

2. みつえ高原牧場における牛コクシジウム症に対するトルトラズリル製剤の予防的投与適期検討

研究開発第二課 河野仁・麻植香菜子・中島岳人・武平有理子・朝倉康夫

要 約

近年トルトラズリル製剤を牛舎移動後1～2週間後に投与することにより、下痢を予防しつつコクシジウムへの免疫を付与できるとの報告が活発に行われているが、牧場ごとに最適なタイミングをオーダーメイドで検討する必要性が示唆されている。本場においてもトルトラズリル製剤の適切な投与時期を設定することにより下痢の発生抑制、ひいては日増体量（DG）の向上が期待できるか検討した。

移動直後投与群、移動1週後投与群、移動2週後投与群の3群に割り付けし、下痢判定・コクシジウムオーシスト数(OPG)・種同定およびDG算出を行った。2週後投与群のみで下痢がみられなかったため、トルトラズリル製剤の投与時期は移動2週後が最適と考えられた。検出されたオーシストはほとんどが *E. alabamensis* であり、本場の優勢種であり、なおかつ下痢の主因であると考えられた。DGは群間で差はなかったがもともと発育良好であったためと推察された。

諸 言

奈良県みつえ高原牧場の黒毛和種子牛育成牛舎ではおおむね3ヶ月齢から10ヶ月齢の間の子牛を育成しているが、この期間中に子牛の下痢がほぼ全頭に発生しており、糞便からはコクシジウムが検出されている。哺乳牛舎から育成牛舎への移動時に下痢対策としてトルトラズリル製剤を投与しているが大きな効果はでていない。コクシジウム症は子牛の下痢症において最初に疑うべき疾患であり、重症牛は血便を排泄するとともに、死亡にいたることも珍しくなく、耐過したとしても発育不良におちいり¹⁾ 経済的な損失が大きいとされている。

トルトラズリルはエネルギー代謝系を選択的に阻害することによりコクシジウムの増殖を阻害する薬剤であり、従来のサルファ剤との違いはコクシジウムの宿主細胞内寄生ステージ全般に対して広く作用すること、コクシジウムのみを効果を示し細菌には影響がないこと、また予防のみに承認されており治療には用いられないことである。近年このトルトラズリル製剤を牛舎移動後1～2週間後に投与することによりある程度コクシジウムに感染させることで、下痢を予防しつつコクシジウムへの免疫を付与できるとの報告が活発に行われている^{2) 3) 4)} が、具体的な投与時期はコクシジウムの病原性と汚染度に依存するとされ、牧場ごとに最適なタイミングをオーダーメイドで検討する必要性が示唆されている⁵⁾。

今回、本場においてもトルトラズリル製剤の適切な投与時期を設定することにより下痢の発生抑制、ひいては日増体量（DG）の向上が期待できるか検討した。また毎週の糞便検査を行うことにより、そもそもコクシジウムが下痢の主因であるかどうかについても確認した。

材料及び方法

(1) 使用薬剤

バイエル社「牛用バイコックス」を使用し、添付文書の用量で経口投与した。

(2) 供試牛および群分け

奈良県みつえ高原牧場所有の黒毛和種、雄・3ヶ月齢、16頭を用いた。3ヶ月齢時での移動時に体重測定し、体重の平均値に偏りがないように、移動直後投与群(A群)・移動1週後投与群(B群)・移動2週後投与群(C群)の3群に割り付けた。

(3) 測定項目・方法

図1に試験の流れを図示した。まず移動前に牛房清掃および消石灰による消毒を徹底した。移動から8週間を実験期間とした。移動時および移動8週後(試験終了時)に体重・体高を測定し、DGを計算した。また、移動時から移動8週後まで毎週糞便を採取した(計9回)。採取した糞便について、下痢判定・コクシジウムオーシスト数(OPG)測定・種同定を行った。またA群のうち最後の2頭については下痢発見後から5日間の間毎日糞便を採取し、OPG測定・種同定を行った。下痢判定については糞便秤量リング(富士平社製)で保持できるものを固形便、保持できず流れるものを下痢便とした。OPG測定・種同定については、Oリング法によって行った⁶⁾。簡潔に記載すると、糞便秤量リングで採取した糞便を水道水とともに60メッシュの金網で裏ごしして糞液を作成した。糞液を遠心し、飽和食塩水で懸濁した。この液をスライドグラスに貼付したOリングに満たした後、カバーグラスで押さえつけた。オーシストは飽和食塩水より比重が軽いのでカバーグラス直下に集まり、これを観察することによりOPG計測および種の同定を行った。

