

EQUINE DISEASE QUARTERLY

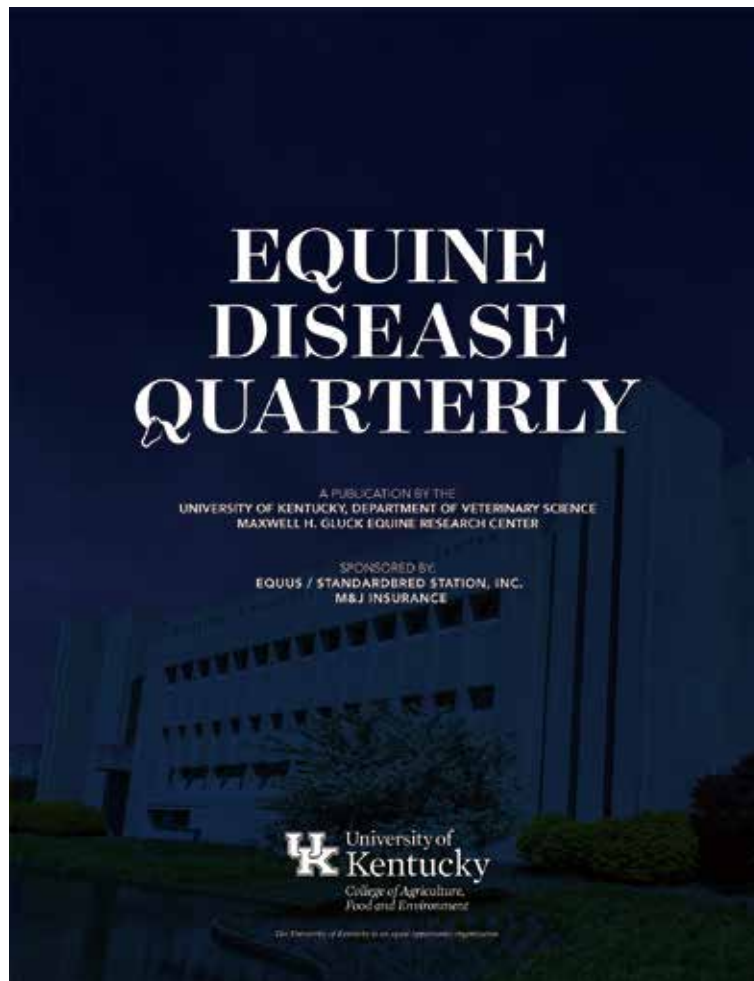
A PUBLICATION BY THE UNIVERSITY OF KENTUCKY DEPARTMENT OF VETERINARY SCIENCE, MAXWELL H.
GLUCK EQUINE RESEARCH CENTER

FUNDED BY: EQUUS / STANDARDBRED STATION, INC.
M&J INSURANCE

●この号の内容	ページ
①注目の研究	1
<i>Rhodococcus equi</i> との闘いの全容：抗生物質耐性感染症と闘うための革新的なアプローチについて	
②国際情報	2
③国内情報	3
ヘンドラウイルス：人獣共通感染症に対するオーストラリアの貢献	
馬条虫の薬剤耐性について	
ウマのエルゴペプチナルカロイド中毒について	

Vol. 33, No. 3 (2024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 <https://gluck.ca.uky.edu/pubs> でご覧になれます。



エクワイン・ディジーズ・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、Equus Standardbred Station や M & J Insurance 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。

注目の研究

Rhodococcus equi との闘いの全容：抗生物質耐性感染症と闘うための革新的なアプローチについて

Rhodococcus equi (*R. equi*) は、世界中で生後 6 ヶ月未満の子馬の肺炎および死亡の主な原因となっている。子馬は土壌や汚染された環境との接触によって初めて *R. equi* に曝露される。本菌が常在している牧場では、罹患率は最大で 40% に達することがある。重要なのは、感染の脅威が免疫不全のヒトにも及ぶ可能性があることである。*R. equi* によって生じる経済的損失は、感染した子馬の治療が長期に及び、費用がかかる可能性があり、さらに重症の子馬の予後が不透明なことに起因しており、このため *R. equi* は世界中の馬産業にとって重大な問題となっている。ウマの *R. equi* 感染を予防するワクチンがないことから、治療は抗生物質のみに頼らざるを得ない。*R. equi* は抗生物質に適応し、耐性を獲得するという驚くべき能力を有することから、抗生物質への依存は危険である。さらに抗生物質の使用によって、抗生物質に関連した下痢症や発熱など、子馬に有害な副作用が引き起こされる可能性がある。これらの懸案事項は、*R. equi* 感染症の治療および抗生物質耐性のリスクを軽減するための代替戦略開発の差し迫った必要性を明確に示している。

