

動物用ワクチンの概要とその正しい使い方 XII

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者名	田中,正三
発行元	日本獣医師会
巻/号	33巻11号
掲載ページ	p. 544-547
発行年月	1980年11月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



- 5) JOEST, E. and HARYER, J.: *Beitr. Path.*, 69, 85 (1921).
- 6) JUBB, K. V. F. and KENNEDY, P. C.: *Pathology of Domestic Animals*, Vol. I, Academic Press, New York and London, p. 96 (1963).
- 7) 小泉富美朝: 現代医療, 8, 1487~1493 (1976).
- 8) LÜPKE, V. M.: *Vet. Rec.*, 82, 622~624 (1968).
- 9) 渡辺洋望, 西川純子, 大高裕一: 現代医療, 8, 1503~1511 (1976).
- 10) WICKWARE, A. B.: *Canad. J. Comp. Med.*, 8, 303~307 (1944).
- 11) ZEEK, P. M.: *Am. J. Clin. Path.*, 22, 777~790 (1952).

技術講座

動物用ワクチンの概要とその正しい使い方 (XII)

12. 破傷風ワクチン (沈降トキソイド)

田中正三*

1. 破傷風の現状と予防注射

破傷風は、破傷風菌 (*Clostridium tetani*) の芽胞が創傷部より侵入・増殖した際に産生する神経親和性の毒素によって、末梢ならびに中枢の運動神経が侵され、随意筋の持続性痙攣、強直、麻痺を起こす致死率の極めて高い人獣共通の感染症である。

破傷風菌は偏性嫌気性菌のため、酸素分圧の極めて低い環境下でのみ発育増殖可能で、不良環境下では芽胞を形成して加熱や消毒薬にも極めて強い抵抗性を示す。本菌の芽胞は、温帯から熱帯にかけて地球上に広く分布しているが、都市部より家畜の多い平野部の土壌に多く、また家畜や人の糞便および消化管からも通過菌として検出されている。

本病の感染源はもっぱら汚染された土壌であるが、他の多くの感染症のように人や動物の間を相互に伝播することはなく、外傷とくに土で汚染された深い傷や組織の挫滅を伴った創傷から感染が起こるのが特徴である。これは侵入した芽胞の発育と増殖に必要な嫌気条件が、混在する好気性菌の増殖による酸素消費と炎症局所の血流停滞とによって容易に達成されるためである。

破傷風毒素に対してすべての哺乳動物は感受性を示すが、動物種によって感受性に差がみられ、馬がもっとも感受性が高く、モルモット、ヒト、猿、マウス、山羊、羊、牛、豚がこれに続き、猫と犬はやや感受性が低く、鳥類と冷血動物は抵抗性だといわれている。これらの感受性の差は、主として神経組織における毒素との結合能の差によることが明らかにされている。牛以外の動物は自然抗体をもたないが、牛では個体により弱い自然抗体

をもつものがあり、トキソイド注射に対し2次応答がみられるので反芻胃内での少量の毒素産生と不活化さらに吸収等が起こっていると推定されている。

家畜別の主要な発病原因は、一般的な外傷のほかに、馬では去勢と蹄創、牛では後産停滞、去勢、鼻環装着、豚では去勢、耳標装着、羊では断尾と去勢等である。

破傷風の症状と潜伏期および致死率は、感染部位によって異なり、一般に頭部に近いほど潜伏期も短かく、致死率も高い。定型的な馬の症状は、反射作用の亢進と眼瞼や瞬膜の痙攣に始まり、口唇や咬筋の痙攣、開口障害や舌の運動障害による採食飲水困難、さらには筋肉の痙攣が頸部や駆幹部に進み、尾根部の挙上や四肢関節の屈折困難による歩行不能と開脚姿勢等がみられ、ついには呼吸困難で急死する。他の動物でも急性経過をとる例では本質的に同様の症状がみられるほか、家畜の種類によってその発現にやや特徴がみられるという。潜伏期は、急性例で4~15日、長いもので数カ月のこともあり、潜伏期の短かいほど予後は不良である。いずれの動物でも受傷後の抗生物質や抗毒素血清の投与、移行抗体や自然抗体の有無等が潜伏期や病状の推移に影響を与える。

