組み入れたモニタリングプログラムを作成
- MGとMSの検査
 - MS感染は一過性のMG抗体価反応を引き起こす
- 検出の為のPCRの依存度が高まる
 - 株の同定
 - 品質管理の為のリングテスト (重複サンプル)

これは農場の訪問に関する基準を示しているスライドです。農場の皆様が、バイオセキュリティに基づいた方法論として、比較的簡単にご理解できるのではないのでしょうか。鶏のマイコプラズマというのは、人間の鼻の中などで3日間ぐらい生きているということもわかっております。これに基づきますと、マイコプラズマ感染種鶏のいるところで作業した場合には、陰性の種鶏場に行こうとする場合には、最低、3日間待たないといけないということになります。養鶏に全く関係ない場所にいた場合でも、ブロイラーの農場に入る場合には、1日待たないとはいけません。このほかのケースとして管理獣医師や、鶏病に関与するなんらかの検査機関の関係者が清浄化されている農場に行く場合、やはり3日間ぐらいは立ち入りを避けなければなりません。これらの関係者の動線が重要となります。

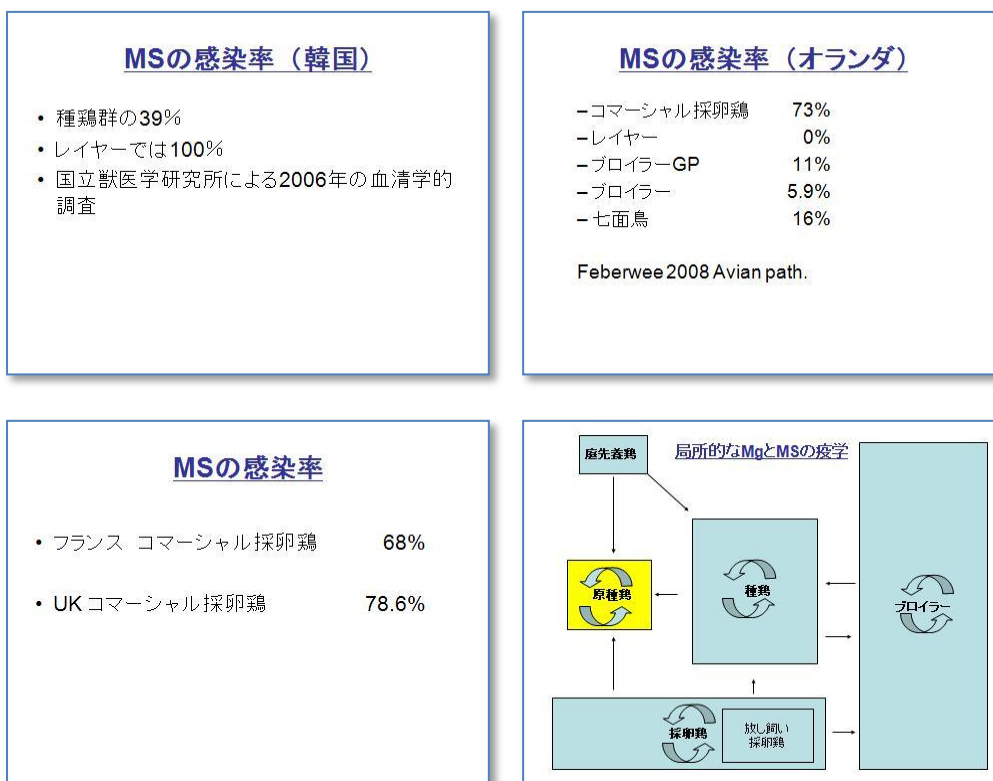
そして農場に関係するさまざまな方々が、こういったルールに従っていくということを徹底すべきだということです。疑いがある鶏群が出た場合は、状況が明らかになるまでは陽性対象鶏群として扱い対応すべきです。

現状

- 異令群混飼(マルチエイジ)のGPとPS農場
 - 鶏舎間の距離は400m
- 採卵農場
 - 異令群混飼農場
 1. 場内に育成舎が併設されている場合
 2. 育成舎が他の場所にある場合

これから、もう少しワクチンを使用したコントロールについて紹介していきたいと思えます。ワクチンを使うという前提で現状をもう一度確認してみますと、現在では、世界的に見ても非常に多くのマルチエイジ(異令群混飼)のGPやPS農場が存在しています。鶏舎間の距離もバイオセキュリティの観点では不十分な400メートル以下のものもあるでしょう。

