

解説

デジタル・エックス線撮影、超音波検査、CT/MRI撮影、DNA鑑定、遺伝子配列の解析技術、ネステッドPCR検査、IgM捕捉ELISA検査等々。現在は、病気の早期発見、診断および調査に利用できる驚くべき技術がある。そのため、人々は最終的な試験結果や診断は1日もあればできるものと考えている場合が多い。しかし、それは、捜査研究所の仕事を描くテレビドラマが創り上げた非現実的な期待なのである。審議を行う陪審員たちが、そのような科学分析に頼らなくても事件を解明できる際でも、「なぜ、DNA鑑定、コンピュータによる指紋分析、その他の試験が実施されていないのか」と尋ねる。弁護士たちは、これが「CSI効果（科学捜査班のテレビドラマによる効果）」であることに気付いている。陪審員たちは、テレビが伝える技術と現実とを同一視する可能性がある。だが、現実はそれほど単純ではない。

本号のMcCoy博士の記事の中で説明されているように、（長年にわたって使用されている診断ツールである）抗体価の解釈は、複雑で、試験の手順、検体の質、臨床症状、そして予防接種歴についての知識に大きく依存している。条件の整った剖検の際でも、同様である。一晩で最終的な結論が出されることはない。神経学的な症例は特に厄介である。というのは、脳と脊髄は頭蓋骨と脊椎によってしっかりと保護されているので、組織の摘出には時間がかかる。脊髄と脳の組織をひとつひとつ取り出して顕微鏡で調べるのは、現実的ではない。従って、最終的な診断が困難な場合もある。

だが、期待は存続する。一部の患者や検査を依頼する獣医師は、診断医がDNA配列の分析を行って、馬に影響を与えているウイルスが「新種」かどうかを判断することを期待する。そこに摩擦が発生する。（長時間必要かつ高価なツールである）ウイルスを培養してDNAの塩基配列を確認する作業には、時間（ときには数ヶ月）、経費と機材が必要となる。そのような手順を踏んでも、馬の所有者や獣医師に答えを提供できない場合もある。

明らかに病気の状態にあるが、標準的な試験では有意な結果が出ない馬の場合は、さらに、より複雑な診断手順が必要になると同時に、長い時間と多くの経費が求められることになる。

アメリカ合衆国でウエストナイルウイルス（WNV）感染症が初めて診断されたときの

ことを考えてみよう。このウイルス感染症は、当時は外来性の動物疾患であり、確定診断を行うには数多くの検査用具と専門知識が必要であった。さらに、犬に影響を与える馬インフルエンザウイルス（種を超えた感染）の発生、複数の薬剤耐性を持つ *Staphylococcus aureus*（黄色ブドウ球菌）による動物と人の感染症の出現、その他の疾病のさらなる展開などで、科学者と診断医は忙しい日々を送っていた。新たに出現する疾病は科学者にとって手強い相手だが、それらの疾病の調査は、動物と人間の健康と福祉にとって極めて重要である。結局、動物の疾病を監視することが、人間の多くの疾病を最前線で食い止めることになる。

1 頭の馬が病気になった場合でも、本格的な流行が続いている場合でも、獣医師と馬主を守る活動においては、診断を確定することに大きな関心と圧力が寄せられる。診断が確定すれば、より具体的な治療と隔離措置を実施することができるからである。地域のすべての診断研究所が、必要とされる試験を実施しているわけではない。依頼先の研究所で試験が行われていない場合は、サンプルを他の研究所に送付しなければならない。だが、マーフィーの法則が示すように、大規模な流行は、常に、祭日と重なる週末の金曜日の午後には発生するので、研究所での試験結果がさらに遅れることになる。従って、誰にとっても肝要なことは忍耐である。

問合せ先：

Dr.Roberta M. Dwyer,(859)257-4757,rmwdwyer@uky.edu

Maxwell H.Gluck Equine Research Center

University of Kentucky, Lexington,Kentucky.