致死率は、人において50%以上であり、家畜では発見が遅れがちなため発症したものの多くは予後不良である。抗毒素血清の使用も受傷直後や施術後に予防的に与えるか、発症の極めて初期に大量投与する等のほかはあまり効果が期待できない。それは、この毒素が極めて微量でも発症させ得ること、一度神経組織と結合した毒素は抗毒素で中和されにくく、毒素でおかされた神経組織は抗毒素で修復できない。また抗毒素の消失が比較的早く、とくに異種動物で作られた免疫血清では同種の血清を注射した場合の約2倍の速度で消失する等のためである。

本病の診断は特異な臨床症状から比較的容易である。

* 農林水産省動物医薬品検査所 (東京都国分寺市戸倉1-15-1)

毒素による症状の発現がみられても、その間菌は終始感染局所にとどまり、全身に分布して増殖することがなく菌の分離は一般に容易ではない。しかし、感染部位が明らかでない場合は、局所の塗抹材料の鏡検により端芽胞を検出するか、傷口の滲出液や組織乳剤の培養とマウスカモルモットへの接種による症状の発現等によって、原因菌を証明することができる。

破傷風は、紀元前 400 年頃のヒポクラテスの著書にその特異な症状がくわしく記述されている程、古くからよく知られている病気であるが、その予防法についての研究が本格的に始まったのは、原因菌や毒素産生の知見が明らかになった 19 世期末である。その後第 1 次大戦で驚異的な多数の本病による戦傷死者を出した先進諸国が、有効な予防法の確立に総力を結集した結果大いに進展したといわれ、アメリカ軍の統計では完全にトキソイド注射を行なった第 2 次大戦以後、戦時受傷者の本病による死者が皆無に近かったと記録されている。現在、先進諸国の都市部では、抗毒性免疫（トキソイド注射）の高度の普及により発病者は極めて稀になった反面、東南アジアやアフリカ諸国ではいまだに新生児や老人の死因の上位を占めている。

わが国の本病による死者は、戦後の混乱期において年間約 2,000 人を数えたが、トキソイド、沈降トキソイド、さらに 3 種混合ワクチンの応用等予防法の進展に伴って減少を続け、現在では年間 50 人程度にとどまっている。いっぽう、家畜での発生は、北海道から沖縄まで全国に散発的にみられ、本病が届出伝染病に指定された昭和 46 年以來、毎年牛では 50 頭前後、馬で 15 頭前後が記録されており、このほか豚、山羊、羊、さらに犬や猫等も含めると実際の感染動物はかなりの数にのぼると推定される。

破傷風は、先進諸国の人での予防対策の実績からも明らかのように、もっぱら予防すべき病気であって治療すべき病気ではない。動物においても全く同様であって、健康時にトキソイド注射を行なって発病を防止する以外には安易にしかも確実に本病の被害を防止できる方法はない。

動物用破傷風トキソイドの製造量は、大動物使用量に換算して昭和 36 年度の約 5 千頭分から 44 年度の 1.1 万頭分へとわずかず増加し、現行の沈降トキソイドが作られるようになった 45 年以降もわずかず増加を続け 50 年代に入って年間 2~2.5 万頭分で推移している。これらは大部分が軽種馬に、また一部が愛玩動物に使用されていて、他の家畜にはあまり使われていない。しかし、前述のように馬のほか牛での発病も多く、また牛、豚の新生獣の外科的処置や分娩時の処置に付随した発病ではとかく畜主との間のトラブルの原因になりやすいといわれている。したがって、過去に人や家畜に本病

の発生がみられた地域では、すべての繁殖用家畜にトキソイド注射による十分な免疫を賦与しておくことが望ましいし、さらに妊娠獣では分娩 3~4 週前に追加免疫して母子免疫をはかる等本病の発病防止に万全を期すことが肝要である。

2. 破傷風ワクチン（トキソイド）の概要

破傷風トキソイドの応用は、RAMON ら (1931) によって強毒破傷風菌の毒素を含む培養液に 0.4% にホルマリンを加えて、37°C に約 4 週間おいて無毒化したものを注射すると、本病に対して強力な免疫を与えることを立証したことから始まった。破傷風毒素は、分子量約 67,000 の単純タンパク質で、菌体内では前駆体である不溶性のタンパク質（プロトキシン）として存在し、菌体の自家融解または各種の酵素処理等に伴う溶菌に際して活性化された毒素として菌体外に放出される。