ケンタッキー大学のマクスウェル・H・グルック馬研究所 (Maxwell H. Gluck Equine Research Center) のヘルミー研究室は、*R. equi* をより適切に制御することで子馬の健康と福祉を改善するため、抗生物質の代替薬としての新薬開発に取り組んでいる。私たちは、研究室において *R. equi* の増殖性、バイオフィルム形成性、毒性、定着性、および肺胞マクロファージ (子馬の体内における細菌の標的細胞) における生存性に対する評価を行い、有望な効果を示す新薬候補を特定してきた。革新的な技術を用いて選定されたこれらの薬理活性化化合物は、感染制御に対する多角的なアプローチを可能にする。

同定された薬剤は、2 つの異なる起源を持つ。1 つは、ケンタッキー大学の医薬品研究イノベーションセンター (Center for Pharmaceutical Research) がケンタッキー州アパラチア地方の土壌から採取した天然物から抽出した小分子である。もう 1 つは、病原菌に対する効果が未検証だった新規のプロバイオティクス株である。プロバイオティクスは、腸の健康と免疫力を高め、細菌の増殖に直接影響を与えるなど、宿主に有益な効果があることがよく知られている。その結果、これらの新たに発見された小分子とプロバイオティクスは、子馬の *R. equi* による肺炎を治療し、糞便による環境の細菌汚染を抑制することが期待された。次のステップは、研究室においてこれらの新薬候補の有効性および潜在的な毒性について継続して評価することである。これらの治療候補薬が安全であると判断されれば、子馬を実験モデルとしてこれらの研究結果を実際のウマに適用し、選定された新薬候補が子馬を感染から守り、環境への細菌の排出を止める上で有効であるかどうかを評価する予定である。

ヘルミー研究室の目標は、*R. equi* ならびにその他の細菌による子馬の感染症、および牧場施設における病気の蔓延を抑制することで、馬産業全体に利益をもたらす新薬の開発を継続していくことである。抗生物質の使用を減らし、それらの副作用を防ぐことで、多剤耐性 *R. equi* の蔓延を抑制し、持続可能な馬の農業と健康を促進し、米国と世界の馬産業による経済的損失を軽減することが可能となる。

このプロジェクトは、ケンタッキー大学のマーティン・ガットン農業・食品・環境学部のヘルミー研究室と薬学部のソーソン研究室による共同プロジェクトである。選定された新薬候補の *in vitro* での評価は、アメリカンクォーターホース財団およびエクセレンスバイオメディカル研究センター (Center of Biomedical Research Excellence) の橋渡し研究支援によって実施される。

連絡先：

Bibek Lamichhane, Master's Student

Yosra A. Helmy, Assistant Professor and Supervisor

yosra.helmy@uky.edu

国際情報

2024年第2四半期

ウマの感染症に関する国際報告書

この報告は、ケンタッキー州レキシントンのケンタッキー大学獣医診断研究所（UKVDL）ならびにエクインダイアグノスティクスソリューションズ社（EDS）から提供された情報をまとめたものである。ドイツのデータを提供していただいている IDEXX 研究所に感謝を示したい。さらに、国際サラブレッド生産者連盟、英国ニューマーケット／ケンブリッジの国際健康情報収集センター（ICC：International Collating Centre）からの情報および米国馬臨床獣医師協会の馬疾患情報センター（EDCC：Equine Disease Communication Center）から提供された情報も含まれる。本報告は、ウマの間でどのような伝染性または環境関連性の疾病が活発化しているかをまとめている。検査機関で確認されたウマの感染症（中毒を含む）は、英国ケンブリッジの ICC または米国の EDCC に報告することが推奨される。報告はいくつかの例外（エクアドルとチリ）を除き、ヨーロッパと北米からのものである。

私たちが入手した情報を総括すると、2024年第2四半期に最も多く、かつ絶えず診断されたウマの病原体は、*Strep. equi* subsp. *equi*（腺疫）であった。複数の情報源からの報告は、北米とヨーロッパで「新たに診断された」感染症を反映している。ヨーロッパ（英国とオランダ）と北米（主に太平洋岸北西部）から馬インフルエンザウイルスの散発的な発生報告があった。