2006 年第 3 四半期

イギリスのニューマーケットの International Collating Center (国際健康情報収集センター) を始めとする諸機関は、以下の病気の発生を報告した。

馬伝染性子宮炎 (CEM) は、スイスの国立種牡場の非サラブレッド種 (フランシューモンターニュ種) の 1 頭の種牡馬に確認された。東部脳炎 (EEE) の発生は、アメリカの南東部の諸州から報告されている。馬ヘルペスウイルス (EHV) による呼吸器の疾患は、フランス全土のいくつかの品種の馬に広く発生した。また、EHV-1 による流産は、南アフリカのクワズール・ナタール行政区の 5 施設のサラブレッド種に発生した。

アイルランドの農業食糧省は、9 月末までに主にミーズ／キルディア／ダブリン地域で 25 頭に馬伝染性貧血 (EIA) の発生が確認された。25 頭のうちの 22 頭がサラブレッド種

であった。その流行は、感染した馬の生物学的製剤の投与が原因と考えられている。また EIA は、ドイツ東部の 1 施設 9 頭の馬と、イタリアの 16 施設の馬で確認されている。

イギリスのそれぞれ離れた場所で飼養されていた 2 頭の馬は、馬インフルエンザと診断された。1 頭はアイルランドから、もう 1 頭はポーランドから輸入された馬である。ポトマック馬熱 (PHF) は、アメリカ合衆国ケンタッキー州で提供された 17 頭の症例馬について診断され、内 4 頭は死亡した。イタリアのいくつかの牧場では、ロドコッカスエキイ感染症が確認された。また、腺疫は、イタリア、南アフリカ、スウェーデン、スイスの施設での発生が報告されている。

ニュージャージー株が原因の水胞性口炎 (VS) は、ワイオミング州の 3 施設で確認されている。また、ウエストナイルウイルス (WNV) 感染症は、アメリカの西部および中央部の諸州で広く発生したことが報告されている。だが、馬の症例は、2005 年の同時期に比べて減少している。フランスの南部でも、1 頭の馬の WNV 感染症が確認されている。

馬原虫性脊髄脳炎の現在の治療法

馬原虫性脊髄脳炎 (EPM) は、アピコンプレックス門の原生動物 *Sarcocystis neurona* が原因で発生する。この原生動物は中枢神経系に侵入し、様々なレベルの神経病を引き起こす。この疾病は、アメリカでは、現在、馬の最も一般的な治療可能な神経性疾患のひとつとなっている。アメリカでは、事実上、すべての馬がこの原生動物に曝露しているが、神経的な症状を示すのはごく一部の馬 (0.5%未満) に限られる。*S. neurona* は脳や脊髄のあらゆる部分に入り込む可能性がある。そのため、あらゆる神経学的状態を発生させる可能性がある。従って、診断が困難になる場合もある。EPM は、1960 年代に初めて確認され、1990 年代には診断試験の精度が向上した。2000 年以降、食品医薬品局 (FDA) が認可した 3 つの EPM 治療薬が、販売されている。

EPM の治療が難しいのは、*S. neurona* が細胞内寄生虫であり、免疫システムの攻撃をかわすのが上手いからである。現在利用可能な 3 つの抗原虫治療剤は、それぞれがまったく異なる薬理学的原理に基づいている。

EPM は、伝統的に、ピリメタミンとスルホンアミドの合剤によって治療されており、古典的に抗マラリア療法で使用されていた、いわゆる「強化スルホンアミド」と呼ばれる薬剤のひとつだった。それらの薬剤は、核酸合成に対して「順番に」作用する。スルホンアミドはパラアミノ安息香酸 (PABA) が葉酸に取り込まれるのを直接妨害し、ピリメタミンは、ジヒドロ葉酸還元酵素の作用を選択的に抑制する。この 2 種類の薬剤が効果的な

濃度で脳の中に存在すると、1 から >2 までの範囲内で核酸代謝の同時阻害が起こる。その合剤は、長年にわたって EPM の唯一の治療薬として知られてきたが、治療期間が長引くことから、薬剤を調合することによって強化スルホンアミド合剤として、長年にわたり販売されてきた。最近では、Phoenix Laboratories 社が、FDA が認可したピリメタミンとスルファジアジンの合剤を ReBalanceTM という名称で販売している。

ピリメタミンとスルホンアミド合剤による副作用は、宿主の核酸代謝の抑制に関係している。強化スルホンアミドで治療される馬は、赤血球形成の抑制、白血球の減少、および血小板の減少が起こっていないかどうかについて細心の注意を払って監視しなければならない。初期の強化スルホンアミド合剤の一部は、種牡馬の精子形成の減少をもたらすという報告がある。

もうひとつの治療薬である MarquisTM (ponazuril) は、家禽用の抗コクシジウム剤として広く使用されていた toltrazuril から造られた。この薬剤は、*S. neurona* の細胞小器官「アピコプラスト」を直接、攻撃する。アピコプラストは葉緑体に関する細胞小器官で、*S. neurona* が数百万年前に獲得したものである。アピコプラストは、ponazuril を始めとする除草剤に関する薬剤の特定の攻撃に対して極めて脆弱である。この薬剤の研究を行っていたケンタッキー大学の研究者たちは、ponazuril は EPM に特に効果のある治療薬であることを明らかにした。経口投与で十分に吸収される ponazuril は、血中濃度の半減期が 4.5 日で、臨床的に効果のある用量では、事実上、馬に対する毒性はまったくない。この薬は 1 日 1 回の投与で効果がある。この薬については広範な現地調査が実施されたが、好ましくない反応が生じた症例は認められなかった。