特に最近の問題点としては、マルチエイジかつ Ms のコントロールされていない採卵農場との距離というのがやはり非常に問題になるのではないのでしょうか。つまり、Ms のコントロールという意味では、鶏舎間の距離が 400 メートル程度では不十分だということになります。



他の国の状況報告になりますが、韓国の Ms の感染率は、種鶏の場合は 40%程度ですが、採卵鶏では 100%感染しています。オランダの場合、採卵鶏の Ms 感染率は 73%、ブロイラーでは 6%、七面鳥ですと 16%です。非常に興味深いのは、ブロイラー種鶏場においても 11%の感染率を示しているということです。ヨーロッパでは、フランスとイギリスの採卵鶏では大体 70%前後の Ms 陽性を示しています。

今回は特に Ms を中心に話をしてきましたが、原種鶏が陰性だったとしても、そこから生産された種鶏が、たまには陽性になる場合もあるでしょう。特にどこの国でも採卵鶏の陽性率は高いですし、ブロイラーが陽性の場合もあります。そして庭先養鶏も陽性の場合があるでしょう。要するに Ms があらゆるところで動き回っているというのは確かだと思っています。

その他のコントロール戦略 (I)

- 不活化ワクチン
 - 感染は防げない
- 抗生剤
 - コントロールのみ
 - マイコプラズマの菌数を抑える
 - 症状を阻止出来るが、抗体反応は減少するだけ
 - 耐性菌の出現は問題になる可能性あり
 - 残留と休薬期間

この図では、「その他のコントロール戦略」と題していますが、まず、不活化ワクチンは確かに抗体を多く産生させ、それによりマイコプラズマの症状を緩和させます。ただし感染は防げません。私の経験上、不活化ワクチンを投与することによって、産卵開始が遅くなったり、産卵ピークが低くなることも挙げられます。

続いて抗生剤ですが、これもコントロールはできますが、感染は防げません。あくまでもマイコプラズマの菌数を抑えるというものです。そのほか、投与することによって抗体反応が弱くなるので、モニタリングプログラムにおいて問題が生じる可能性があります。もちろん耐性菌とか、残留や休薬期間の問題も出てきます。しかしながら抗生剤の良いところは、Ms が一度感染した鶏群についても使えるということです。

その他のコントロール戦略 (II)

- 生ワクチン

計画感染	1960s	第1世代	卵の損失 5-20個
弱毒株	1970s	第2世代	F株 G210株 6/85
非病原性株	1980s	第3世代	ts-11 MS-H
GMOs	1990s	第4世代	Pox ベクター

生ワクチンの変遷がここに記載されています。まず第一世代としては、1960年代には計画感染をしていました。ただし問題は、産卵個数、つまり卵の損失が、5~20個ぐらい出てしまうということです。次の第二世代として、弱毒株の生ワクチンが挙げられます。代表的なものとして、F株や6/85株です。日本ではG210株というのもあると聞いております。そしてこの弱毒株の特徴として、ワクチン効果を高めようとする、どうしても病原性が上がってしまうということです。病原性を下げようとする、効果も下がってしまうというような相関関係が出てきてしまいます。

そこで、第三世代の生ワクチンとして、非病原性の株が出てきました。その代表例として日本の野々村先生が考案された温度感受性株が第三世代のワクチンとして挙げられます。

第四世代として挙げられるのが、GMO ワクチン、すなわち遺伝子組み換えワクチンです。ウイルス性の GMO ワクチンでは、鶏痘ウイルスをベクターにした生ワクチンのように、比較的簡単に作成できるとの考えもありますが、例えばマイコプラズマのような細菌性のものに対してはタンパク構造が非常に複雑なので、GMO 生ワクチンはなかなか難しいのではないかと思います。

効果的なワクチンの開発

- 第3世代のマイコプラズマ生ワクチン
 - 安全
 - ワクチンによる生産性への影響はない
 - 抗生剤に対し感受性あり(ワクチン株の必須条件)
 - 効能
 - 中程度の感染を防御する
 - 長期的な使用で野外株を排除する
 - 限界
 - 接種種鶏由来の雛に対する予防効果は無い

そこで、第三世代のワクチンについて少し詳しく話します。こちらは前のスライドにあるように、ts-11 と MS-H の生ワクチンが例として挙げられます。NBI の Mg 生ワクチンと MS 生ワクチンです。最初に、安全性についてですが、ワクチンが生産性に対して及ぼす影響は全くありません。そして抗生剤にも感受性があります。効能については中程度の感染を防御します。長期的に使用することによって野外株を排除するという効果もあるので長期的な使用でも非常に有用です。