繁殖牝馬の多くが既に妊娠第3期に入っているか、あるいは入りつつある。当然のことながら、EHV-1（ならびに偶発的な EHV-4）による流産数は、第2四半期に増加している。ケンタッキー州は偶発的な症例を報告している。

2024年第2四半期も引き続き、北米と北ヨーロッパの両方において、EHV-1による神経疾患（EHM：Equine Herpesvirus Myeloencephalopathy）の症例／発生が増えている。

フランスからは馬瘡疹（EHV-3）が3例報告された。

米国では、フロリダ州中央部で馬伝染性子宮炎（CEM（*Taylorella equigenitalis*））の小規模な発生が報告された。馬伝染性子宮炎は、自然交配後のポニー種の牝馬で診断された。その後、牝馬だけでなく、去勢馬や離れた場所で繋養されているポニー種の牝馬にも陽性反応が認められた。ドイツでは、本四半期に馬伝染性子宮炎の陽性症例が4例報告されている。

テキサス州では、馬伝染性貧血（EIA）症例のクラスター発生があり、北米の他のいくつかの州でも単発症例が認められた。チリでは、EIA 症例が1例確認された。

米国南東部では、流行シーズンの早い時期に、東部馬脳炎の症例が多数報告された。さらに、エクアドルから東部馬脳炎が1件報告された。

最後に、本四半期はグラスシックネス（grass sickness：馬自律神経異常症）の発生シーズンであり、英国から20例近くの症例が報告された。

連絡先：

Lutz Goehring, DVM, MS, PhD, Dip. ACVIM/ECEIM
Professor, Warren Wright, Sr. - Lucille Wright Markey
Endowed Chair in Equine Infectious Diseases
lgoehring@uky.edu
Edward O. Olajide, Graduate Student

国内情報

ヘンドラウイルス：人獣共通感染症に対するオーストラリアの貢献

1994年にブリスベン郊外のヘンドラにある競走馬の厩舎において、呼吸器疾患と神経疾患の発生が報告された。感染したウマ20頭のうち、14頭が死亡または安楽死となり、そのうち7頭は臨床症状の発現から12時間以内に死に至った。

アフリカ馬疫は直ちに原因から除外されたが、獣医当局は次の問題に直面した。これらの死亡原因は何なのか。状況をさらに深刻にしたのは、ウマの世話をしていた2名が入院し、そのうち1名が死亡したことであった。

獣医ウイルス学者たちによる大規模な共同研究によって、後にヘンドラウイルス (Hendra virus : HeV) と名付けられる、新規のパラミクソウイルスが病原体であることが判明した。1994年に最初の発生が確認されて以来、呼吸器疾患、神経疾患、または突然死の臨床症状を示すウマに HeV 感染が散発的に確認されてきた。この間に100頭以上のウマが感染しており、そのほとんどは単発感染であったが、これらのウマはすべて死亡または安楽死となった。注目すべきことに、ヒト7人も HeV に感染し、そのうち4人が感染によって死亡したと報告されている。現在までに、HeV 感染者は全員、感染馬との接触によって感染している。

大規模調査の結果、HeV の自然宿主はオオコウモリ科 (Pteropidae) のコウモリ (fruit bats、別名 flying foxes) であることが判明した。オーストラリア本土には4種のオオコウモリが生息しており、すべての種から抗 HeV 抗体が検出されている。大規模な疫学調査によって、ウマの HeV 感染症例はクロオオコウモリ (*Pteropus alecto*) とメガネオオコウモリ (*P. conspicillatus*) が関係している可能性が高いことが判明したが、最近の報告ではハイロオオコウモリ (*P. poliocephalus*) から新種の HeV 変異株が確認されている。

他の野生動物種における HeV 感染の証拠は報告されていないが、イヌは本病発生時と実験のいずれにおいても感染していることが確認されている。コウモリからヒトへの HeV 直接感染の証拠はない。実験では、HeV がウマ、フェレット、ブタ、ネコ、サル、マウス、モルモットならびにハムスターに感染することが証明されているが、自然発生状況下では、コウモリ、ウマ、ヒト、イヌのみが宿主として特定されている。現在までに、ヘンドラウイルス感染症はオーストラリア本土のみで報告されているが、近縁種のニパウイルスは東南アジアと南アジアでヒトの死亡原因として報告されている。