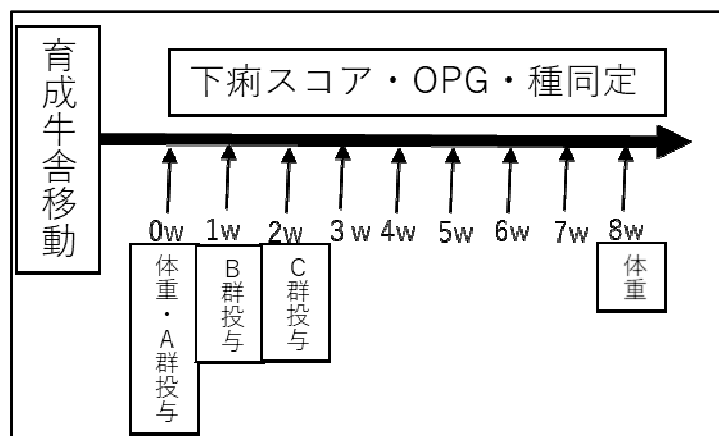


図1 試験概要

(4) 統計処理

DGについてはDunnett's testを用い、有意水準 $p<0.05$ の場合に有意差ありとして、A群とB群間およびA群とC群間に有意差があるか検討した。

結 果

(1) 下痢および DG、検出コクシジウム種と OPG

下痢の発生数は移動直後投与群(A)で6頭中5頭、移動1週後投与群(B)で4頭中3頭、移動2週後投与群(C)で6頭中0頭となった。試験期間を通じて血便は1例も検出されなかった。また、DGは全体の平均値で1.3程度と極めて高い数値であったが、各群間に統計的有意差はなかった。検出されたオーシストは多くは *E. alabamensis* であった。(表1)。

表1 各群における下痢および DG、検出コクシジウム種と OPG

群	番号	下痢	DG	平均 DG	最大 OPG	最大 OPG の種
移動直後 投与群	A-1		0.9	1.2	14000	<i>subspherica</i>
	A-2	○	1.3		0	
	A-3	○	1.5		700	<i>alabamensis</i>
	A-4	○	1.2		300	<i>alabamensis</i>
	A-5	○	1.5		0	
	A-6	○	1.0		0	
1 週後 投与群	B-1		1.4	1.3	0	
	B-2	○	1.1		200	<i>alabamensis</i>
	B-3	○	1.5		500	<i>zuernii, subspherica</i>
	B-4	○	1.4		400	<i>alabamensis</i>
2 週後 投与群	C-1		1.1	1.3	0	
	C-2		1.2		0	
	C-3		1.3		200	<i>alabamensis</i>
	C-4		1.4		200	<i>alabamensis</i>
	C-5		1.4		0	
	C-6		1.4		0	

(2) 各供試牛におけるオーシスト検出時期・下痢発生時期の詳細

主に移動後3週間後以降に OPG のピークがみられ、多くは *E. alabamensis* であったが、下痢と同時にオーシストが検出されることはなかった(図2~4)。