あえて1つ限界があるとすれば、種鶏から雛への移行抗体です。コマーシャルに対しての予防効果、つまり種鶏に生ワクチンを接種したことによる移行抗体での初生雛の感染防御効果は期待できません。これは当たり前の話ですが・・・。とにかく NBI の ts-11 と MS-H の生ワクチンを使うことによって、農場内の Mg や Ms の菌量を減らすことができます。ワクチンの継続使用によって農場内を限りなく清浄化に近づけることが可能です。

vaxsafe MS-Hの製造



このスライドはシドニーにあるバイオプロパティーズ社の製造工場で、ワクチンを充填している写真です。

Mg,MS生ワクチン(NBI)の接種方法



- 3-6週齢に1ドーズを点眼
- 野外感染の前に必ず接種すること!!
- 1ドーズ30 μ L もしくは菌数 $\geq 5 \times 10^7$
- 融解はなるべく早く (~35-37°Cで9分程度)
- 低温を保つ
- 2時間以内に使用

このワクチンの接種方法は点眼接種であり、通常 3 週から 6 週齢頃に点眼接種します。ただし大事な点は、野外感染が起こる可能性が予想される最低 3 週間前には接種を終わらせることです。

ワクチンの使われている国・地域

- 根絶
 - Mg生ワクチン(NBI) ts-11は同居感染性が弱い
ため特に根絶戦略に適している
 - MGの発生後にも適する
- 継続的なワクチネーション
 - 継続的な防御
 - 潜在的な発生リスクがある場合はワクチネーションを続けるべき
 - 現場責任者と発生リスクについて話し合うべき

特に ts-11 株の Mg 生ワクチンは、同居感染性が低いという特徴もあって、野外株を根絶するという作業に非常に適したツールです。また、その後、Mg がランダムに発生した後のコントロールに適することもありますので、継続した使用が必要だと思います。

オーストラリアを例に挙げると、Mg 生ワクチンを長期継続して使用し、Mg の根絶に成功したとしても、ワクチンの継続接種を求めるのは、生産部長とか生産管理者という現場の方々です。やはり、現場の担当者は再び Mg の発生のリスクを持ちたくないという意識があるからです。管理獣医は基本的にこういった根絶のプログラムが好きですから、清浄化ができるとワクチンの接種を止めたがりますが、生産管理者というのは、どちらかという清浄化できても継続的にワクチンを使用することを好みます。結論的に言えば、バイオセキュリティだけではフリーを維持し続けることが難しいとの経験とアウトブレイクによるリスクを嫌います。最終的には、予算を握っている生産管理者の意見が勝ります。私は、ワクチンを継続して使うことを推奨します。自分の農場だけではなくて、近隣の農場でも、Mg や Ms の問題発生リスクというのは常に存在するからです。

Vaxsafe MG* (オーストラリア製造)

*日本ではMg生ワクチン(NBI)

国	販売者	承認取得日
オーストラリア	バイオプロパティーズ	1990
日本	NBI	1995 8/30
韓国	メリアル	1998 6/30
タイ	フォートドッジ	1999 12/28
中国	シンダー	1999
マレーシア	フォートドッジ	2001 11/6
フィリピン	フォートドッジ	2001 3/14
インド	フォートドッジ	2003 4/1
インドネシア	メリアル	2006 3/2

オーストラリアで Vaxsafe MG という商品名で販売しております ts-11 の生ワクチンですが、日本では Mg 生ワクチン (NBI) という名前で販売されています。日本ではオーストラリアが承認を取得した後、比較的早い段階で承認を得て販売を進めております。これは、日本では、Mg 生ワクチンの使用経験がほかの国よりも非常に長いということです。

Vaxsafe MG *

(メリアル製造:BP社からのライセンス)

*日本ではMg生ワクチン(NBI)

国	製造拠点	承認取得日
アメリカ	アメリカ	1994 2/8
南米	アメリカ	1999
ブラジル	ブラジル	2005 6/2
南アフリカ	アメリカ	1995 9月
パキスタン	アメリカ	2006
イタリア	イタリア	1996

続いてバイオプロパティーズ社は、メリアル社にライセンスを供与してこのワクチンの製造販売をさせております。メリアルが製造した同じワクチンと比較しても、日本は世界中の国よりも非常に長い期間にわたってこのワクチンを使っているということになります。