ヘンドラウイルス感染症においてウイルスはコウモリのさまざまな臓器から分離されているが、腎組織と尿中に最も高濃度で存在し、HeV 感染コウモリの尿による環境汚染がウマの HeV 感染メカニズムであると考えられている。さらにウマからウマへの感染が報告されている。ウマの HeV 感染の可能性を高めるリスク要因としては、ウマの放牧地に果実や花の咲く植物や木があること、厩舎がないこと、コウモリの尿に曝露された餌台により屋外で給餌することなどが挙げられる。ウマの HeV 感染の発生は季節によって大きく異なり、これはオオコウモリの食料源や休息場所に季節的な条件が影響を与えている可能性が高いためと考



写真提供：Mark Pearson Photography

えられる。さらに、オオコウモリからのウイルス検出はアデレードからケアンズまでの海岸沿いを含む広範囲において認められているが、ウマの HeV 感染症例はクイーンズランド州とニューサウスウェールズ州のシドニー北部の沿岸地域でのみ確認されている。

ウマを用いた感染実験研究では、流行の発生初期に確認された重度の呼吸器症状や神経症状から、不快感、心拍数増加、発熱などの明瞭でない症状、疝痛などの他の病気と混同される可能性がある症状まで、HeV 感染に関連するさまざまな臨床症状が特定されている。このことは、日常的に病気のウマを診察する獣医師にとって、職場の安全を脅かす重大な問題となっている。業務中に HeV に曝露された結果、獣医師 2 名と獣医助手 1 名が死亡し、獣医看護師 1 名が深刻な影響を受けた。ヒト用 HeV ワクチンは承認されていないが、ヒトの症例はすべてウマの感染由来であるため、ワクチンが承認されているウマに対して HeV ワクチンを接種することによって、ヒトへの感染リスクは緩和されている。ワクチン未接種馬に対して致死性であることが実証された接種量の HeV を用いた攻撃試験において、ヘンドラウイルスワクチンはウマを防御することが示されている。現在まで、HeV ワクチン接種はウマの HeV 感染症の予防に極めて効果的である。このワクチンが 2012 年に市販されて以来、ワクチン接種馬で HeV 症例は報告されていない。2012 年以降の症例は、すべてワクチン未接種馬で発生している。

ヘンドラウイルスは、オーストラリアにおいて、ウマ、馬主および調教師、特にオーストラリアで開業しているウマの獣医師にとって、重大な人獣共通感染症のリスクである。ワクチン接種は、ウマの HeV 感染を予防し、その結果ウマの世話をする人々を、その命を脅かす可能性のある疾患への曝露から保護する最も効果的な手段である。

連絡先：

James R. Gilkerson

Professor of Veterinary Microbiology

jrgilk@unimelb.edu.au

Centre for Equine Infectious Disease

Melbourne Veterinary School

馬条虫の薬剤耐性について

数十年前よりウマの消化管寄生虫の薬剤耐性が知られているが、小円虫、回虫 (*Parascaris* spp.: 馬回虫)、蟯虫 (*Oxyuris equi*: 馬蟯虫) の線虫類に属する3つのカテゴリーの寄生虫に限られていた。しかしながら、この2年間で、馬条虫の一種である *Anoplocephala perfoliata* に耐性が出現していることを示唆する証拠が多数集まっている。*Anoplocephala perfoliata* は扁形動物門 (条虫類) に属し、ウマの疝痛の原因としてよく知られている。

2022年初頭から、ケンタッキー州中部で診療する地元の獣医師より、プラジカンテルを含む駆虫薬で駆虫したものの、2週間後における定期糞便検査で条虫卵が観察されていることが報告されている。プラジカンテルは、条虫に対する有効性を示す論文が発表されている現在利用可能な2つの駆虫薬のうちの1つであることから、これは懸念すべき報告である。私たちの研究室はこれらの検体の一部を受け入れ、同じ結果を確認することができた。これらの所見より、私たちはさまざまなプラジカンテル製剤の有効性ならびに利用可能な唯一の代替駆虫薬であるピランテルパモ酸塩製剤 (pyrantel pamoate) の2倍量投与について評価し、すべての症例で条虫卵が排除されなかったことを論文で報告した。これらの検証は、主に2つの牧場における当歳馬群で実施された。私たちはまた、明らかに有効性が認められなかった牝馬の1群についてもプラジカンテル製剤の有効性を検証することができた。