毒素タンパク質中の特定のアミノ基をホルマリン等の不活化剤で選択的に化学修飾して無毒化し、抗体の産生能や抗毒素抗体との結合能をそのまま残した形のものトキソイドと呼んでいる。約 20 年前までは、純度約 20% の粗トキソイドが破傷風予防液として使われていたが、その後毒素の精製技術が進歩し、現在ではある程度精製されたものを単にトキソイドと呼んでいる。トキソイドをリン酸アルミニウムや水酸化アルミニウムなどのゲルに吸着させた不溶性の沈降トキソイドは、トキソイドに比べて抗毒素の産生はやや遅れるが、抗毒素の産生能と免疫持続期間の点ですぐれている。

動物用破傷風ワクチンとしてトキソイドをリン酸アルミニウムに吸着させた沈降トキソイドの製造が承認された昭和 45 年以來、もっぱらこの型の製品のみが製造され使用されている。

沈降トキソイドは現行の動物用生物学的製剤基準に準拠して作られ、各製造工程および最終製品についての検査が厳重に行なわれ、その品質が保証されている。

製造用菌株は破傷風強毒菌 Harvard A/47 株を用い、毒素製造用培地で 37°C 5~7 日間培養し、塗抹鏡検と培養によって夾雑菌のないことを確かめた上で汚過除菌し粗毒素液を得る。粗毒素液に 0.4% にホルマリンを加え pH を 7.0 に修正して 37°C に 2 週間以上おき、その間 5~7 日間隔で液の一部を採取し、モルモットの皮下に接種して毒素が完全に不活化されたことを確かめる。粗トキソイド液を塩化亜鉛および硫酸アンモニウムによる沈殿濃縮とセファデックス G-200 によるゲル汚過によって精製しトキソイドを得る。トキソイドは、力価の定められた参照抗毒素血清を用いてフロクキュレーションテストを行ないその結合価 (Lf/ml) を求める。純粋な破傷風毒素またはトキソイドはタンパク窒素 1 mg あたり 3,300 Lf の活性をもつとされており、わが国の破

傷風ワクチンは、約 2,000 Lf (約 60%の純度) のトキソイドが使われている。トキソイドをリン酸アルミニウムと混合し、ゲルに吸着沈殿させる。これを 0.01% にチメロサルルを加えた生理食塩液で3回遠沈洗淨し、トキソイド量が 5 Lf/ml に相当する濃度に再浮遊して無菌試験、力価試験を行なう。小分容器に 20 ml または 100 ml ずつ分注し、最終小分製品とする。

最終小分製品の自家試験および国家検定では、基準に従って特性、無菌、純粋、ホルマリン含有量、安全および力価の各試験がそれぞれ実施される。特性試験では、沈降トキソイドに固有の白色の均一な混濁液で、異物および異臭がなく、小分容器ごとの性状の均一なことが確かめられ、また無菌、純粋、ホルマリン含有量等は他の製品と共通の方法で試験され、それぞれの規定に適合しなければならない。安全試験は、5匹以上のモルモットの外股部皮下に試験品 5 ml ずつを注射して10日間観察し、体重減少のほか何らの臨床的な異常のないことを確かめる。力価試験では体重 350g のモルモット 7 匹を用い、その中 5 匹の外股部皮下に試験品 0.5 ml ずつを注射して免疫する。4週間後に対照モルモットの 2 匹に 1 ML D の破傷風毒を、また免疫モルモット 5 匹にはそれぞれ 10 ML D の破傷風毒を外股部皮下に注射する。対照モルモットは、ほぼ 4 日以内に定型的破傷風の症状を呈して死亡するが、免疫モルモットは 10 日間の観察期間中 4 匹以上が生存しなければならない。

