



EQUINE DISEASE QUARTERLY

FUNDED BY UNDERWRITERS AT LLOYD'S, LONDON, BROKERS AND THEIR KENTUCKY AGENTS

JULY 2016
Volume 25, Number 3

●この号の内容	ページ
①時事解説	1
②国際情報	2
ベクター媒介性疾患とそれらがもたらす新たな脅威	
③国内情報	4
Mcr-1 とその他の薬剤耐性遺伝子：ウマに対する脅威は何か？ ウマの妊娠期の診断ツールとしてのプロゲステロンの利用	
④ケンタッキー州情報	6
ウマの心血管系の先天異常	

Vol.25, No.3 (2016年7月号)

軽種馬防疫協議会ホームページ (<http://keibokyo.com/>) でもご覧になれます。
原文（英文）については <http://www.ca.uky.edu/gluck/index.htm> でご覧になれます。

エクワイン・ディーズ・クォーターリー（馬の病気に関する季刊誌）は、ケンタッキー大学獣医学部に所属するグルック馬研究センターが、ロンドンのロイズ保険会社、ブローカー、およびそのケンタッキーの代理店の資金提供を受けて、年に4回発刊している季刊誌であり、軽種馬防疫協議会がケンタッキー大学の了解を得て、本冊子の日本語版を作製しているものである。

時事解説

「自然は壊れない、歪むだけだ。」これは、最近テレビドラマで聞いた台詞である。ドラマは、忘れ去られた病原体の遺伝子変異により起こった人類滅亡の危機となる流行と戦う感染症医の話である。病理学者でありかつて微生物学者だった私にとって、微生物の絶え間ない進化に対するこの台詞は、比較的単純な微生物が、生き残り増殖するために、どのように迅速かつ継続的に環境に適応しているのかということ、いま一度深く考えさせた。不運にも、少なくとも宿主にとってはであるが、宿主と環境と微生物との複雑なバランスが乱れると、感染症という結果に至る。

このテーマは、2016年4月にアルゼンチンのブエノスアイレスで行われた第10回国際馬感染症会議に世界中から馬感染症専門家が集まった際に実証された。4年毎に開催される本会議は、馬臨床医に優れた継続教育を提供し、最近の発展や進歩を共有するために馬感染症研究者が集う。5日間の会議では、ウマの感染症に関する現在継続している問題やこれまでの問題、新しく認識された疾患や新興疾患、重要な再興感染症を取り上げた。バイオセキュリティ、診断法、使役馬の疾患、新興および再興疾患、消化器疾患、ウマの国際間移動、神経系疾患、寄生虫病、繁殖系疾患、呼吸器疾患、他器官の感染症から成る11部門で、それぞれ演題が取り上げられた。

私は全てのプレゼンテーションを満喫したが、なかでも特に新興疾患と再興疾患に関する講演に興味をひかれた。取り上げられた新興ウイルスは、馬の腸管コロナウイルス（壊死性腸炎の潜在的な原因）、タイラー病関連ウイルス（血清病とも呼ばれる本病の原因であろうと新たに同定された）、その他の肝炎の原因となりうるウイルス（ウマヘパシウイルスおよびウマペギウイルス）、アルゼンチンで認められたブニヤムウェラウイルス（神経疾患やあるいは流産の原因）、ヘンドラウイルス（主に呼吸器と神経系を侵す急性致死性の人獣共通感染症）などであった。他の興味深く注目すべき病態として、駆虫剤耐性（寄生虫の薬剤耐性）、ウマの多発性神経障害における微生物の潜在的な役割、*Streptococcus zooepidemicus*に起因する腺疫様疾患などがあった。また、フランスにおけるウエストナイルウイルス（神経疾患の原因）やアルゼンチンにおける *Salmonella Abortusequi*（流産や敗血症の原因）の再出現についても取り上げられた。これらの疾患の多くは、ある特定地域においてのみ出現、あるいは再出現しているが、競技馬や繁殖馬の国際間の輸送頻度が増加していることから国際的に留意しなければならない。

私達は、自然を破壊することはなく、臨床医や感染症研究者が絶え間なく自然に挑み、感染症の発生時に迅速に検出、監視、診断、処置し、さらには拡大防止や制御をするための新たな方法を開発するであろうことに安心してよい。