これらの駆虫薬を使用した過去に実施された野外における有効性試験では、投与馬の糞便検体から条虫卵が完全あるいはほぼ完全に排除されたことが実証されていることから、条虫卵が排除されなかったという結果は、多剤耐性馬条虫の出現を強く示唆している。私たちの調査結果は、異なる2つの査読つき論文に掲載されており、現地の獣医師もこの地域における他の飼養施設において同様の所見を得ている。現在、条虫に対する有効な代替治療法に関する報告がないため、このことは非常に懸念される。

これらの調査結果は、定期的に駆虫薬の有効性を調べることの重要性を訴える。地元の獣医師は、これらの牧場において体系的な検査方法を実施していたため、治療効果の欠如に気づくことができた。プラジカンテルおよびピランテル製剤は、世界中で非常に一般的に使用されており、定期的な有効性検査が実施されることが依然として稀であるため、他にも検出されていないだけで、同じことが起こっている可能性がある。条虫がその他の消化管内寄生線虫と異なる点は、ウマが条虫に対して免疫を獲得しないことである。したがって、どの年齢層のウマにおいても本寄生虫が感染している可能性があり、その発生および感染度合いは年齢とともに低下しない。したがって、全てのウマの飼養施設において定期的な駆虫薬治療の有効性を確認する検査の実施が強く推奨される。



馬条虫 写真提供: Dr. Martin Nielsen

これらの発見が、条虫検出に必ずしも適していない定期的に行われる一般的な糞便卵数検査を用いて得られたことは、注目すべきことである。これらの検査手法がウマの条虫感染を大幅に過小診断してしまうことはよく知られている。条虫の存在は過小評価され、過大評価されない傾向があるため、それにもかかわらず治療効果の欠如を検出できたということに留意する必要がある。検査担当者が条虫卵の同定に経験があり、駆虫後に条虫卵を見つけた場合、それは治療が効果的ではなかったことを示す。現在、馬条虫に対する駆虫薬治療の有効性を調べるために改良された検査方法の開発が進行中だが、現在推奨される方法は、駆虫前後における条虫卵数を数えて記録することである。

連絡先：

Martin K. Nielsen, DVM, PhD, DipEVPC

Schlaikjer Professor of Equine Infectious Disease

martin.nielsen@uky.edu

ウマのエルゴペプチンアルカロイド中毒について

エルゴペプチンアルカロイド (EPA: Ergopeptine alkaloids) は、*Epichlo coenophiala* や *Claviceps purpurea* などの真菌が産生する毒性化合物である。まず植物内生真菌(endophyte)であるが、これは特定のトールフェスク (*Schedonorus arundinaceus* (Schreb.) (Dumort.)) の葉鞘、茎、種子の細胞間隙に生息する微小真菌で、特に悪名高い品種としては、Kentucky-31 が知られている。植物内生真菌が感染したトールフェスクは、鏡検および特殊染色を行わない限り、感染していない植物と区別することができない。トールフェスクに感染した内生真菌は、主にエルゴバリンやごく少量のその他の EPA を産生する。通常 EPA は、種子頭と植物の根に近い部分において高濃度に検出される。内生真菌が出すアルカロイドは、日照、昆虫およびその他のストレス要因に対する耐性を増加することによって、植物の活性を高める働きがある。その見返りとして、植物は内生真菌に対して栄養を与える。

Claviceps purpurea (麦角菌) は植物の病原菌であり、さまざまな小粒飼料 (オート麦、大麦、小麦、ライ麦、ライ小麦など) や、トールフェスクなどの牧草の種子や穀物に感染する可能性がある。感染するその他の牧草には、ブルーグラス、ベントグラス、レッドトップ、ブロムグラス、カナリアグラス、コックフット、オーチャードグラス、ジュングラス、ラブグラス、クワックグラス、ウィートグラス、ライグラス、チモシー、野生オオムギ、燕麦、ライ麦などがある。麦角菌に感染した (麦角化した) 種子は、個々の種子の代わりに、暗褐色/黒色の麦角菌体 (菌核とも呼ばれる) を形成する。感染植物は、種子頭を直接調べることで簡単に識別できる。麦角菌は、主にエルゴタミン、エルゴクリスチン、エルゴシン、エルゴコルニン、エルゴクリプチンなどのさまざまな EPA (エルゴリン) を産生する。麦角菌体/菌核には、一般的に毒素産生性植物内生真菌に感染したトールフェスクよりもはるかに高濃度の EPA が含まれる。