Vaxsafe MS (MS-H)

*日本ではMS生ワクチン(NBI)

国	会社	承認取得日
オーストラリア	バイオプロパティーズ	1996
メキシコ	アビメックス	2003 6/30
南アフリカ	プロテクタック	2005 8月
日本	NBI	2005 12/7
アルゼンチン	メリアル	2006 3/7
イラン	オーストラルメディカルベット	2007 10/29
ブラジル	メリアル	2008 9/16

次に、MS-H 株の MS 生ワクチンですが、オーストラリアでは 1996 年に承認されています。メキシコでも申請から約 10 年間の経験があり、累計接種羽数も非常に多く、MS-H 株の MS 生ワクチンによるマイコプラズマのコントロールの成功例として世界的にも高い評価を受けています (注: 配布資料にも翻訳されたレポートがあります)。日本では 2006 年から使用し

ています。こちらも Mg 同様、世界的にみて比較的早い段階で承認を得ております。



アメリカVaxsafe® MS-H

- オハイオ州の採卵農場(マルチエイジ)
- ワクチン接種 vs コントロール2群
- 1群 82,000羽
- 86までおよび 106週までの分析

訳注: Vaxsafe® MS-H、日本ではMS生ワクチン(NBI)

試験結果 86週齢(アメリカ)

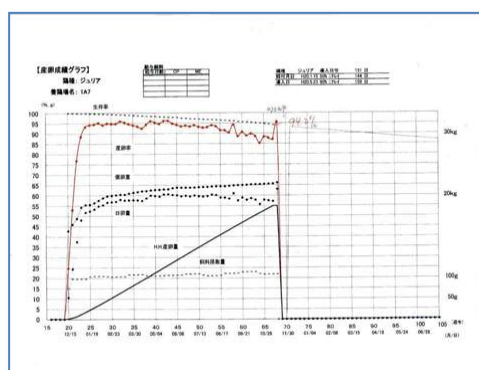
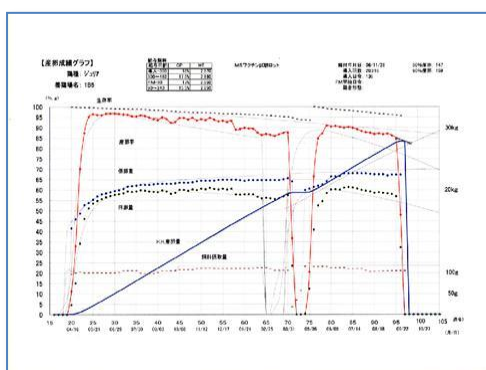
項目	MS-H	コントロール1	コントロール2
週齢	86	87	86
斃死率	7.58%	8.54%	8.50%
産卵数	336.5/HH	333.0/HH	332.5/HH
FCR	3.42	3.57	3.58

試験結果 106週齢(アメリカ)

項目	MS-H	コントロール1	コントロール2
週齢	106	106	106
斃死率	10.62%	11.15%	11.48%
産卵数	432.3/HH	425.4/HH	429.2/HH
FCR	3.41	3.54	3.50

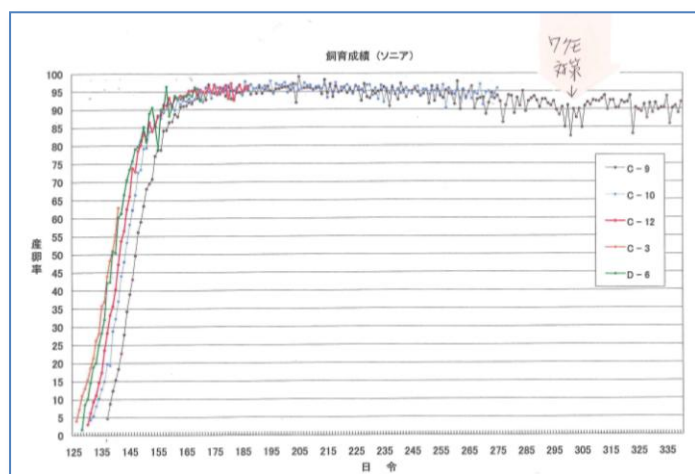
これから、生ワクチンを使用した世界各地での野外試験を紹介していきたいと思えます。