連絡先：Alan T. Loynachan, DVM, PhD, DACVP

alan.loynachan@uky.edu

(859) 257-8283

Veterinary Diagnostic Laboratory

University of Kentucky

Lexington, Kentucky

国際情報

2016年第1四半期*

イギリスのニューマーケットにある国際健康情報収集センターとその他の諸機関から以下の疾病の報告があった。

コロラド州で2月に発生した3件の水疱性口炎が、2015年に米国で発生した本疾患の最終となった。アリゾナ州、コロラド州、ネブラスカ州、ニューメキシコ州、サウスダコタ州、テキサス州、ユタ州およびワイオミング州の8州で発生し、なかでも最も発生件数が多かったのはコロラド州であった。823件の発生が報告され、このうち329件でニュージャージー血清型ウイルスが陽性と診断され、494件はウイルス学的には確定診断されていないものの臨床症状に基づいて診断された。

イギリスおよび米国でインフルエンザの発生が報告された。米国では、本疾患は風土病と考えられている。カリフォルニア州およびフロリダ州において発生が確認された。

馬ヘルペスウイルス1型および4型(EHV-1, -4)に関連する疾患の発生がアルゼンチン、オーストラリア、フランス、ドイツ、アイルランド、日本、南アフリカ、イギリスならびに米国で報告された。EHV-1による呼吸器疾患が、フランス(2件)、ドイツ(11施設で12例)、南アフリカ(馬ピロプラズマ病を併発している2例)およびイギリス(1例)で確認された。EHV-1に起因する流産が、アルゼンチン(ワクチン接種済の1例)、オーストラリア(1例)、フランス(4例)、ドイツ(3例)、アイルランド(9州で13例)、日本(19施設でワクチン接種済のサラブレッド種牝馬51例)、イギリス(14例)および米国(3例)で報告された。さらにEHV-1による劇症型の新生子馬の単発症例がイギリスで診断された。EHV-1による脊髄脳症が、フランス(7歳牝馬1頭で、呼吸器感染の症状も認められた)および米国(複数の施設で8件)で報告された。感染が確認された州は、アリゾナ州(1件)、カリフォルニア州(2件)、フロリダ州(1件)、ジョージア州(1件)、イリノイ州(1件)、ニューメキシコ州(2件)、ペンシルベニア州(1件)であった。

フランス、ドイツおよび米国では、EHV-4による呼吸器疾患の発生が確認された。フランスでは12件の発生が報告され、そのほとんどは単発症例であった。米国では、EHV-4による呼吸器疾患が主に離乳した子馬に認められ、少数のEHV-2およびEHV-5感染が報告された。

フランス、ドイツ、アイルランド、シンガポール、スイスおよび米国において、腺疫の発生が報告された。フランスでは13件が発生し、そのほとんどが単発症例であった。ドイツでは1件、アイルランドでは11件、シンガポールでは1件、スイスでは1件発生した。米国において本疾患は風土病とされており、14州で42件の発生が確認され、そのうち8州においては多数の発生が報告された。

ドイツでは、2施設のそれぞれ1頭の種牝馬で馬動脈炎ウイルス感染症が確認された。

馬伝染性貧血の発生がカナダおよび米国で報告された。カナダでは、サスカチュワン州にある2牧場において単発症例が診断された。米国ニューヨーク州では、1施設において10頭のウマのうち5頭に感染が確認された。

フランスでは、風土病であるウマピロプラズマ病の発生が報告された。スイスでは、*Babesia caballi* と *Theileria equi* の混合感染が認められた単発症例が発生した。米国ニューメキシコ州では、1頭のクォーターホースに *T. equi* 感染が確認された。

ドイツでは、4頭の種牝馬と1頭の牝馬に *Taylorella equigenitalis* 感染が確認された。

米国ケンタッキー州で馬ヘルペスウイルス3型の感染が1例診断された。

米国では、11例の *Leptospira pomona* var *kennewicki* による流産および数例の *Amycolatopsis* spp. あるいは *Crossiella* spp. に関連したノカルジア型胎盤炎の発生が報告された。

