

鶏用の細菌および原虫生ワクチンの効果に影響する動物用 医薬品および飼料添加物

誌名	鶏病研究会報
ISSN	0285709X
著者名	鶏病研究会
発行元	
巻/号	50巻3号
掲載ページ	p. 123-132
発行年月	2014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



鶏用の細菌および原虫生ワクチンの効果に影響する動物用医薬品および飼料添加物

鶏病研究会

〒305-0856 茨城県つくば市観音台 1-21-7 サンビレッジ川村 C-101

キーワード：抗原虫剤，抗菌性飼料添加物，抗菌剤，細菌・原虫生ワクチン，消毒剤

はじめに

近年、鶏の大腸菌症、マイコプラズマ症およびコクシジウム症に対する生ワクチンが開発され、使用方法が噴霧、散霧あるいは混餌投与など大羽数への接種に適しているところから、養鶏場での応用の増加が見込まれている。一方、養鶏場では鶏卵・肉の生産性阻害要因排除の目的で、種々の動物用医薬品や飼料添加物が使用されている。このうち抗菌製剤、抗原虫製剤、殺菌消毒剤および抗菌性飼料添加物の一部は、細菌や原虫の生ワクチン株にも作用すると考えられる。生ワクチンは、投与により、鶏体内にその株を定着（感染）させ、局所免疫を付与する。この投与時期前後に抗菌あるいは抗原虫活性を有する動物用医薬品や飼料添加物が使用され、それらの物質が鶏体内に分布（残留）していると、ワクチン株の定着・増殖が阻害され、免疫の成立に影響し、ワクチン効果の減少をもたらす危険がある。本解説では、細菌感染症およびコクシジウム症の生ワクチンに対し影響を及ぼすと懸念される動物用医薬品および飼料添加物に関し、資料を収集・整理したので、これらの生ワクチン投与時の注意事項として活用されたい。なお、生菌製剤については、細菌のワクチン株の消化管での定着・増殖を抑制する可能性があるが、現在、消化管に定着・増殖し効果を発揮する細菌の生ワクチンは承認がなく、今回の解説には含めていない。

1. 鶏用細菌および原虫生ワクチン

1) 種類と作用機序

現在、細菌の生ワクチンは大腸菌、マイコプラズマ・ガリセプティカム (MG)、同・シノビエ (MS) 3 菌種について、MG と MS の混合製剤を含め 7 製剤、原虫の生ワクチンはアイメリア・ネカトリックス (*Eimeria necatrix*)、同・アセルブリナ (*E. acervulina*)、同・テネラ (*E. tenella*)、同・マキシマ (*E. maxima*)、同・ミチス (*E. mitis*) の 5 原虫種、3 製剤 (*E. necatrix* 単味、*E. acervulina*、*E. tenella*

と *E. maxima* の 3 種混合および *E. acervulina*、*E. tenella*、*E. maxima* 2 株と *E. mitis* の 5 種混合製剤) の計 10 製剤が市販あるいは市販予定 (MG と MS の混合製剤) されている (表 1)。

a. 大腸菌症生ワクチン

野外分離株 (血清型 O78) を親株とし、その染色体上の遺伝子の一つを欠損型に置き換えて作出した株を用い製造されている。効能・効果は鶏大腸菌症の予防である。初回は噴霧器、第 2 回 (1 回目より 3~4 週間後) は噴霧器または散霧器を用いて投与される。製造用株は親株より鶏体内への定着性が減弱されており、ひなに 2 回噴霧投与した場合においても、その株は呼吸器系に数日間のみ定着し、その間免疫を惹起し、投与 4 日後には消失することが確認されている¹⁷⁾。

b. マイコプラズマ症生ワクチン

MG、MS の野外分離株を、化学的変異原性物質で変異を誘導し、気嚢で発育しにくい性質を持つ弱毒性突然変異株 (温度感受性株: 33°C で良好な増殖を示すが、39.5°C で増殖性が悪い)、あるいは継代を繰り返し弱毒化した株 (弱毒株)、を用い製造されている^{5,6,15)}。効能・効果は、MG 単味製剤では、MG 感染に伴う産卵率低下の軽減、MS 単味製剤では、MS 感染に伴う呼吸器疾病 (気嚢炎) の発症予防または軽減である。MG・MS の混合製剤では、それぞれの単独製剤の効能・効果を合わせた、MG および MS 感染に伴う呼吸器疾病 (気嚢炎) および産卵率低下の軽減である。これらのワクチンは 3~6 週齢以上の鶏に、噴霧あるいは点眼で 1 回投与される。ワクチン株は気管粘膜に定着し、その部位で増殖し、持続感染し、免疫を付与する。前述の大腸菌症生ワクチン株と異なり、マイコプラズマ症生ワクチン株は長く体内に留まる。例えば、弱毒株ワクチンでは、SPF 鶏への噴霧接種の 77 日後、点眼接種では 35 日後に 20% の鶏の気管からワクチン株が回収されている⁸⁾。本ワクチンは野外でのワクチン接種鶏でも同様な傾向を示し、噴霧接種後 2 か月まで 20~30% の鶏の気管からワクチン株と考えられる MG が分離されている¹⁴⁾。