ウマやその他の家畜は、汚染された放牧地や乾草、加工飼料 (特にペレット飼料) や麦角化穀類のふりい残りによって EPA に曝露する可能性がある。ほとんどの哺乳類は EPA に感受性を有するが、その影響は動物種によって大きく異なることに注意することが重要である。ウマ (およびおそらく他のウマ科動物についても) への影響は用量依存的であり、主に生殖機能に影響を及ぼす。最もよく認められる症状は、妊娠後期における牝馬の乳汁分泌異常である。比較的少量の EPA が摂取された場合でも、乳房の発達や乳汁産生の著しい低下または欠如が認められることがあり、それらは観察される唯一の臨床症状かもしれない。EPA 曝露によって、乳房の急速な発達 (bagging up)、乳頭開口部における初乳の蓄積 (waxing)、乳腺分泌物のカルシウム濃度の上昇などの出産兆候を示す一般的な指標が認められないか、認められても最小限となることがよくある。これにより、予期せぬ出産や無人出産となる可能性があり、その結果として子馬の疾病率および死亡率が高くなる。さらに、初乳の産生不足は受動免疫の伝達不全を招き、これらの子馬に敗血症を引き起こす可能性がある。

EPA の摂取量が多い場合、妊娠期間の延長、胎盤の肥厚および浮腫、胎盤の早期剥離 (red bag)、難産、胎盤遺残、子宮炎、その他の生殖異常などの影響も生じる可能性がある。妊娠期間が延長しても子馬の成長は継続されるが、正常に発育することができなくなる。典型的な所見としては、子馬は大きく、ひよろひよろとし、筋肉の発達が悪く、体毛は異常に細長く、蹄は伸び過ぎ、切歯が早期に萌出することがある。吸乳反射はしばしば低下するか、認められない。



一定濃度の EPA に曝露された妊娠していない牝馬は、季節的な光周期の変化に正常に反応しない可能性があり、妊娠可能な時期までの移行期間が長くなる。これらの牝馬は、排卵のない不規則な発情期または発情期の延長を経験することがある。実験的な EPA への曝露後において早期胚死滅の発生が増加することが報告されている。したがって、季節的な繁殖周期の異常、早期胚死滅および／または、その他の生殖異常の履歴がある牝馬においては飼料中から EPA が含まれる可能性のあるものを取り除くことが推奨される。

残念なことに、ウマについて、血液、尿、組織、その他の検査で EPA に対する過剰曝露を診断する方法はない。現在、EPA 中毒に対する唯一信頼できる診断方法は、飼料中の EPA 濃度を測定することのみである。飼料や牧草に対して、エルゴペプチンアルカロイドの分析は可能ではあるものの、牝馬における「安全な」または「無毒な」濃度はまだ確立されていない。さらに、EPA は給餌を停止した後も長期間影響を及ぼし、また毒性のある植物内生真菌が感染したトールフェスクのエルゴバリン濃度は週ごとに変動する可能性がある。そのため、問題が特定されサンプルが収集されるまでに、測定された濃度は曝露を正確に反映していない可能性がある。また、実験室によって異なる分析方法を使用し、異なる単位で報告する可能性があるため、異なる実験室の結果を比較することは不可能である。文献で報告されている「毒性を示す」濃度の解釈についても同様である。最後に、一部の牝馬は他の牝馬に比較して、EPA に対する感受性が高い場合がある。飼料中の EPA 濃度が比較的低濃度であっても、特定の牝馬で乳汁分泌異常が報告されている。乳汁分泌異常を引き起こす他の原因はほとんどない。こうした場合には、常に EPA 中毒を考慮し、飼料を慎重に調べる必要がある。飼料にトールフェスクが含まれていない場合は、麦角菌が混入し得る飼料に特に注意する必要がある。

エルゴペプチンアルカロイドは、それを含有する植物に関係なく、ウマ（特に妊娠後期の牝馬）に対してさまざまな生殖障害を引き起こす可能性がある。これらのウマに与える飼料中の EPA 濃度は、毒素産生性植物内生真菌に感染したトールフェスクや麦角化した放牧草、乾草、穀物など発生源となり得る飼料に対する曝露を最小限にすることによって、可能な限り低く抑えるべきである。

連絡先：

Megan C. Romano, Dip. ABVT
Clinical Veterinary Toxicologist
megan.romano@uky.edu

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、日本軽種馬協会、日本馬術連盟および日本馬事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 菊田 淳
事務局長 松田 芳和

事務局 〒105 - 0003 東京都港区西新橋 1 - 1 - 1
日本中央競馬会 馬事部 防疫課内
TEL 050 - 3139 - 9535

2024 年 9 月発行