ドイツ(1例)および米国(*Salmonella* B群に関連した6例と型別不明な *Salmonella* spp. 6例)でサルモネラ症の発生が認められた。ドイツでは、1頭の子馬におけるロタウイルス感染症が報告された。米国ケンタッキー州では、子馬の *Lawsonia intracellularis* 感染症が3例確認された。米国では、数件の子馬における *Clostridium perfringens* 毒素型A型菌によるクロストリジウム性腸炎の発生も報告された。

米国フロリダ州とサウスカロライナ州のウマそれぞれ1頭に狂犬病が確認された。

米国ではロドコッカス関連疾患が風土病として報告され、多数の発生が確認された。

* オーストラリアは、2015年第4四半期報告書より

ベクター媒介性疾患とそれらがもたらす新たな脅威

ベクター媒介性疾患は、それらが発生している世界中の国や地域において、ヒトや家畜に対して非常に重大な脅威となっている。歴史的にそうした疾患の多くは、しばしば地理的に限局的して分布しているときれ、また他の大陸や半球の遠く離れた国においては、ヒトや動物に対して危険がないと考えられていた。しかしながら、過去 20 年間に多くの疾患の分布が変化し、人々から安心感を徐々に奪ってきた。もはや我々は、ある特定の感染症の病原体の未来の分布を、自信を持って予測することはできない。このことを典型的に示す最近の例は、ともにヒトの病原体であるチクングニアウイルスやジカウイルスの予期せぬ爆発的な流行であり、これらは数十年前も前に発見されていたアフリカを起源とするものである。このような問題は、黄熱がアンゴラ、コンゴ共和国やウガンダから EU 加盟国や、さらに遠く離れたアメリカやアジアの熱帯地域へも広がっている危険性によっても、さらに注目されている。

ヒトや動物の新興感染症のなかで最も重要な疾患は、ウエストナイルウイルス、チクングニアウイルス、ジカウイルスなどのアルボウイルスによって引き起こされる。それらは、一本鎖 RNA ウィルスであり、複製周期毎に 1000 塩基あたり 1 塩基という高い変異率を有する。アルボウイルスは、自然界において媒介節足動物によって伝播される。アフリカ豚コレラウイルスを除いて、医学的あるいは獣医学的に重要なアルボウイルスはすべて、ブニヤウイルス科、フラビウイルス科、レオウイルス科、トガウイルス科の 4 科に属している。それらは、自然界において、ある特定のウイルスに感染する宿主（哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類）とキャリアーとなってウイルスを他宿主へ伝播するベクター（蚊、ダニ、サシチョウバエ、ヌカカ）によって形成される感染環によって維持される。

最も重要なヒトのウイルス性疾患には、アルボウイルスによって引き起こされるものがあり、それらの多くはフラビウイルス科やトガウイルス科に属する。これらには、黄熱、デング熱、日本脳炎 (JE)、ウエストナイル脳炎 (WNE)、ジカウイルス感染症、東部馬脳炎 (EEE) や西部馬脳炎 (WEE)、ベネズエラ馬脳炎 (VEE)、チクングニアウイルス感染症などの重要な感染症がある。また、アルボウイルスは多くの非常に重要なウマの疾患の原因となる。なかでも最も重要なものとしては、アフリカ馬疫 (レオウイルス科)、VEE、EEE や WEE (トガウイルス科)、JE、WNE やマレーバレー脳炎 (フラビウイルス科) などが挙げられる。以上のことから、上記のウマの感染症の多くは人獣共通感染症の病原体により引き起こされることがよくわかる。

アルボウイルス感染症による健康への影響を評価する際の大きな問題は、原因微生物がヒトや動物に対する病原性が強い株へ変異する可能性である。このような例としては、ヨーロッパでのウマに強い病原性を持つウエストナイルウイルスの変異株 (系統 2) の出現が挙げられる。ヒトのチクングニアウイルスや最近ではジカウイルスについても、同様の現象が認められてきた。ジカウイルスの複数の株が強い神経親和性を獲得し、胎児の神経系の異常の原因となり、またヒトに対してギランバレー症候群の発生率を増加させた証拠が次々とあがっている。