免疫が成立する期間について、温度感受性株の MG 生ワクチンでは接種 1 週間後で強毒 MG 株の攻撃に対し、無免疫対照と比較し気管および気嚢の病変スコアとも有意

2014 年 5 月 14 日受付

この解説は、鶏病研究会専門委員会で検討されたものである。
担当委員：内田幸治、曳地七星、松林 誠、永野哲司、野中富士夫、立川昌子、植田資也、矢口和彦
鶏病研報 50 巻 3 号、123~132 (2014)

表 1. 鶏用細菌感染症およびコクシジウム症の生ワクチン一覧

対象疾病	ワクチン名	用量・用法 ¹⁾	製造販売業者
大腸菌症	鶏大腸菌症生ワクチン	3~4 週間隔, 初回噴霧, 第 2 回噴霧・散霧	日生研
マイコプラズマ症	マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症凍結生ワクチン (凍結)	3 週齢以上, 点眼 (1 滴)	NBI
	マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症生ワクチン (乾燥)	4 週齢以上, 噴霧, 点眼 (0.03 mL)	京都微研 ワクチノーバ
		6 週齢以上, 噴霧	インターベット
	マイコプラズマ・シノビエ感染症凍結生ワクチン (凍結)	3 週齢以上, 点眼 (1 滴 : 0.03 mL)	NBI
	マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症・マイコプラズマ・シノビエ感染症混合生ワクチン (乾燥) ²⁾	6 週齢以上, 噴霧, 点眼 (0.03 mL)	インターベット
コクシジウム症	鶏コクシジウム感染症 (ネカトリックス) 生ワクチン (液状)	3 日齢~4 週齢, 0.02 mL, 混餌投与	日生研
	鶏コクシジウム感染症 (アセルブリナ・テネラ・マキシマ) 混合生ワクチン (液状)	3~6 日齢, 0.02 mL, 混餌投与	日生研
		初生~4 日齢, 0.02 mL (5~20 倍量に希釈), 散霧投与	
	鶏コクシジウム感染症 (アセルブリナ・テネラ・マキシマ・ミチス) 混合生ワクチン (液状)	餌付け時, 0.004 mL を 2~5 g の飼料の混合, 混餌投与	科飼研

¹⁾ 詳細は各製剤の使用説明書参照のこと

²⁾ 未発売製品 (2014 年 2 月現在)

に低く, また, MS 生ワクチンでは 5 週齢の SPF 鶏に点眼接種し, 接種 3 週間後で野外 MS 株の攻撃に対し, 無免疫対照と比較し気嚢病変陽性率が有意に低く, 防御効果を認めている (関屋私信)。

c. コクシジウム症生ワクチン

早熟性を有する弱毒タイプの 3 種の製剤が承認されている。通常, コクシジウム原虫は, 腸管粘膜で無性的な増殖 (シゾゴニー) を 3~4 回繰り返すが, ワクチン株はその回数が 1~2 回に短縮され, 腸粘膜への障害を軽減し, 免疫を付与する。効能・効果は, 含有している各コクシジウム種による鶏コクシジウム症の発症抑制である。ワクチンの用法は初生~4 週齢の鶏に給与飼料への混餌あるいは散霧で投与される。いずれも最終的には消化管に取り込まれ, 腸管で定着し, 増殖する。しかし 1 回の投与では十分な免疫が得られず, 強固な免疫を得るには, ワクチン株が感染後に排出されたオーシストを鶏が繰り返し摂取できるように少なくとも投与後 3 週間は, 鶏群の移動を避けること, さらには床面の湿度や飼育密度に注意することなどが必要とされる⁹⁾。

2) 各生ワクチン使用上の薬剤併用についての注意事項

ワクチン株に影響のある薬剤との関係について, 製剤の

使用上の注意 (2014 年 2 月現在) の相互作用について述べる。

a. 大腸菌症生ワクチン

大腸菌症生ワクチンの製造用株については, 農場で使用される可能性のある各種抗菌性物質に対する感受性が報告されている¹¹⁾。その中で, 製造用株は親株とも, アンピシリン, ストレプトマイシン, カナマイシン, テトラサイクリン, ビコザマイシン, クロラムフェニコール, エンフロキサシン, ノルフロキサシン, オフロキサシン, およびトリメトプリムに感受性, コリスチンおよびスルファジメトキシンには中等度の感受性を認めている。

使用上の注意では, 本剤投与前後は, ワクチン株に影響を及ぼすような薬剤の投与または飼料中への添加を避けることと記載されている。

b. マイコプラズマ症生ワクチン

マイコプラズマ症生ワクチンの製造用株について, MG, MS とも, 温度感受性株, 弱毒化株は, それぞれの親株を含め, 薬剤に耐性 (自然耐性を除く) の報告はない。

使用上の注意では, 本剤のワクチン菌株は薬剤の影響を受けやすいので, 本剤接種前後 7 日間 (あるいは 5 日間) はワクチン菌株に影響を及ぼすような薬剤の投与または飼