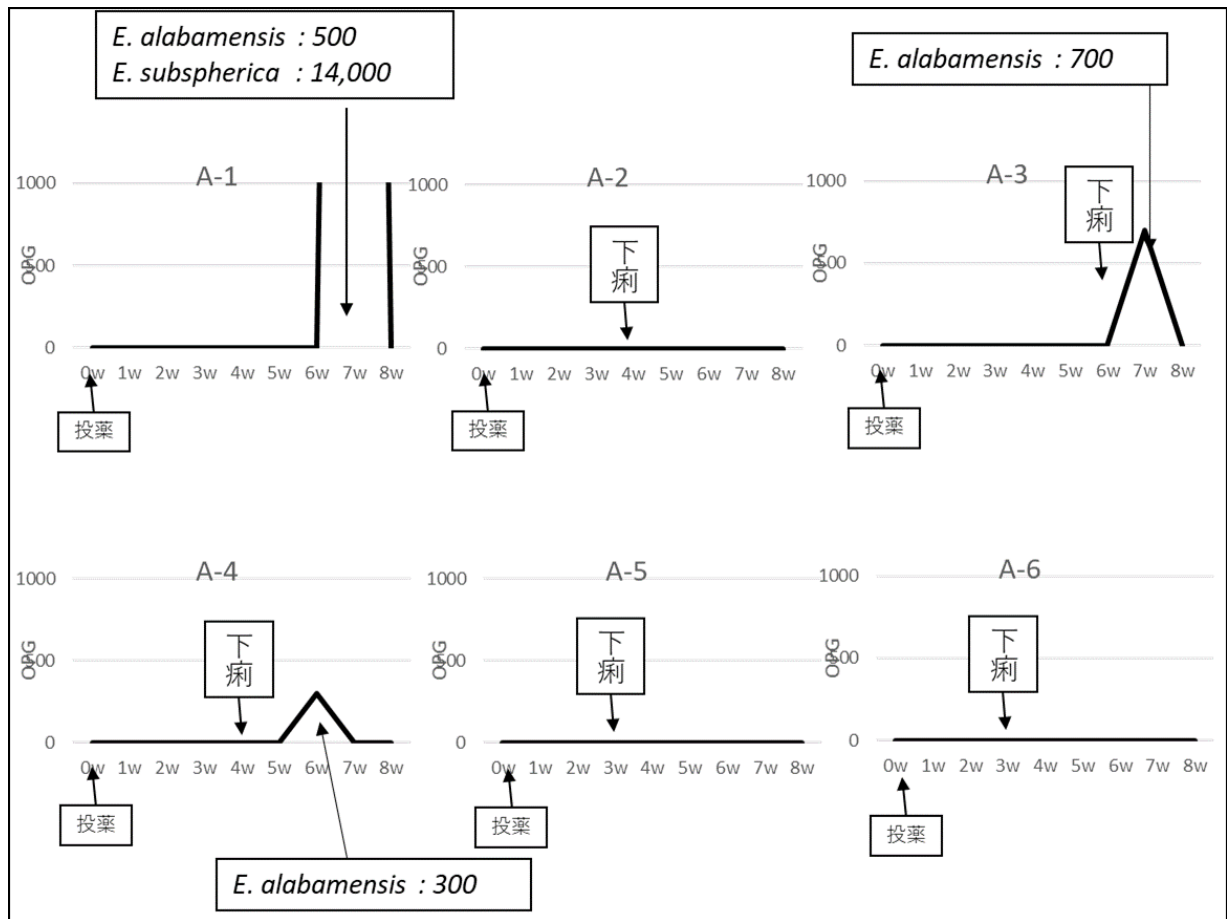


図2 移動直後投与群 (A群)の下痢・OPG および種の推移

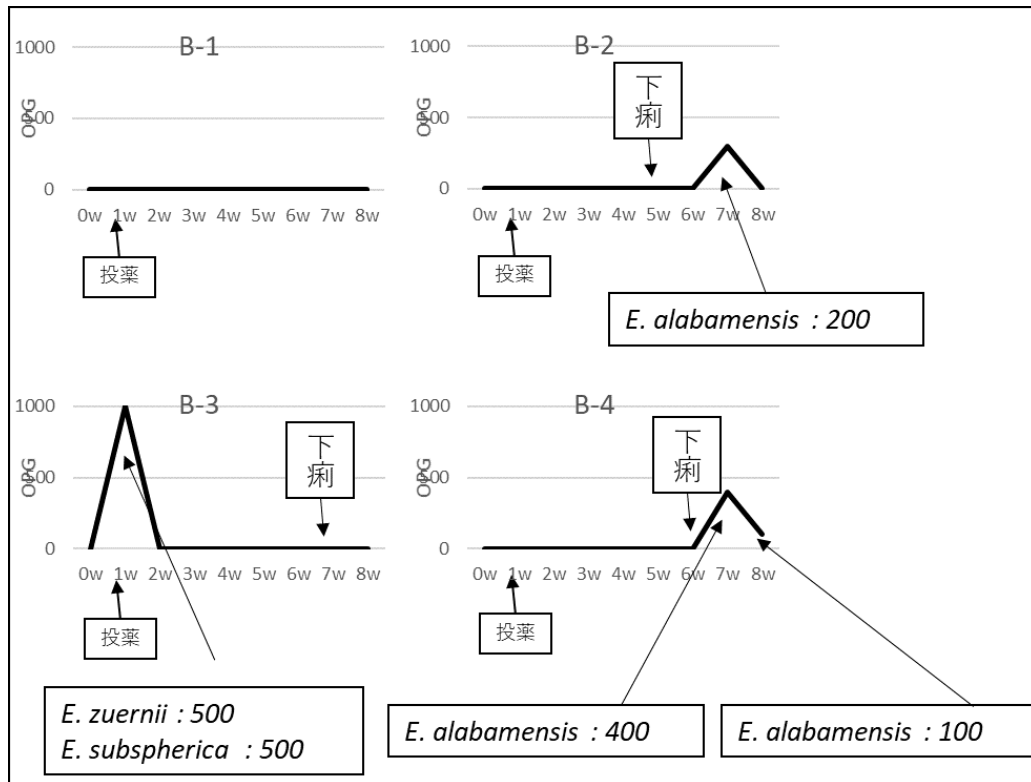


図3 1週後投与群 (B群) の下痢・OPG および種の推移

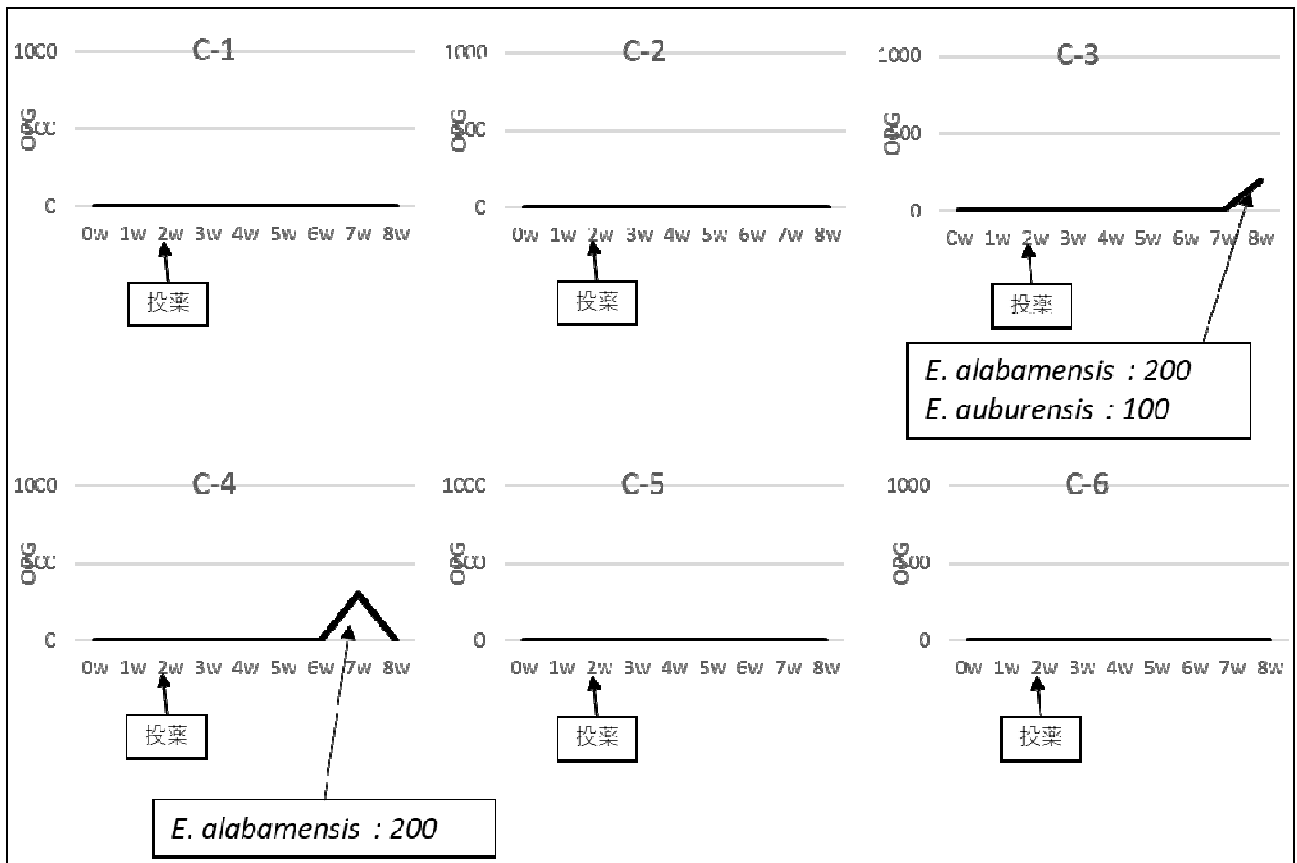


図4 2週後投与群（C群）の下痢・OPGおよび種の推移

(3) 下痢後のオーシスト検出

移動直後投与群（A群）の最後の2頭（A-5およびA-6）について、下痢発見後から5日間の間毎日糞便を採取し、OPG測定・種同定を行った。下痢発見日にオーシストは検出されなかったが、その後数日間にわたってオーシストが検出された。検出されたオーシストは全て *E. alabamensis* であった（図5）

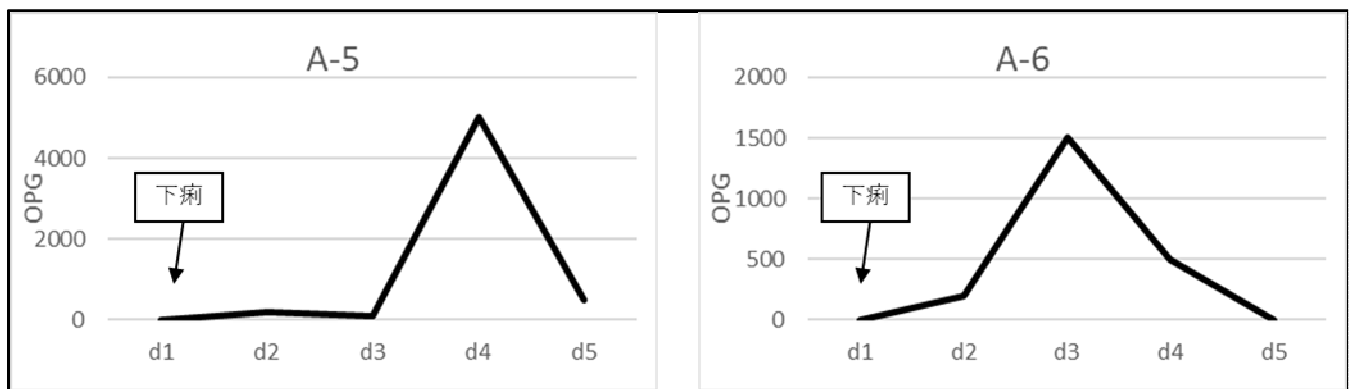