こちらはアメリカのオハイオ州でメリアル社が承認申請のために実施した採卵鶏での MS 生ワクチンの試験です。ワクチン接種群が 1 群とワクチン非接種の対照区が 2 群です。86 週令までの結果です。もう一つの例は、同様に MS-H 接種群が 1 群と対照区が 2 群で、106 週令までの結果です。それを比較しておりますが、ご覧のとおり、斃死率が減ったり、産卵個数が増えたりしています。そして飼料要求率 (FCR) が改善しています。これも非常に収益性に大きな影響を与えます。非常に興味深い点だと思っております。



このグラフに示した産卵成績は日本のレイヤーの野外での事例です。Mg 生ワクチン (ts-11) に加え、MS 生ワクチン (MS-H) を使用した鶏群の成績です。Mg 生ワクチンだけの接種では、通常 50 週齢以降に産卵の低下を示す傾向はあったのですが、MS 生ワクチンを追加した結果、

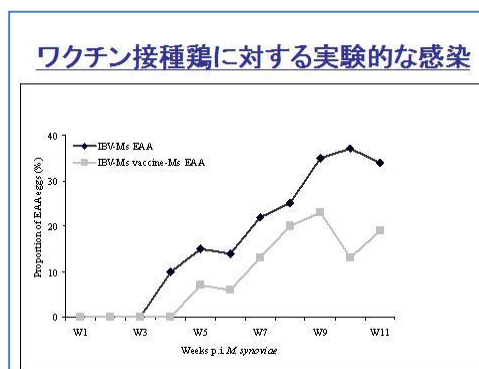
そういったことがなくなり非常によい産卵成績を上げることが出来たとのこと。73 週で 19 キロの産卵量を示していますが、NBI の Mg および MS 生ワクチンを使うことによって非常に良い産卵成績を達成できた例です。



これはソニア鶏群の成績ですが、これもまた NBI の Mg と MS 生ワクチンを使用しています。産卵開始が遅い最初の鶏群だけが Mg の不活化ワクチンを接種しています、つまり L+K 法です。やはり産卵の開始、すなわち 50%産卵率が 1 週間程度遅れてしまう結果になっています。私の経験上、オーストラリアでも、パストツレラ症の不活化ワクチンやサルモネラ (Se) の不活化ワクチンの接種により産卵開始が遅れることが指摘されています。

**ワクチネーションによる
EAA(尖端部異常卵)の予防**

- Deventerラボのチャレンジモデルを使用
- IBは気管内接種と筋肉内接種
- グループ
 - MSワクチンなし、MSチャレンジなし (IBのみ)
 - MSワクチンあり、MSチャレンジなし
 - MSワクチンあり、MSチャレンジあり
 - MSワクチンなし、MSチャレンジあり

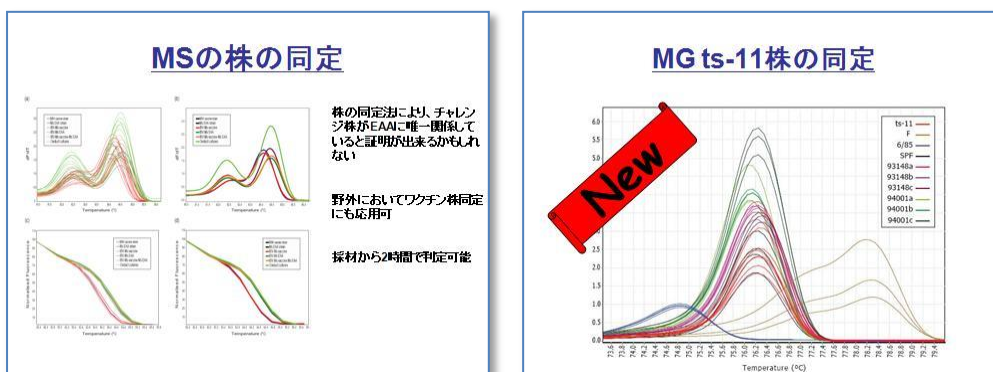


このスライドはオランダのデータです。ワクチン接種区と無接種区を設定し、Ms の野外株をチャレンジし、ワクチンの評価をしたデータです。これはまだ公表されていないデータですが、これから Avian Pathology に掲載される予定です。たぶん 10 月だろうと思います。この試験では Ms 野外株のチャレンジのほかに、IB の野外株も同時にチャレンジしています。それは非常に強い攻撃方法である気管内接種と筋肉内接種を行って病原性を再現させるという過酷なチャレンジ方法をとっております。