料・飲水への添加は避けること、あるいは他製剤で、本剤接種後少なくとも7日間（あるいは投与前後5日間）はワクチン菌株に影響を及ぼすような薬剤（テトラサイクリン系、マクロライド系、リンコマイシン系、アミノグリコシド系、チアンフェニコールおよびキノロン系の抗菌剤）の投与または飼料・飲水への添加は避けることと記載されている。

参考事項であるが、日本で承認されているマイコプラズマ症生ワクチンの海外の製造元の注意事項でも、影響ある薬剤について触れている。温度感受性株ではMGおよびMSワクチンとも、抗マイコプラズマ活性のあるテトラサイクリン、タイロシン、エンロフロキサシン、リンコマイシン、あるいは他のマクロライド系抗菌剤を配合禁忌とし、やむを得ない場合はペニシリン系製剤のような抗マイコプラズマ活性の低い薬剤の使用を薦め、またワクチン接種前は、薬剤の休業期間と同じ期間、薬剤を使用しないよう注意事項に記載している^{1,2)}。また強い免疫を付与させるためには、ワクチン接種の2週間前から接種後4週間は抗菌剤を使用しないよう注意を喚起している³⁾。弱毒MG株ワクチンでも同様に、抗菌剤の併用を禁止し、特にワクチン投与前5日間、投与後2週間の抗マイコプラズマ効果のある抗菌剤の使用に注意するよう記載されている¹⁰⁾。

c. コクシジウム症生ワクチン

コクシジウム症生ワクチンの製造用株においても、それぞれの親株とも、一般的に使用されている各種抗原虫性物質に対する耐性の報告はない。

使用上の注意では、本剤を混合する飼料および本剤を投与した後に給与する飼料には、ワクチンの効力が失われる恐れがあるので鶏コクシジウム症予防薬を混合しないこと、あるいは他製剤で、ワクチン投与ひなの飼料には、本剤の効力が失われる恐れがあるので、投与3日前から、投与後少なくとも3（あるいは4）週間は鶏コクシジウム症予防薬を混合しないことと記載されている。

2. 生ワクチンの効果に影響を及ぼす動物用医薬品および飼料添加物

1) 動物用医薬品（抗菌剤・抗原虫剤）

現在、鶏用として、複合製剤を含み22種類の抗菌性物質、8種類の抗原虫性物質を含む製剤が市販されている（表2）。このうち適応症として大腸菌症9剤、マイコプラズマ症18剤、コクシジウム症13剤が承認されている。これらの適応症が承認されている薬剤では、その疾病に対し臨床試験等、有効性のデータを提出し承認されたものであるが、これらの疾病に適応症として承認されていないその他の薬剤でも、大腸菌症、マイコプラズマ症、コクシジウム症生ワクチン株に対し、高い抗菌（コクシジウム）活性を有すると考えられるものがあるので注意が必要である。表に、適応症として承認されていないが、高い抗菌（コクシジウ

ム）活性を有するものも合わせて表記した。

a. 大腸菌症生ワクチンに影響を与える可能性がある薬剤
ペニシリン系のアンピシリンおよびアモキシシリン製剤、アミノグリコシド系のカナマイシン製剤、サルファ剤のスルファメトキサゾールとトリメトプリムとの複合製剤、キノロン系のオキシリン酸製剤、ならびにフルオロキノロン系のエンロフロキサシン、オフロキサシンおよびノルフロキサシン製剤が、大腸菌症の適応を有し、注射、飲水あるいは飼料添加で使用される。大腸菌症への適応および有効菌種として大腸菌は承認されていないが、ペニシリン系とアミノグリコシド系複合製剤、テトラサイクリン系製剤、テトラサイクリン系とアミノグリコシド系の複合製剤、その他のサルファ剤製剤（複合製剤含）およびチアンフェニコール製剤も高い抗菌活性を有すると考えられる^{18,19)}。

b. マイコプラズマ症生ワクチンに影響を与える可能性がある薬剤

マクロライド系のエリスロマイシン、タイロシン、チルバロシンおよび、ミロサマイシン製剤、テトラサイクリン系のオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリンおよびドキシサイクリン製剤、チアンフェニコール製剤、ならびにフルオロキノロン系のエンロフロキサシンおよびオフロキサシン製剤が、マイコプラズマ症の適応を有し、注射もしくは飲水あるいは飼料添加で使用される。マイコプラズマ症への適応および有効菌種としてマイコプラズマは承認されていないが、リンコマイシン製剤、テトラサイクリン系とアミノグリコシド系の複合製剤およびフルオロキノロン系のノルフロキサシン製剤は高い抗菌活性を有すると考えられる^{18,19)}。

c. コクシジウム症生ワクチンに影響を与える可能性がある薬剤

サルファ剤はスルファモノメトキシシンおよびスルファジメトキシシンの単剤と葉酸拮抗剤や抗原虫剤等との複合製剤（スルファジメトキシシンとピリメタミンの複合製剤を除く）がコクシジウム症への適応を有す。適応症としてコクシジウム症は承認されていないが、サルファ剤のスルファジメトキシシンとピリメタミンの複合製剤も高い抗原虫活性を有すると考えられる。抗原虫製剤系としては、グリカルピラミド、グリカルピラミドとジニトルミドとの複合製剤およびナイカルバジンが、コクシジウム症への適応を有す。また*E.tenella* 感染鶏における実験で、オキシテトラサイクリンやクロルテトラサイクリンは0.2%の飼料添加でコクシジウムの発育を阻害するとの報告⁷⁾があり、活性を有すると考えられる。ただし動物用医薬品での添加量は、最高で、オキシテトラサイクリンで0.05%（飲水）、クロルテトラサイクリンで0.044%（飼料添加）であり、この2物質についてはワクチン株を含めコクシジウム原虫への影響は少ないと考える。