図5 下痢発生日以降5日間にわたる *E. alabamensis* オーシスト排泄

考 察

現在の産業動物としての肉牛は特に増体において高い生産性を求められているが、コクシジウム感染は腸管の損傷による栄養吸収の障害をおこすことはもちろん、感染そのものが宿主に酸化ストレス等の種々のストレスをもたらすことで代謝機能に影響をおよぼすことが示されており⁷⁾、治療によりそれらの要因をとりのぞくことにより生産性の向上につながると考えられている。現在奈良県みつえ高原牧場の黒毛和種子牛育成牛舎ではコクシジウム感染が原因と考えられる下痢がほぼ全頭に発生しており、この下痢を抑制することにより、増体の改善を通じて生産性の向上が実現できる可能性があり、今回の試験を行った。

今回検出されたコクシジウムはほとんどが *E. alabamensis* であった。また、試験期間中血便が全く見られなかったことから *E. zuernii* や *E. bovis* 等の強病原性の種が大量に存在していることは考えにくい。そのため、当牛舎のコクシジウムの優勢種は *E. alabamensis* であると推察され下痢の原因である可能性が考えられたが、下痢時にオーシストが検出されることはなかった。堀井らの報告によれば1週間に1回程度検査を行えばコクシジウム感染の傾向がつかめるとされており⁸⁾、当初は1週間に1回検査を行っていた。しかし、今回の試験の優勢種であった *E. alabamensis* に関しては、下痢時ではなくむしろ下痢がおさまってからオーシストを排泄するという報告があったため⁹⁾、移動直後投与群(A群)のうち最後の2頭については下痢発見後から1週間の間毎日糞便を採取し、OPG測定・種同定を行う試験を追加で行った。その結果下痢発見日にオーシストは検出されなかったが、その後数日間にわたって *E. alabamensis* のオーシストが検出されるという結果を得た。これらの結果を総合すると、*E. alabamensis* が下痢の主因である可能性が高いと考えられた。