薬品メーカーが勧めている治療期間は 28 日である。MarquisTM は本質的にはアピコンプレックス門に対する特効薬であり、治療の効果が高いので EPM の治療薬として強く支持されている。2001 年に販売が開始された MarquisTM は、FDA が初めて認可した EPM 治療薬である。

Nitazoxanide (NavigatorTM) は新しい種類の抗感染症薬で、感受性がある微生物のピルビン酸塩-フェリドキシシン酸化還元酵素を抑制する働きを持つと考えられている。この薬剤は、腸内細菌、原生動物、ウイルスなどを始めとする幅広い生物に作用する。また、人間を対象とする様々な駆虫薬や抗ウイルス薬としても認可されている。

経口投与の量は慎重に算出される。治療は、1 日の用量の半分を最初の 5 日間、投与することによって開始され、残りの 23 日間は、1 日分の用量である 22 ミリグラムが投与される。この薬が馬にもたらす主な副作用は、薬が様々な腸内活動に関係している。その活

動によって馬の腸内細菌叢が変化し、腸内問題が発生する可能性がある。馬の飼料に米ぬかやトウモロコシ油を添加すると、この発生が抑えられる。

EPM の長期間の治療が行われている馬は、副作用が発生しているか、また臨床的な症状が変化しているかどうかを、毎日、監視すべきである。

EPM の補助的な治療法は数多く利用されている。抗炎症療法は、原生動物に対する炎症反応を抑制するのに役立つと共に、「治療危機」（治療の初期に臨床的な症状が一時的に悪化する状態）にも効果が期待できる。治療危機は、抗原虫薬が投与された、いくつかの重度の症例において報告されている。EPM の症例におけるコルチコステロイドの使用については、獣医師の間でも賛否両論がある。

免疫刺激剤の使用も提案されている。例えば、*Propionibacterium acnes*（挫創プロピオンバクテリウム）の投与、マイコバクテリアの細胞壁の抽出物の使用、レバミゾールの経口投与、アルファインターフェロンの使用、などである。加えて、細胞性免疫をさらに活賦化するために、*S. neurona* のメロゾイトを化学的に不活性化した市販のワクチンを補助剤として併用することも勧められている。

臨床的な経験によれば、治療後のリハビリテーションは、非騎乗下で管理された軽・中程度の運動によって促がされる。運動レベルは、馬の安定性および検査を行っている獣医師と馬主によって決められる。完全な回復（神経学的に正常な状態に戻ることは不可能かもしれないが、リハビリとトレーニングによって臨床的な効果を最大限に高めることは可能である。

本セクションの記事は、マックスウェル H グルック馬研究センターの David Granstrom、Dan Howe、Brad Bentz、Levent Dirikolu、Thomas Tobin からの寄稿に基づいている。

問合せ先：

Dr. Thomas Tobin, (859)257-4757, ttobin@uky.edu

Maxwell H. Gluck Equine Research Center

University of Kentucky, Lexington, Kentucky.

馬の神経病理学

馬は、様々な種類の中枢神経系の疾病に悩まされている。それらの疾病の診断は、生きている馬の場合も神経病で死亡したり、あるいは殺処分された馬の場合も、難しいこと

がある。臨床的な影響を受けている馬の中樞神経系（脳と脊髄）の病気は、精神的な状態や行動の変化、脳神経障害、発作、異常な姿勢、運動失調、不全麻痺あるいは完全麻痺、筋萎縮、失禁、痛み、横臥、あるいは昏睡などとして現れる。そのような様々な症状を現す馬を診断する際には系統的な神経学的検査が必要不可欠となる。

神経学的検査の目的は、神経学的な問題が本当に存在しているのかどうかを、また、問題がある箇所解剖学的位置を確認することにある。同様に、神経病の馬の剖検でも、臨床診断を評価し、臨床診断されなかった症例についても病理診断を下し、同じグループの他の馬の病気の予防あるいは治療を可能にする情報を提供する。さらに、可能性のある人獣共通感染症を監視する上でも重要となる。