表 2. 鶏用抗菌製剤

系統	製剤(物質名) ¹⁾	剤形	適応症		
			大腸菌症	ブドウ球菌症	マイコプラズマ症
ペニシリン系	アンピシリン	散剤 (可溶・飼料)	○		
	アモキシシリン	散剤 (可溶・飼料)	○		
ペニシリン系 + アミノグリコシド系	ベンジルペニシリンとカナマイシンの複合製剤	散剤 (飼料)		○	
	ベンジルペニシリンとストレプトマイシンの複合製剤	散剤 (飼料)		○	
アミノグリコシド系	カナマイシン	注射剤	○		
	ジヒドロストレプトマイシン	注射剤			
マクロライド系	エリスロマイシン	注射剤			○
	タイロシン	純末 (可溶)			○
		散剤 (飼料)			○
	チルパロシン (酢酸イソ吉草酸タイロシン)	散剤 (可溶)			○
		散剤 (飼料)			○
	ミロサマイシン	散剤 (可溶)			○
		散剤 (飼料)			○
		液剤			○
リンコマイシン系	リンコマイシン	散剤 (可溶)			
		散剤 (飼料)			
テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	注射剤			○
		散剤 (可溶)			○
		散剤 (飼料)			○
	クロルテトラサイクリン	散剤 (可溶)			○
		散剤 (飼料)			
	ドキシサイクリン	散剤 (可溶)			○
	散剤 (飼料)			○	
テトラサイクリン系 + アミノグリコシド系	オキシテトラサイクリンとフラジオマイシンの複合製剤	散剤 (飼料)			
サルファ剤	スルファジメトキシ	散剤 (可溶)			
		散剤 (飼料)			
	スルファモノメトキシ	散剤 (可溶)			
		散剤 (飼料)			
	スルファジメトキシ (トリメトプリムとの複合製剤)	散剤 (飼料)			
	スルファジメトキシ (ピリメタミンとの複合製剤)	散剤 (飼料)			
	スルファジメトキシ (グリカルピラミドとの複合製剤)	散剤 (飼料)			
	スルファメトキサゾール (トリメトプリムとの複合製剤)	散剤 (飼料)	○		
スルファモノメトキシ (オルメトプリムとの複合製剤)	散剤 (可溶)				
	散剤 (飼料)				
	スルファキノキサリン (ジアペリジンとの複合製剤)	液剤			
チアンフェニコール系	チアンフェニコール	散剤 (飼料)			○
		液剤			○
キノロン系	オキシリン酸	散剤 (飼料)	○		
		液剤	○		
フルオロキノロン系	エンロフロキサシン	液剤	○		○
	オフロキサシン	液剤	○		○
	ノルフロキサシン	液剤	○		
抗原虫剤系	グリカルピラミド	散剤 (飼料)			
	グリカルピラミドとジニトルミドとの複合製剤	散剤 (飼料)			
	ナイカルバジン	散剤 (飼料)			

¹⁾：動薬手帳 2014 年度版 (全国動物薬品器材協会) に記載の動物用医薬品

²⁾：適応症, 有効菌種にない場合, 文献あるいは同系統の薬剤

・抗原虫製剤一覧

		適応症			休業期間または使用禁止期間(鶏体)(日)	対象	生ワクチン株に影響が考えられる製剤 ²⁾		
伝染性 コリーザ	壊死性 腸炎	細菌 (伝染)性 下痢症	コクシジ ウム症	ロイコチ トゾーン 症			大腸菌	マイコプラズ マ	コクシジウム
					2		○		
					5	産卵鶏を除く	○		
					12	産卵鶏を除く	○		
					12	産卵鶏を除く	○		
					14		○		
○					29	産卵鶏を除く	○		
○					12	産卵鶏を除く		○	
					3	産卵鶏を除く		○	
					3	産卵鶏を除く		○	
					5	産卵鶏を除く		○	
					5	産卵鶏を除く		○	
○					7	産卵鶏を除く		○	
○					5	産卵鶏を除く		○	
○					7	産卵鶏を除く		○	
	○				3	産卵鶏を除く		○	
	○				3	産卵鶏を除く		○	
○					13		○	○	△
○		○			7	産卵鶏を除く	○	○	△
○					5	産卵鶏を除く	○	○	△
○		○			7	産卵鶏を除く	○	○	△
		○			7	産卵鶏を除く	○	○	△
					10	産卵鶏を除く	○	○	
					10	産卵鶏を除く	○	○	
		○			5	産卵鶏を除く	○	○	△
○			○	○	14	産卵鶏を除く	○		○
○			○	○	14	産卵鶏を除く	○		○
○			○	○	7	産卵鶏を除く	○		○
○			○	○	7	産卵鶏を除く	○		○
			○		5	産卵鶏を除く	○		○
				○	7	産卵鶏を除く	○		○
			○		14	産卵鶏を除く	○		○
			○		5	産卵鶏を除く	○		○
○			○	○	5	産卵鶏を除く	○		○
○			○	○	5	産卵鶏を除く	○		○
			○		14	産卵鶏を除く	○		○
○					14	産卵鶏を除く	○	○	
○					14	産卵鶏を除く	○	○	
					5	産卵鶏を除く	○	○	
					5	産卵鶏を除く	○	○	
					4	産卵鶏を除く	○	○	
					7	産卵鶏を除く	○	○	
					7	産卵鶏を除く	○	○	
			○		5	産卵鶏を除く			○
			○		7	産卵鶏を除く			○
			○		16	産卵鶏を除く			○