この試験で何を見るかというと、「ガラストップ」という卵殻尖端部だけが部分的に薄くなる卵殻異常が出現するか否か、また、それが発生した場合には、卵殻異常の問題が減るか

減らないかというのを見るものです。注目すべきは、この2つの「MS ワクチンあり+ Ms チャレンジあり」の試験区と「MS ワクチンなし+ Ms チャレンジあり」の群の結果の比較です。その結果、卵殻異常（ガラストップ）が 50%ほど減ったという結果を示しています。ワクチンによって卵殻異常（ガラストップ）の発生率を顕著に減らすことができたということです。

もう一度確認をさせていただきたいのですが、非常に強烈なチャレンジ法なので、陽性コントロール群では 40%もガラストップの卵殻異常が出ています。これはあくまでも実験室内の話であって、野外であれば大体 10%程度と想定しておりますので、このレベルですと、MS 生ワクチンによって、このような卵殻異常というのは完全に防げるのではないかと私は考えております。



これは Ms 株の同定で使われるリアルタイム PCR と言われるものです。例えば、この図を例にとると、ワクチン株と野外株は気管内で分離したのですが、この方法で見ますと、このグラフのようなパターンの違いが現れます。この PCR 法を用いれば、採材から数時間で判定することができますので、非常に迅速で実用的な方法だと考えます。

これはワクチン株も踏まえた同定方法を示した図です。

南アフリカでの伝染性の関節炎 (褐色卵鶏)

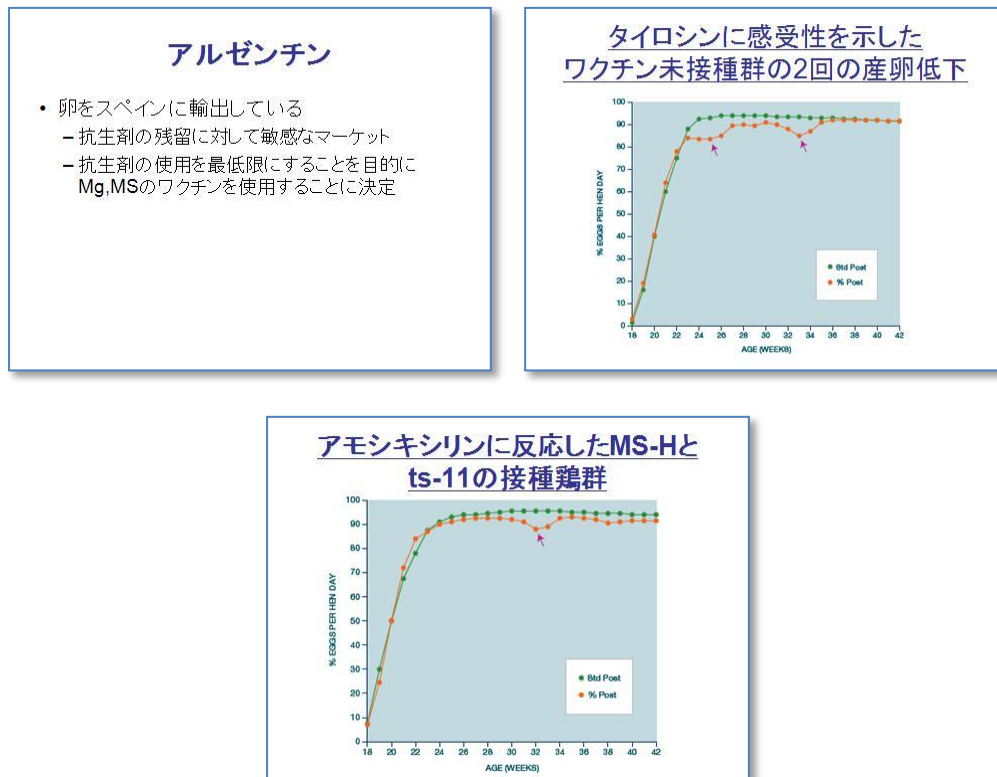
- 感染農場でのMSHのワクチネーション
- 8-12個(HH)産卵数増加
- 大腸菌症、淘汰鶏の減少
- 発育不良雛の減少...斉一性の向上
- 他の疾病感染やストレスによる産卵の急落が減少し、回復もよくなった
- 飼料添加の投薬量が減少し、飲水添加の投薬量は80%減少した