流行を起こしうる別のアルボウイルスが出現するという脅威に、将来直面する可能性は大いにあり得る。我々が現実になりつつあるそのような脅威を上手く予防するためには、出現する可能性があるそれらのウイルスを認識し、またそれらの生物学的特性や疫学を理解する必要がある。そしてそのためには、より効果的なベクターの制御方法、積極的な監視、ウイルス診断能力を高めることが必要とされる。

連絡先：Peter Timoney, MVB, MS, PhD, FRCVS

ptimoney@uky.edu

(859) 218-1094

Maxwell H. Gluck Equine Research Center

University of Kentucky

Lexington, Kentucky

国内情報

Mcr-1 とその他の薬剤耐性遺伝子：ウマに対する脅威は何か？

最近ヒトや動物から分離された細菌において mcr-1 薬剤耐性遺伝子が確認されたことによって、新興多剤耐性菌のまん延が懸念されている。多剤耐性グラム陰性菌、特に腸内細菌科（例：大腸菌、*Klebsiella* や *Enterobacter*）の多剤耐性菌は、新しいものではなく、多様な遺伝子による耐性が次々と出現している。それにもかかわらず、mcr-1 の出現は問題である。なぜなら、それはいくつかの薬剤耐性菌に起因する難治性の感染症の唯一の有効な選択肢となり得る抗生物質であるコロリスチンに対して耐性をもたらすからである。mcr-1 が、抗生物質の選択肢がない感染症、すなわち汎耐性（pan-resistant）感染症の時代の先駆けとなることの懸念が浮き彫りになってきた。

馬獣医学は、多剤耐性の腸内細菌科などの耐性菌によってもたらされる問題から免れることはできない。近年、ウマにおける基質拡張型 β ラクターゼ（ESBL）を産生する腸内細菌科に関する様々な報告がある。これらは、ペニシリン系ならびにほとんどのセファロスポリン系に対して耐性があり、また多くは他の様々な抗生物質に対しても耐性を獲得しており、治療の選択肢を制限する。アミノグリコシド系（例：アミカシン）やカルバペネム系（例：メロペネム）にのみ感受性を示すことが共通して認められるパターンである。

ESBL 産生菌は、多くの国で、臨床的に健康なウマと感染症に罹患している馬の集団両者から分離されている。

カルバペネムはウマではほとんど使用されていないが、ペニシリン系、セファロスポリン系やカルバペネム系、そして他の様々な抗生物質に耐性を示すカルバペネマーゼ産生腸内細菌科（CPE）やアシネトバクターは、少数のウマに認められている。このような細菌の感染は、他の作用機序の抗生物質に対する耐性も通常獲得しており、實際上、ウマに使用できる抗生物質が限定されてしまうことから、「汎耐性」につながる。さらに注目すべきことは、ウマで認められる ESBL は、ヒトと同じ種類（例：CTX-M-15）であることが多いという事実であり、人獣共通感染症の可能性およびウマの感染のあるものはヒト由来の可能性があるということを示している。

馬産業やウマの獣医師にとって、mcr-1 が同定されたことはどのような意味を持つのであろうか。mcr-1 保有細菌に感染したウマを診る可能性は非常に低い。

しかしながら、こうした遺伝子を持つ細菌がヒト、食用動物や環境中で増加すれば、ウマへの感染は恐らく避けられないであろう。あまり注目されていないが、限局的な地域レベルでのセファロスポリン系、フルオロキノロン系およびアミノグリコシド系に対する耐性は、発生数の増加と治療の選択肢が限られることから、ウマにより大きく関わってくるであろう。

いずれにせよ、ヒトでの出現傾向を認識しておくことは重要である。ヒトで新たな問題が出現すると、同じ問題がヒトと密接に接触するウマにも発生する可能性があり、それらは、ヒトとウマの間での伝播（両方向）や他の共通の感染源（例：食用動物あるいは環境から）によることが考えられる。

獣医師は、多剤耐性の病原体に感染したウマを診ることが多くなっており、問題となる病原体は変わり続ける。20 年前、ウマにおいて MRSA や ESBL は、ほとんど注目されていなかった。現在では、それらは決して珍しくはない。この先 20 年間（とまではいなくてもこの先 5 年間）は新たな抗生物質耐性病原体や問題が付きまとうであろうということに疑う余地はほとんどない。抗生物質耐性という災難との闘いに簡単な答えなどない。