の成績を参考とした。 △：有効成分について高濃度での実験成績はあるが、承認された使用濃度は低く、影響は少ないと考えられる。

表 3. 鶏用殺菌消毒剤（鶏体等に直接使用するもの）一覧

系統	製剤 (有効成分名) ¹⁾	使用方法	休薬期間ま たは使用禁 止期間 (鶏体)(日)	対象	生ワクチン株に影響が考 えられる製剤		
					大腸菌	マイコ プラズマ	コクシ ジウム
逆性石鹼	塩化ジデシルジメチルアンモニウム	噴霧	3		○	○	
		飲水	5		○	○	
	塩化ベンザルコニウム	噴霧	3		○	○	
		飲水	14		○	○	
	[モノ、ビス(塩化トリメチルアンモ ニウムメチレン)]-アルキル(C5-15) トルエン	噴霧	2		○	○	
塩素系	ジクロロイソシアニル酸ナトリウム	噴霧	1		○	○	
		飲水	1	産卵鶏を除く	○	○	
ヨウ素系	複合ヨードホール	噴霧	なし		○	○	
	ヨウ素グリシン複合体	噴霧・飲水	なし		○	○	△

¹⁾：動薬手帳 2014 年度版（全国動物薬品器材協会）に記載の動物用医薬品
△：高濃度での実験成績はあるが、承認された使用濃度は低く、影響は少ないと考えられる。

d. 生ワクチン株に影響する期間（薬剤の体内動態と残留）

鶏体に投与された医薬品の有効成分（抗菌性物質）は、注射剤では注射部位から血液を経て、経口投与（飲水・飼料添加）剤では消化管で吸収され、血液を経て、大腸菌やマイコプラズマの生ワクチン株の定着・増殖する呼吸器、あるいはコクシジウムの生ワクチンの定着・増殖する腸管粘膜や、その他体内各部位に分布する。その後、体内で代謝され、代謝物あるいは未変化体（有効成分）が尿や糞便（胆汁）を経て排泄され、時間の経過とともに鶏体内から消失する。

これらの動物用医薬品では、投与後、鶏肉・鶏卵の出荷ができない期間、すなわち、休薬期間または使用禁止期間が設定されている（表2）。休薬期間または使用禁止期間は、最終投与後、鶏肉や卵などが市場に出回るとき、可食部位中の物質濃度が最大残留基準値（MRL：maximum residue limit）を下回るまでの期間を残留試験から算出したものである。MRLは、食品中のその物質を一生摂取し続けても人の健康に影響を及ぼさないと考えられる1日最大摂取量（ADI：acceptable daily intake）以下に抑えるための値である。たとえば、マイコプラズマ症に効能を有するオキシテトラサイクリンは、鶏では、クロルテトラサイクリン・テトラサイクリンとの総和であるが、腎臓で1.2mg/kg（ppm）、肝臓・その他の食用部位で0.6mg/kg、筋肉・脂肪で0.2mg/kg¹²⁾、大腸菌症やマイコプラズマ症に効能を有するエンロフロキサシンは、鶏では肝臓・腎臓・その他の食用部位で0.1mg/kg、筋肉・脂肪で0.05mg/kgと

設定されている¹³⁾。

体内でワクチン株に影響を及ぼす濃度について、試験管内の薬剤感受性の値である最小発育阻止濃度（MIC：minimum inhibitory concentration）が指標の一つになるが、たとえば、アモキシシリンでは、鶏由来大腸菌のMICは1.56~3.13mg/Lの範囲、オキシテトラサイクリンでは、鶏由来マイコプラズマのMIC₅₀（50%の菌株の発育を阻止した薬剤の最小濃度）は、MG：1.56mg/L、MS：0.39mg/L、エンロフロキサシンでは、鶏由来株のMIC₅₀は、大腸菌：0.05mg/L、MG：0.025mg/Lである¹⁸⁾。実際には生体内では個体の防御反応も加味されるので、組織の濃度がMIC以下でもワクチン株への影響があると考えられる。ただし、ワクチン株の定着・増殖する呼吸器あるいは腸管は可食部位でないため、残留（組織中濃度）は調査されていないことが多く、データに乏しいが、生ワクチンへの影響を完全に排除したい場合は、投薬期間中はもちろんのこと、これら薬剤の休薬期間内でのワクチン投与についても注意が必要である。