国家検定合格後の最終小分製品には、規定どおりラベルおよび検定証紙が貼布され製品として市販される。

3. 使 用 法

前述のように、破傷風は毒素によって起こる病気であり、この毒素を中和する抗毒素抗体が血清 1 ml 中におよそ 0.01 単位 (Iu) あれば人でも家畜でもかなり有効とされ、また 0.1 Iu 以上あれば完全に発症を阻止できると考えられている。

破傷風沈降トキソイドは、注射した個体に十分な抗毒素抗体を産生させる自動免疫と、妊娠中の母獣を高度に免疫して、初乳を介して初生獣に抗体を移行させる母子免疫の目的で使用される。

自動免疫の場合の標準的な用法および用量を表に示した。用量は、大動物、中動物および小動物の区分にしたがって、それぞれ 5 ml、2 ml および 0.5 ml を初回および初回注射より 4~6 週後の第 2 回にそれぞれ筋肉内(皮下)に注射して基礎免疫とする。近藤らによると、免疫動物の一般的抗毒素抗体の推移は次のように説明されている。第 1 回目の注射後の抗体の産生は極めて貧弱で、とうてい発症防止の水準に至らないが、免疫学的抗原刺激の記憶は十分に残っているため、第 2 回注射後比較的早くから抗体産生が起り、4~6 週後には防御水準

表 動物用破傷風ワクチン (沈降トキソイド) の 使用法

注 射 回 数	基礎免疫		追加免疫	
	初 回 注 射	第 2 回 注 射	第 3 回 注 射	第 4 回 注 射
注射間隔		2~4週後	約1年後	1~2年ごと
動物別	(ml)	(ml)	(ml)	(ml)
大動物(牛, 馬)	5	5	5	5
中動物(豚, めん羊, 山羊)	2	2	1	1
小動物(犬, 猿, 兎)	0.5	0.5	0.5	0.5

をはるかに上まわる 0.1~1 Iu/ml に達する。その後は徐々に低下して、約 1 年後にはその 1/3~1/10 程度になる。この時期に追加免疫として第 3 回注射を行なうと、前回よりも急速に抗毒素価の上昇がみられ、3~7 日後には 1~10 Iu/ml の値が得られ、強固な免疫が長期持続するので、以後は数年間隔で追加免疫すれば有効水準を上まわる血中抗毒素価を維持することができる。

このように、沈降トキソイドによる予防注射では、弱毒化した生菌や生ウイルスワクチンの場合と異なり、ただ 1 回の注射によって有効性を期待できないのみでなく、第 2 回注射(基礎免疫)の段階においても速効性を期待することは困難である。しかし、適確な免疫計画に沿っている限り追加免疫では数日中に高い抗毒素価に達するので、突発的な外傷や手術に際して、追加免疫のみで十分本病を防止することが可能である。

ワクチンの注射量は、規定量以上にふやしても抗毒素の産生やその持続期間に好結果をもたらすことは期待できない。むしろ規定量を適当な間隔で数回に分けて注射した方が免疫効果が高いといわれている。

基礎免疫における注射間隔は、長いほど免疫効果が大きい。その間の不完全免疫状態の時期も長くなるため、必要があれば期間を短縮して注射し、頻回注射によって補うこともできる。

免疫学的に未成熟な新生獣や 4 カ月未満の動物では、母子免疫による予防がもっとも効果的であり、現実的と思われる。この方法は、基礎免疫を十分与えた繁殖用母獣の分娩 3~4 週前に追加免疫を行なって、初乳中に蓄積される抗毒素抗体の濃度を高度に高めておき、分娩後 2 日以内の仔獣が消化管から無選択に抗体タンパクを吸収できる時期に、大量の初乳を与えて受動免疫を成立させるものである。移行抗体の持続期間は、通常 3~4 カ月と考えられており、分娩に伴う臍帯感染や生後早い時期に行なう断尾、去勢、除角等に伴う発病防止の目的には、十分その効果を期待することができる。

動物の種類により差があるが、一般に生後 6 カ月未満のものでは成獣に比して抗体産生能が低く、しかも個体

差も大きい。しかし、移行抗体消失後の空白を早期に埋めるためには、約4カ月齢で基礎免疫を開始するのが適当といわれている。

破傷風は極めて微量の毒素で発症するため、軽症で回復した場合でも感染免疫は成立せず再発あるいは再感染例も多いことが知られており、耐過動物にも通常的方式で予防注射を行なう必要がある。