しかしながら、問題に対して意識して臨むこと、適切な抗生物質の使用、抗生物質の使用を減らすために感染症をコントロールする方法に注目することは、すべてのウマの獣医師やウマの世話をする者が取り組むことが出来る基本的でかつ実践できる重要なことである。

連絡先：J.Scott Weese, DVM, DVSc, DipACVIM

jsweese@uoguelph.ca

Ontario Veterinary College

University of Guelph

Guelph, ON, N1G2W1

ウマの妊娠期の診断ツールとしてのプロゲステロンの利用

プロゲストーゲン（訳注：プロゲステロンおよび同様の作用を有する類似化合物の総称）は、ステロイドホルモンに分類され、その多くは胎子の維持や子宮の休止状態維持に寄与する。ウマでは、妊娠期間中の母体循環系において、少なくとも10種類のプロゲストーゲンが知られている。現在までに、その中の2、3種類のみで生物活性が知られている。プロゲステロンは、この種のステロイドホルモンの中で最もよく知られており、唯一臨床的に診断に応用されている。妊娠初期において、プロゲステロンはウマの卵巣内で黄体（CL）によって産生され、高い濃度を維持し、妊娠60日目から120日目の間がピークである。その後、プロゲステロンは徐々に減少し、およそ妊娠180から200日目ではほぼ検出できなくなる。妊娠後期には、胎子胎盤から産生される他のプロゲストーゲンが、妊娠維持に寄与する。これらは妊娠60日目までに初めて検出され、およそ妊娠120日目から140日目以降出産まで、妊娠を正常に維持する。

血中プロゲステロンは、妊娠初期における黄体機能を評価するために診断的に用いられてきた。血中プロゲステロン（P4）濃度が1 ng/mL以上の場合、黄体組織が存在していると考えられ、卵胞が排卵され、黄体が形成されてプロゲステロンを産生していることを示している。血中プロゲステロン濃度が4 ng/mLである場合、妊娠維持に適切であると考えられる。妊娠期間中に内因性プロゲステロンをモニターし、プロゲステチン（合成プロゲステロン）で補う場合として、子宮内感染、妊娠損失の既往、黄体機能不全など様々な理由がある。

検査技術やプロゲストーゲンに関して、いくつか重要な点が解明を求められている。今日まで、全ての臨床獣医診断機関は、血中プロゲステロンの測定に免疫測定法を用いている。これらの検査法の特異性は、検査に用いる抗体によって規定される。妊娠120日目以降の妊娠後期に存在する異なるプロゲストーゲンの構造の類似性により、抗体がこれらの異なる分子を区別することができないために、誤ったあるいは不正確な結果が得られる可能性がある。

さらに、異なる抗プロゲステロン抗体は交差反応の程度が異なるために、各々のプロゲステロン測定法では、異なる量のプロゲステロンを測定することとなり、検査機関によって異なる結果となってしまう。各臨床検査機関には、それぞれの独自のプロゲステロン測定法による基準範囲があるために、どのようなプロゲステロンの検査結果に対しても、最良の臨床的解釈は、測定検査機関から提出されたものであると強調することは重要である。免疫測定法における特異性不足や検査機関間でのばらつきは、液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）を使用することによって克服することができる。LC-MSによって、研究者達は妊娠後期における異なるプロゲストーゲンの変化を評価でき、さらに妊娠後期における胎盤障害と特定のプロゲステロンの変化との関連性を解明することができた。LC-MSに切り替えることは、診断結果がより高い特異性を持ち、定量可能なプロゲストーゲンがより多種類となることから、検査機関にとって有益であろう。

要約すると、牝馬におけるプロゲステロンの現行の検査法は、およそ妊娠120日目までの、黄体組織の存在の評価（P4） $>1\text{ng/mL}$ および、血中プロゲステロン濃度が初期の妊娠維持に適切であること（P4） 4ng/mL ）の確認に有用である。

それ以降から出産までは、現行の臨床検査法は、母体循環系に存在するさまざまなプロゲストーゲンの存在により、信頼性が劣る。LC-MSの使用により、これらの限界を克服することができる。