2) 動物用医薬品（消毒剤）

鶏体等に直接使用（噴霧および飲水）する消毒剤は、逆性石鹼系、塩素系およびヨウ素系の3系統、6種類の有効成分を含む製剤が市販されている（表3）。これらは、鶏体の消毒として噴霧投与するもので、うち4剤は飲水消毒として飲水投与も承認されている。休薬期間または使用禁止期間は0から14日まで、成分および使用方法によって異なっている。これらの消毒剤はいずれも大腸菌やマイコプラズマの殺菌作用は強いが、抗原虫作用についてはヨウ

表 4. 鶏に使用できる抗菌性飼料添加物一覧

区分	系統	飼料添加物名 (物質名)	対象飼料			ワクチン株に影響が考えられる物質		
			ブロイラー		ブロイラーを 除く幼すう・ 中すう	大腸菌	マイコプラズマ	コクシジウム
			前期	後期				
第 1 欄	ポリエーテル系	サリノマイシン	○	○	○			○
	ポリエーテル系	センデュラマイシン	○	○	○			○
	ポリエーテル系	ナラシン	○	○	○			○
	ポリエーテル系	モネンシン	○	○	○			○
	ポリエーテル系	ラサロシド	○	○	○			○
	抗原虫薬	アンプロリウムおよび エトパベートの併用	○	○	○			○
	抗原虫薬 +サルファ剤	アンプロリウム、エ トパベートおよびス ルファキノキサリン の併用	○	○	○	△		○
	抗原虫薬	デコキネート	○	○	○			○
	抗原虫薬	ナイカルバジン	○					○
	抗原虫薬	ハロフジノン	○	○	○			○
第 3 欄	ペプチド系	バシトラシン	○	○	○			
	ペプチド系	エンラマイシン	○	○	○			
	ペプチド系	ノシヘブタイド	○	○	○			
	ペプチド系	バージニアマイシン	○	○	○			
	ペプチド系	フラボフォスフォリ ポール	○	○	○			
	その他	アビラマイシン	○	○	○			
第 4 欄	ペプチド系	コリスチン	○	○	○	△		
	その他	ビコザマイシン	○	○	○	△		
第 3, 4 両 欄に属す	テトラサイクリン系	オキシテトラサイク リン	○		○	△	△	△
	テトラサイクリン系	クロルテトラサイク リン	○		○	△	△	△

△：添加濃度は低く、影響は少ないと考えられる。

素系消毒剤⁴⁾を除き効果はない。ヨウ素グリシン複合体では、実験的に高濃度(有効ヨウ素 533 ppm)で、*E. tenella* のオーシストが死滅するとの報告(岡田私信)があり、コクシジウムに活性を有すると考えられる。ただし、動物用医薬品として承認された有効ヨウ素濃度は、鶏体の消毒で最高 80 ppm、飲水消毒で 32 ppm となっており、実際の使用ではワクチン株を含めコクシジウム原虫への影響は少ないと考える。

これらの消毒剤が、鶏体への噴霧や飲水投与により、気道あるいは消化管にどの程度分布(残留)するかは不明であるが、上部呼吸器あるいは消化管内のワクチン株と接触して、殺菌(原虫)的に働く可能性がある。したがって、

これらの消毒剤の使用中は、大腸菌およびマイコプラズマの生ワクチン投与は避けるべきで、またヨウ素系消毒剤の使用中はコクシジウム生ワクチンの投与に注意を要す。休薬期間中についても、抗菌剤と同様、呼吸器あるいは消化管における残留がどの程度なのかデータに乏しいが、その間のワクチン使用は注意が必要である。

他に鶏舎の消毒に用いる製剤のなかで、大腸菌、マイコプラズマあるいはコクシジウムに殺滅作用を示すものがあるが、鶏群の出荷後、空舎中に使用されるものであり、生ワクチンとの使用時期が異なるので、通常の使用法では生ワクチン株には影響しない。

3) 抗菌性飼料添加物

疫病の治療を目的とした抗菌剤・抗原虫剤などのように、前述の薬事法に基づき承認される動物用医薬品とは別に、食用動物における発育促進、飼料効率の改善およびコクシジウム症の予防、駆除などにより、生産性向上を目的とする飼料添加物がある。飼料添加物は「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」（飼料安全法）に基づき指定されたもので、現在、鶏用抗菌性飼料添加物として、20種類の物質（複合物質を含む）が使用できる（表4）。なお、デコキネートは2000年、製造を中止し、含有飼料も2006年以降、製造販売されておらず、2012年12月、農業資材審議会で指定取り消しが了承された。