脳と脊髄（および、その他の体組織）の病理学的検査に用いられる手法は、病理学的なパターンの認識である。病変パターンを認識することは、病態を分類するのに役立つと共に、そのパターンを生み出すことがすでに知られている病気について考察することができる。肉眼検査と顕微鏡検査の双方によって、病変が神経系の一部だけに影響を与えているのか、あるいは複数の場所で発生しているのか、それとも拡大しているのかを確認することができる。同様に、特定の解剖構造の関与と病変の対称性も評価される。

馬の場合、病変の第一のパターンは、すべての神経線維路および頸髄の灰白質の重度の変性を表わしている（図 1 を参照）。この部分の上下脊髄の断面は、変化の明確なパターンを示している。上の断面では、背面および側背面の索が変性しているが、下の断面では変性が内側と腹内側の索に限定されている。これは、下行性および上行性のニューロン変性のパターンである。ニューロンの軸索がある場所で傷つけられると、神経細胞体から最も離れたところにある線維が変性する。だが、細胞体の近くにある部分は再生可能である。背面と側面の索は知覚線維であり、腹側の索は運動神経線維である。このパターンは、脊髄に局所的な損傷があるときに見られる。馬の場合、この損傷が発生する圧倒的多くの原因は、頸椎の狭窄性ミエロパシーである。その他の原因には、腫瘍、不全脱臼、脊髄を圧迫する膿瘍などがある。

図 1：脊髄の断面図

dorsal funiculus	=	背面の索
lateral funiculus	=	側面の索
gray matter	=	灰白質
white matter	=	白質
nerves	=	神経

ventral funiculus = 腹側の索

medial funiculus = 内側の索

神経的な病変の第二のパターンは、病変が特定の解剖学的構造のみに影響を与えることである。このパターンのひとつの例では、主に脊髄胸部の神経細胞体と線維（胸髄核と側面の索の後脊髄小脳路の線維）の対称的な変性が発生する。また、脳幹の特定の細胞核（楔状束核）も変性する。このパターンは、馬の変性性脊髄症という病気に見られる。馬のもうひとつの病気である黒質淡蒼球性脳軟化症は、イガヤグルマギク（Yellow star thistle）という植物（黄星アザミ：*Centaurea solstitialis*）の摂取に関係して発生する。この有毒植物を摂取すると、その毒が特別なパターンの病変を引き起こし、脳幹の特定の基底核が変性するのである。

もうひとつの神経病変のパターンは炎症に関係するもので、様々な規模の炎症がランダムかつ非対称に発生し、脳幹と脊髄が影響を受ける。主に単核球の集合体が血管を取り囲み、隣にある脳あるいは脊髄の細胞に浸潤することによって、変性が起こるのである。このパターンは、馬原虫性脊髄脳炎のパターンと一致している。

最後の例は別の炎症タイプの病変パターンで、単核球が緩やかに蓄積する（多発性から広範性へ）。その浸潤物は血管と関係しており、時に、その単核球が神経細胞の中に侵入する。そのパターンはウイルス感染症を示唆しており、狂犬病を始めとするウイルス性脳炎のケースで見ることができる。神経学的な馬ヘルペスウイルス1型感染症（EHV-1）の病変パターンは、若干、異なっている。EHV-1の場合は、脈管炎が血栓症につながり、周囲の神経組織の変性が発生するのである。

病理学的なパターンの認識は、病理学者が神経疾患の診断に役立てるために用いられるツールである。特定の病変パターンは、病原因子が明らかにならないときであっても、ある診断を示唆できる可能性がある。

問合せ先：

Dr.Neil Williams,(859)253-0571,nmwillia@uky.edu

Livestock Disease Diagnostic Center,

University of Kentucky, Lexington,Kentucky.

血清学的診断を解釈する

血清学的な分析に基づく診断は、長い間、獣医師にとっても診断者にとっても複雑な作

業であった。病原因子を分離あるいは確認する作業に比べて、血液検体を収集し取り扱う作業は簡単のため、血清検査が選択されることが多い。一般的に、病原体を突き止めるためには、全血あるいは綿棒の検体が必要である。だが、血清検体に比較すると、それらの検体の取り扱いの要件はかなり厳しい上に、時には長時間の培養または高価な分子的手法が要求されることがある。従って、臨床医や研究者に求められることが多い血清検査の結果の解釈は、根拠の薄い微妙な解釈になるおそれもある。

血清学的な報告について協議する際には、「ひとつの概念」を特に認識する必要がある。それは、ひとつの血清検体の特定の日における検査結果は、必ずしも感染症あるいは病気を示唆するものではない、ということである。大半の血清検査では、病原体への最近の曝露、過去の曝露、あるいは、ワクチン接種の有無が識別できないのである。