MSの病理学

南アフリカは非常に Ms 汚染レベルが高い国です。特に伝染性関節炎の問題が多いです。MS 生ワクチンを接種することで、産卵個数が 8~12 個増加したとの報告があります。さらに、飼料添加の抗生物質量が減少しました。特に飲水添加での抗生物質投薬量が 80%減少

したということで、南アフリカでも MS 生ワクチンは非常に有効でよい成績を残しています。

南アフリカでは写真に示したような関節炎がよく見られます。配布資料にも Dr. Scott の翻訳されたレポートがあります。



このスライドはアルゼンチンの例ですが、アルゼンチンは卵をスペインに輸出しているので、非常に抗生剤に対して敏感なマーケットです。したがって、抗生剤の使用を減らすということを第1の目的として、Mg や Ms に対する生ワクチンがよく使用されています。アルゼンチンでのレイヤーへの Mg および MS 生ワクチンの使用は非常に成功したのですが、2つの鶏群でちょっとした問題がありました。最初のグラフはワクチンを接種する前の話ですが、図のような産卵の低下がありました。そこでタイロシンを投与したところ回復しましたので、彼らはマイコプラズマが原因ではないかと疑いました。次の産卵グラフは Mg と MS 生ワクチンの接種鶏群です。初期の産卵低下の問題は解決しましたが、再び産卵の低下がありました。この場合は、アモキシシリンを投与して回復しました。アモキシシリンは、Mg などマイコプラズマに感受性のない抗生物質ですので、違う要因であることがわかります。この原因を考えると、一種のスピロヘーターの感染症ではないかと疑いました。

安全性 – 垂直感染

- 200,000羽のブロイラー種鶏を用いたts-11の野外試験
- 1日令時ではMG,MSフリー
- 10群:5群-4週令でワクチン接種、5群-ワクチン接種なし
- 各群29-57週令時の孵卵7日目受精卵よりMGの分離培養を行う
- MGの血清学的抗体検査をワクチン群および非投与群のブロイラー(計20群)で行う

ts-11 効果: 垂直感染

ts-11 種鶏群 ワクチン接種	ブロイラーの抗体検査 (% MG 血清陽性率)			% 雛死	FCR
	1d	14d	42d		
Yes	17 ^a	0.0 ^b	0.0 ^b	5.3 ^b	2.05 ^b
No	58.7 ^a	0.0 ^b	17.7 ^a	10.7 ^a	2.44 ^a

Mean of 10 flocks per treatment

Different superscript =
significant ($p < 0.05$) difference

Barbour et al., 2000 PS 79:1730-1735

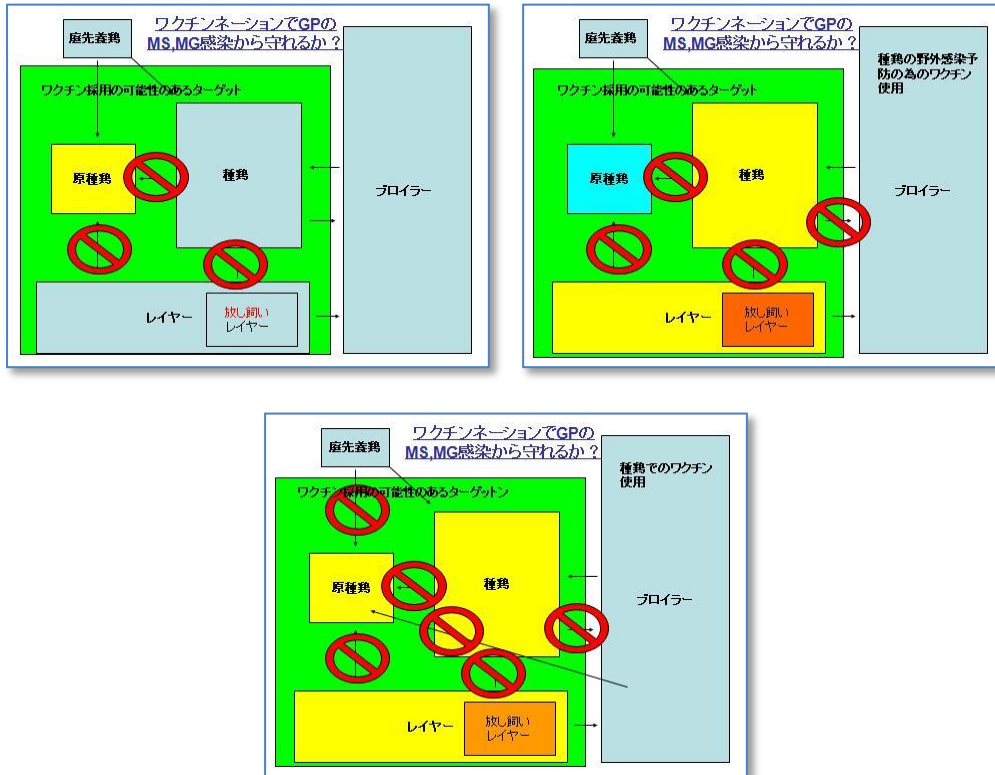
これは Poultry Science に既に掲載された試験結果の 1 つで、20 万羽のブロイラーを用いた ts-11 の Mg 生ワクチンの野外試験です。この試験は、2つの評価をしています。1つは29～57週齢の種鶏の孵卵7日目の受精卵からの Mg の分離培養試験で、もう1つは初生雛の血清学的な抗体検査です。Mg 生ワクチンを接種した種鶏群の受精卵からは、野外株もワクチン株も全く Mg が分離されませんでした。一方、ワクチンを接種していない種鶏からの受精卵は、非常に高いレベルで Mg が分離され、高い抗体陽性率が示されました。抗体検査結果については、種鶏に Mg 生ワクチンを接種しますと、移行抗体によって Mg 陽性を示した初生雛がいくらかは認められましたが、しかしながら、餌付け後 14 日令および 42 日令時の出荷時には抗体陽性のブロイラー雛は全く出てきていません。また、種鶏に Mg 生ワクチンを接種していない群から生産した初生雛は非常に高いレベルの抗体陽性率を示しています。ただし、2 週齢で陽性率は低下します。そして最後の出荷時には、また、抗体陽性率が上がってくるという結果になりました。