製造と流通については、特定飼料添加物として、飼料製造管理者の設置された飼料工場で製造され、国家検定制度に基づくロットごとの検査（基準に適合した登録特定飼料等製造業者を除く）を経て、市場に流通される。すなわち飼料の中にあらかじめ含有されており、飼料袋等に表示されているものの、現場では添加の物質に気づかないこともある。

a. 使用等の基準

飼料添加物は、添加できる家畜の種類や期間および添加量が細かく定められている。また、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、リン酸タイロシンなどのように動物用医薬品と同じ成分のものもあるが濃度は治療に用いられているものより低くヒトに対する安全性が確保されている。

抗菌性飼料添加物は第1～4欄の4つに区分され、同一欄内の2つ以上の飼料添加物を同一飼料に併用することが禁止されている。第1欄、第2欄（鶏用はない）はそれぞれコクシジウム、線虫に作用するもの、第3欄、第4欄は、主に、それぞれグラム陽性菌、グラム陰性菌に作用するものが含まれる。テトラサイクリン系のものは第3欄と第4欄の両方に区分されている。抗菌性飼料添加物はブロイラーにはと殺7日前まで、採卵鶏では餌付けから10週齢までの飼料に連続して添加することが可能である。大すう用飼料、成鶏用飼料には使用が禁止されている。

b. 大腸菌症生ワクチンに影響を与える可能性がある添加物

大腸菌は、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ビゴザマイシンおよびコリスチンに対し感受性を有している。これらは、抗菌性飼料添加物として用いられる場合、治療で用いられる動物用医薬品と比較して使用濃度は低く、たとえば、オキシテトラサイクリンでは動物用医薬品では飼料1トン当たり100～400g（力価）を混じて経口投与するのに対し、添加物では5～55g（力価）である。したがって、組織中の濃度は単純に割れば最高濃度で55/400（13.8%）、同様にクロルテトラサイクリンでは55/440（12.5%）、ビゴザマイシンとコリスチンは鶏用動

物用医薬品の承認はないが、豚用と比較すると20/200（10%）となり、動物用医薬品と比較してその影響はより少なくなると考えられる。コリスチンは大腸菌への抗菌活性はあるものの、飼料添加では、そのほとんどが吸収されず、組織への分布が少ない¹⁶⁾ため、影響はさらに少なくなる。

c. マイコプラズマ症生ワクチンに影響を与える可能性がある添加物

マイコプラズマは、オキシテトラサイクリンおよびクロルテトラサイクリンに対して感受性を有している。前項のように添加物は、動物用医薬品より添加濃度は低く（動物用医薬品の14%程度）用いられ、その影響は動物用医薬品として使用される場合より少なくなると考えられる。

d. コクシジウム症生ワクチンに影響を与える可能性がある添加物

第1欄のサリノマイシン、センデュラマイシン、ナラシン、モネンシン、ラサロシド、アンプロリウムとエトパベートの併用、アンプロリウムとエトパベートとスルファキノキサリンの併用、デコキネート、ナイカルバジンおよびハロフジノンは、コクシジウムによる家畜等の生産性の低下の防止に使用されており、前述のコクシジウム症の適応を有す動物用医薬品同様、ワクチン株にも影響を与える。

おわりに

これまで、農場で生ワクチン株の定着や増殖に影響すると考えられる動物用医薬品および飼料添加物について、述べてきたが、生ワクチンの使用に当たり、それぞれの生ワクチン、抗菌性製剤、消毒剤、飼料添加物の特性を理解することが重要である。

大腸菌症生ワクチン株は2～3日間、マイコプラズマ症生ワクチン株は1週間以上3～4週間程度、組織に定着することにより、免疫を成立させるので、最低限この期間は前述の大腸菌症やマイコプラズマ症に適応、あるいは抗大腸菌やマイコプラズマ活性を有する抗菌製剤および消毒剤の影響を避けることが望ましい。また、ワクチン投与前の薬剤の使用にも注意すべきで、これら薬剤の休薬期間を考慮し、薬剤の残留の影響が少ない状態でのワクチン投与が望まれる。飼料添加物は、大腸菌症やマイコプラズマ症のワクチン株には、添加濃度が低い場合動物用医薬品よりも影響は少ないが、ワクチンの効果を確実にするためには、影響が懸念される物質との併用には注意が必要である。

コクシジウム症生ワクチン株については、確実な免疫を付与させるため、3週間は必要で、この間、前述のコクシジウム症に適応、あるいは抗コクシジウム活性を有する動物用医薬品、ならびに第1欄の飼料添加物との併用を避けなければならない。さらに、影響を及ぼす薬剤・添加物の休薬期間にも考慮が必要である。

前述のように各ワクチンの使用説明書にも使用上の注意

として相互作用の項に、ワクチン投与前後に影響を及ぼす薬剤や添加物を避ける旨の記載がある。その他、制限事項や取扱の注意等の項にも当該の生ワクチンの効果に影響する、その他の注意が記載されており、使用する生ワクチンの効果が十分発揮できるよう、それらの事項も含め、注意することが肝要である。