特定の病原体への曝露のリスクが存在しない、あるいは、極めて低いと見なされた場合は、その病原体に接触したことがない馬の集団を対象とする規制・監視活動を行う際に、ひとつの検体の血清検査が役立つ可能性がある。そのような場合は、理論的には、血清検査を実施すれば、その集団のすべてではないにしても、ほとんどの馬の抗体が陰性の結果になるはずである。さらに、その病原体を対象とした予防接種は、原則的には存在しないことになる。というのは、大半の血清検査では、予防接種と自然曝露とを区別することができないからである。水疱性口炎ウイルス (VSV) への曝露を確認するための血清検査は、このカテゴリーに合致する。それは、アメリカの大半の馬はこのウイルスに関しては免疫学的に未経験であり、予防接種が行われていないからである。従って、VSV の血清検査の結果が陽性である場合は、過去であれ現在であれ、必然的に馬がこのウイルスに曝露したことを示している。

馬ヘルペスウイルスの1型と4型 (EHV-1、EHV-4) の血清学的状況は、遥かに複雑である。EHV-1 と EHV-4 のように、感染性病原体の抗原性が互いに似通っている場合は、血清を検査しても、それぞれのウイルスに対して発生した2つの抗体を識別することができない。その状況をさらに複雑にしているのが、EHV-1 と EHV-4 はアメリカでは至る所に存在しているウイルスでほぼ確実に、片方あるいは両方のウイルスに曝露しているか、あるいは、このウイルスに対する予防接種がなされている。そのような状況があるため、事実上すべての馬はこれらのウイルスに感染し、免疫反応を開始し、その結果、検査で抗体陽性になるのである。そうになると、単一の血清サンプルの血清検査で陽性の結果が出て、抗体の力価にかかわりなく、病気の診断を行うことが不可能になる。加えて、診断研究所で使用されている従来型の血清検査では、EHV-1 と EHV-4 に対して発生した抗体を識別する能力が限定されているので、対象となるウイルス感染の有無を確認することが極めて困難になる。

最後に、対象とされる病原体にかかわらず、最近の感染を確認する際には、急性期と回復期のペア血清についての検査が極めて重要となる。最初に臨床的な症状が認められる場合は、血清サンプルを直ちに採取し、それから 2、3 週間後に 2 回目のサンプルを採取することが欠かせない。2 つのサンプル中の抗体力価に大きな相違が観察される場合は、急性感染が発生したことを示している。研究所の職員は、血清検査で観察された相違が有意であるかどうかを確認するための情報を提供することができる。すなわち、それぞれの検査法には、特異性と感受性について特定の限界がある。その限界が、有意であると考えられるレベルの解釈に影響を与えることになる。例えば、ウイルス中和試験で 2 倍の差が観察されても、その検査の感受性の限界により、有意であるとはみなされない。さらに、各検査法には独自の特異性と感受性があるので、それぞれの手法における抗体価を比較することは事実上、不可能である。例を挙げると、馬動脈炎ウイルス (EAV) の中和力価が 1:4 の場合は、このウイルスへの曝露について有意な差であるとみなされる。一方、ウェストナイルウイルス (WNV) の IgM 検出酵素免疫測定法 (ELISA) においては 1:400 の希釈倍率で陽性になった場合においてはじめて、WNV への曝露について有意な差になると判断される。

急性期と回復期の双方の血清を検査するというルール唯一的例外は、単一の血清サンプルにおいて、病原体に初めて曝露したときに発生する抗体のサブクラス (免疫グロブリンの種別) を発見する IgM 捕捉 ELISA 検査法を用いることである。病原体への最近の曝露を確認するために行われるこの検査は、臨床的な症状が現れているときに臨床医が診断を行う際に極めて有効である。従って、血清検査の結果を適切に解釈するためにはそれらの重要な要素を考慮する必要があることから、検体を提出する際には、病歴と予防接種の履歴を提供することが極めて重要となる。

抗原の特異性ならびに抗体のクラスおよびサブクラスの特異性をより精度よく検出する試験の開発と使用は、血清学的診断を進歩させるためには極めて重要である。その開発が実現すれば、馬の獣医学ばかりでなく、馬の産業全体が強化されることになるだろう。

問合せ先：

Dr.Morgan H. McCoy,(859)253-0571,morgan.mccoy@uky.edu

Livestock Disease Diagnostic Center,

University of Kentucky, Lexington,Kentucky.