ワクチン注射に際しての一般的注意事項として、1) 沈降トキソイドはアルミニウムゲルが入っていて沈殿しやすいため、使用直前によく混合して1頭分ずつ注射器

に移して注射する。2) 皮下の深部または筋肉内に注射し、皮下の浅い位置や血管内に入らないように注意する。3) 局所や注射器の消毒を行ない汚染事故を防止する、等をよく守って使用する必要がある。

本ワクチンは、動物用ワクチン中では高度に精製されたものの一つであるが、本来タンパク性の抗原物質のため追加免疫に際して、接種局所に腫脹硬結等がみられることがある。しかしこの接種反応は、全身性のものではなく、一過性で数日以内に消退するので特別な処置を要しない。

資 料

動物用医薬品の使用規制について

動物用医薬品は、大規模かつ集団的な飼養形態にある家畜及び養殖水産動物を中心として多化様する疾病の発生による損耗を防止するため不可欠のものとなっているが、その中には適正に使用されるものでなければ、肉、乳その他の食用に供される生産物に医薬品が残留し人の健康を損なうおそれのあるものが生産されるという危険性を内包しているものがある。

このため、畜産物等の生産に当っては、動物用医薬品の適正な使用を確保することにより有害生産物の生産を防止し、ひいては畜産経営等の安定を図ることが必要であることから、昨年の薬事法の一部を改正する法律において「動物用医薬品の使用の規制」の規定(別記2参照)が新たに設けられ、これに基づき農林水産省では、昭和55年9月30日付けで「動物用医薬品の使用の規制に関する省令」を別記1のとおり公布した。この省令は公布の日から6カ月間の準備期間を置き、昭和56年4月1日から施行の運びとなるが、とくに産業動物の診療に従事する獣医師は、その効果的実行を期するうえで重要な役割りを担うこととなるので、次の諸点に留意のうえその内容の熟知に努める必要がある。

第1 省令の内容について

省令は全4条から構成されており、第1条で医薬品を定義し、第2条に規制の対象となる動物を掲げ、第3条で具体的基準内容を定め、第4条で獣医師が特例で使用する場合の手続きを定めている。

1 規制の対象となる医薬品について(第1条関係)

今回使用規制の対象とされた医薬品は、オキシテトラサイクリン又はアルキルトリメチルアンモニウムオキシテトラサイクリンを有効成分とする飼料添加剤等37種類で、その内訳は抗生物質が26種類、合成抗菌剤が11種類である。なお、省令別表に掲げられた医薬品として

は、単剤はもとより、有効成分として含有する配合剤及び獣医師自らの調剤に係る医薬品等も該当することとなるので注意を要する。

2 規制の対象とする動物について(第2条関係)

使用規制の対象となる動物として家畜では牛、馬、豚等6種類、魚種としてぶり(はまちを含む。)、まだい、食用ごい等6種類、計12種類の動物とされたが、これらの動物に医薬品を投与する場合は、当該医薬品が上記1の37種類の医薬品に該当するか否かについて確認を行うことが必要である。

3 使用基準の内容について(第3条関係)

省令の別表は、①医薬品 ②使用対象動物 ③用法及び用量 ④使用禁止期間の各欄から構成されており、その具体的な適用は、次のようになる。

ア、①は②以外の対象動物に使用してはならないこと。

イ、①は②に対し③以外の用法、用量により使用してはならないこと。

ウ、①を②に使用するときは、④を除く期間において使用しなければならないこと。

4 獣医師の使用の特例について(第4条関係)

省令別表に掲げられた医薬品の使用者は、当該基準に定めるところにより医薬品を使用しなければならないこととされているが、この使用者とは、当該医薬品を使用するすべての者をいう。したがって獣医師にも当該基準を遵守する義務が課されるものであるが、疾病の治療又は予防上使用基準に反して使用することもやむを得ない場合があることにかんがみ、法第83条の2第2項ただし書により、獣医師が医薬品の残留防止の観点から必要とされる手続きに従い使用する場合は、必ずしも使用基準によることを要しないこととされている。