連絡先： Alejandro Esteller-Vico, DVM, PhD

aestellervico@uky.edu

(859) 218-1098

Gluck Equine Research Center

University of Kentucky

Lexington, Kentucky

ケンタッキー州情報

ウマの心血管系の先天異常

ウマの先天性心血管奇形は稀であり、推定有病率は0.1-0.5%である。性差は認められず、品種による違いも明確でない。心血管奇形は、大きく単純型（一つの異常のみ）と複合型（複数の異常が混在する）に分類される。各々の大カテゴリーは、心筋、血管、弁と罹患組織を基にさらに細かく分類される。複合型奇形は典型的には複数の組織におよび、その予後は非常に悪い。

臨床症状は、重篤度や発症年齢によって異なる。典型的な臨床症状として、発育不良、運動不耐性、心雑音、頻脈、呼吸困難やチアノーゼなどが挙げられる。罹患馬は死亡して見つかることが多いが、心血管奇形を伴う全てのウマが異常によって臨床症状を発現したり、あるいは死亡したりというわけではない。症例によっては、心血管異常が剖検時に初めて偶発的に確認され、死亡原因と関係しないこともある。

心室中隔欠損（VSD）は、最も頻繁に報告されるウマの先天性心奇形である。この異常は、心室中隔において小孔が開存しているのが特徴であり、血液循環において重要な役割を担う左右両心室間の血流交通の原因となる。この小孔は、心内圧の変化、小孔を介した血流短絡、代償性肥大（心筋の増大）、また重度の症例では全身性異常（チアノーゼなど）という結果を招く。欠損が小さいと、ウマは無症状である可能性があり、あるいは加齢とともに臨床症状を発現していくかもしれない。VSDは、ファロー四徴症や総動脈幹症などの複合型の心臓異常を構成する疾患のひとつでもある。

ウマにおける他の障害には、以下が挙げられる。

- ・心房間における異常な血流の交通。例：心房中隔欠損や卵円孔開存
- ・大血管間における異常な血流の交通。例：動脈管開存。
- ・大血管の奇形。例：総動脈幹（大動脈と肺動脈の境界が発達せず1本の血管が心臓から出ている）
- ・大血管の変位。例：完全転位（右心室は大動脈に血液を駆出し、左心室は肺動脈幹に血液を駆出する）や両大血管右室起始症（大動脈と肺動脈幹がともに右心室から起始する）
- ・心臓弁の異常。例：三尖弁閉鎖症
- ・大動脈騎乗、肺動脈狭窄、心室中隔欠損、右心室肥大から成るファロー四徴症

2010年から2015年におけるウマの先天性心奇形症例について、ケンタッキー大学獣医診断研究室に保存されている記録が調査された。期間中、18例が先天性心奇形と診断された。そのうち14例はサラブレッド種、2例はアメリカンサドルブレッド種で、アラビア種とスタンダードブレッド種がそれぞれ1例であった。12例が牝馬、5例が牡馬で、1例は性別不明であった。10例が心室中隔欠損と診断され、そのうち9例に単純型、1例に複合型の異常が認められた。複合型の異常は、肺動脈狭窄と関連していた。ともに心室中隔欠損を伴う、ファロー四徴症および総動脈管症が2例ずつ診断された。また、心房中隔欠損、騎乗大動脈、肺動脈閉鎖を伴う右心室低形成、調節帯形成不全がそれぞれ1例ずつ報告された。

連絡先：David Bolin, DVM, PhD

david.bolin@uky.edu

(859) 257-8283

Veterinary Diagnostic Laboratory

University of Kentucky

Lexington, Kentucky

軽種馬防疫協議会

(<http://keibokyo.com/>)

日本中央競馬会、地方競馬全国協会、日本馬術連盟および日本軽種馬協会を中心に構成され、軽種馬の自衛防疫を目的とする協議会です。

(昭和 47 年 8 月 11 日 設立)

議 長 井上 真
事務局 長 山野辺 啓

事 務 局 〒 106 - 8401 東京都港区六本木 6 - 11 - 1
日本中央競馬会 馬事部 防疫課内
e-mail info@keibokyo.com
TEL 03 - 5785 - 7517 ・ 7518 FAX 03 - 5785 - 7526