この結果から、種鶏に Mg 生ワクチンを接種すれば、ブロイラー雛の Mg 感染がなくなって雛死数が減り、飼料要求率 (FCR) も非常に改善されるという効果がありました。

その他の経験

- Barbour et al (2000)他の中国および他地域の報告
 - 種鶏群に対するts-11の接種によりブロイラーをMGフリーに導いた
- オーストラリアの臨床獣医からの報告。ワクチン接種後のマイコプラズマ性の問題が無くなった
 - 抗生物質への依存が減少

これは中国の事例です。ts-11 株の MG 生ワクチンの接種によりブロイラーを Mg フリーに導いたというものです。そのほかにも同様の事例を南アフリカ等でも経験しています。またオーストラリアでは、ts-11 株の MG 生ワクチンの接種後のマイコプラズマ感染症の問題がなくなったという報告もあります。



原種鶏を Mg や Ms から守るための最善の方法というのは、原種鶏に Mg や MS の生ワクチンを接種することです。現在アメリカで採用されている方法ですが、原種鶏を守るために、フリーレンジの採卵鶏等を含めた周辺のすべての家禽類に MS 生ワクチンを接種して、原種鶏を Ms の感染から守っているという例があります。

更に中国の事例ですと、原種鶏だけでなく、さらに種鶏にもワクチンを接種して、マイコプラズマ汚染を積極的なワクチンプログラムによってコントロールする方法もとられています。

欠点

- 虚弱雛の減少は、ある農場には迷惑な話

クロコダイル(ワニ)農場



残骸



このワクチンは非常に効果的なワクチンだと思うのですが、何が欠点かということを考えてみましょう。私はついに1つ発見しました。インドネシアでは死籠卵や虚弱雛をワニの農場に供給しておりますが、Mg と MS の生ワクチンによって虚弱雛の絶対数が減ってしまい、ワニの餌を十分に確保できなくなったということが1つの欠点です（笑）。



マイコプラズマのコントロールについてですが、特に Mg と MS の生ワクチンは、農場間の関係などの現代の複雑な環境下において、非常によい選択肢であろうと考えております。

本日は、種鶏を中心にしたマイコプラズマ病のコントロールについてお話をさせていただきました。それに加えて、最新のトピックとして、Ms が採卵鶏でも問題になってきていることを、新しい研究発表や文献を基に紹介させていただき、併せて採卵鶏における MS 生ワクチンによる成績改善についても紹介させていただきました。私の話が今後の皆様のマイコプラズマ病対策の一環として参考になれば幸いです。

ご静聴ありがとうございました。

(2009年8月26日 Zenoaq / NBI MS 生ワクチン テーブルミーティング講演要旨)