文 献

- 1) Bioproperties Pty Ltd : Vaxsafe MG leaflet, <http://www.bioproperties.com.au/vaccines/documents/LFT-MG-V5.pdf>
- 2) Bioproperties Pty Ltd: Vaxsafe MS leaflet, <http://www.bioproperties.com.au/vaccines/documents/LFT-MS-V5.pdf>
- 3) Greg Underwood : Mg 生ワクチン (NBI) と MS 生ワクチン (NBI) 取扱いと投与方法について, 2006 年 NBI/Zenoaq MS 生ワクチン発売記念セミナー, 技術叢書 2006, p91-96 (2006) http://www.nbi.ne.jp/catalog/kinen/Contents/flash/F_viewer_standard.htm
- 4) 吐山豊秋 : 2. ヨウ素 (iodine), pp. 349, 新編 家畜薬理学改訂版, 養賢堂, 東京 (1995)
- 5) 曳地七星 : 9 マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症ワクチン (生・不活化・混合生・混合不活化ワクチン), 鶏用ワクチンの概説—日本で使用されている動物用ワクチン (XVII), 日獣会誌 64, 687-689 (2011)
- 6) 曳地七星 : 10 マイコプラズマ・シノビエ感染症ワクチン (生・混合生ワクチン), 鶏用ワクチンの概説—日本で使用されている動物用ワクチン (XVII), 日獣会誌 64, 690-691 (2011)
- 7) 傍士和彦 : 鶏コクシジウム剤—開発の歴史, 分類, 作用機序, 動物の原虫病 4, 1-41 (1993)
- 8) インターベット株式会社 : ノビリス Mg 6/85 製品説明書, インターベット株式会社
- 9) 川原史也 : 鶏コクシジウム症の現状と対策, 日生研たより 54, 45-50 (2008)
- 10) Merck animal health : NOBILIS MG6/85, http://www.merck-animal-health.com/products/50_139303/productdetails_50_139372.aspx
- 11) Nagano T. *et al.* : An attenuated mutant of avian pathogenic *Escherichia coli* serovar O78 : a possible live vaccine strain for prevention of avian colibacillosis. *Microbiol Immunol.* 56, 605-612 (2012)
- 12) (公益社) 日本食品化学研究振興財団 : オキシテトラサイクリン, クロルテトラサイクリンおよびテトラサイクリン, 食品に残留する農薬等の限度量一覧表 (平成 25 年 8 月 7 日更新) http://m5.ws001.squarestart.ne.jp/zaidan/agrdtl.php?a_inq=13900
- 13) (公益社) 日本食品化学研究振興財団 : エンロフロキサシン, 食品に残留する農薬等の限度量一覧表 (平成 25 年 8 月 7 日更新) http://m5.ws001.squarestart.ne.jp/zaidan/agrdtl.php?a_inq=12800
- 14) 西川真琴ら : 採卵鶏におけるマイコプラズマ・ガリセプチカム生ワクチン (6/85) 噴霧投与による有効性, 鶏病研報 40, 110-114 (2004)
- 15) Shil, P. K. *et al.* : Development and immunogenicity of recombinant GapA+ *Mycoplasma gallisepticum* vaccine strain ts-11 expressing infectious bronchitis virus-S1glycoprotein and chicken interleukin-6, *Vaccine* 29, 3197-3205 (2011)
- 16) 食品安全委員会 : 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 20 年 1 月 24 日付け府食第 81 号), 動物用医薬品・飼料添加物評価書 コリスチン (2008)
- 17) 食品安全委員会 : 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 24 年 9 月 24 日付け府食第 842 号) : 動物用医薬品評価書 鶏大腸菌症生ワクチン (ガルエヌテクト CBL) (2012)
- 18) 内田幸治, 桑野 昭 : 各論, 抗菌剤の概要を知るために, pp. 70-184, 動物用抗菌剤マニュアル第 2 版, 動物用抗菌剤研究会編, インターズー, 東京 (2013)
- 19) 八木澤守正 : 総論, 2 動物用抗菌剤の系統ごとの特徴, pp. 5-17, 動物用抗菌剤マニュアル第 2 版, 動物用抗菌剤研究会編, インターズー, 東京 (2013)

Veterinary Pharmaceuticals and Feed Additives Influencing Effective Immunity in Chickens Induced by Live Bacterial or Protozoan Vaccines

The Japanese Society on Poultry Diseases

C-101 Sunvillage Kawamura, 1-21-7 Kan-nondai, Tsukuba, Ibaraki 305-0856

Summary

Use of live vaccines against colibacillosis, mycoplasmosis, and coccidiosis has been increasing in the poultry industry in Japan. These live vaccines can induce protective immunity in chickens after or during the infection including colonization or proliferation in hosts. Veterinary pharmaceuticals and feed additives are used as alternative strategies to prevent infectious diseases or to increase chicken production. However, their ingredients also inhibit vaccine strains as well as field strains of the pathogens and can thus influence the development of protective immunity. Therefore, it is important to understand well the characteristics of pharmaceuticals including live vaccines and feed additives. This review summarizes veterinary pharmaceuticals and feed additives that can influence the effects of the live vaccines.

(J. Jpn. Soc. Poult. Dis., 50, 123-132, 2014)

Key words : antimicrobial drug, coccidiostat, disinfectant, feed additive, live bacterial/protozoan vaccine