下痢に関しては移動直後投与群(A群)および移動1週後投与群(B群)でほとんどの牛が下痢を発症したのに対して、移動2週後投与群(C群)では下痢の発症がみられなかった。この結果より、トルトラズリル剤の投与時期は移動2週後が最適と考えられた。*E. alabamensis* はプレパテントピリオドが6-11日とされている⁶⁾が、具体的なトルトラズリル剤の投与時期についてはコクシジウムの病原性と汚染度に依存するとされ、同じ種が原因であっても汚染度が低下するとともに感染量が減少することにより投与適期が後ろにずれていく可能性が指摘されている⁵⁾。今回の試験にあたり、移動前の清掃と消毒を徹底したため、汚染度が低下して結果的に投与適期が本来のプレパテントピリオドより遅い移動2週後となったと考えられる。今回の試験では、下痢については群間で差がみられたが、DGは各群間に統計的有意差はなかった。原因としては、移動前の清掃・消毒を徹底したためか全体の平均値で1.3程度と極めて高い数値となったことにより、下痢による影響を検出することができなかったからではないかと考えている。また、今回の試験は既にトルトラズリル剤を投与している状態から開始したため、製剤を投与しない群が設定できなかったが、投与直後群のほとんどの個体で下痢が発生していることを考えると、製剤を投与しない群を設定していたとしても移動直後投与群と同様の結果となった可能性が高い。これらの結果より、トルトラズリル剤の投与よりも移動前の清掃・消毒を徹底することの方がDGの改善に寄与する可能性も否定できない。また、薬剤の投与は衛生管理を徹底した上で効果を発揮するものであり、今後も衛生管理に力をいれる必要があること自体は間違いない。しかし、今回の試験ではDGに差がなかったものの、一年を通してみると下痢が長引いたため増体不良となった牛も少数な

がら存在する。コクシジウムの感染は腸管を傷つけることにより多くの場合細菌性の二次感染をひきおこし、さらに重篤な病態へ移行しかねないことが知られている。トルトラズリル自体はあくまでも予防薬であり、治療薬として承認されていないが、トルトラズリルと同系統でコクシジウム治療剤としても用いられるジクラズリル製剤においては添付文書で適切な抗生物質との併用を推奨している。また、マウスによる実験ではコクシジウムの感染によって腸管の蠕動が抑制されることおよび病原性大腸菌に感染しやすくなることを示した報告もある¹⁰⁾。さらにトルトラズリルは単回投与のみが認められており、複数回の投与は行えない。そのためもあってか、現在に至るまでトルトラズリル製剤に耐性を獲得した *Eimeria* 属は報告されておらず¹¹⁾ 耐性株を蔓延させてしまうリスクも少ないと考えられる。これらのことより、実際に飼育を継続していく中ではトルトラズリル製剤を適切な時期に投与することで子牛の下痢が減少し、二次感染を予防することにより増体不良の牛の発生が抑制され、安定した生産に寄与できる可能性が高いと考えている。

参考文献

- 1) 平健介：牛の内部寄生虫病の現状と検査法の一例，第 37 巻第 5 号：22-28. 2019.
- 2) 武田賢治ら：生後 10 日齢の黒毛和種子牛におけるトルトラズリル製剤の投与効果. 岐阜県畜産研究所研究報告, 10：1-10. 2010.
- 3) 堀井洋一郎：総論：牛コクシジウム症. 臨床獣医, 第 34 巻第 5 号：12-15. 2016.
- 4) Pierre Philippe et.al：Comparative efficacy of diclazuril(Vecoxan) and toltrazuril(Baycox bovis) against natural infections of *Eimeria bovis* and *Eimeria zuernii* in French calves. Vet Parasitol. 206:129-137. (2014)
- 5) 山下祐輔：牛コクシジウム症に対するトルトラズリル製剤の予防的投与適期の検討. 臨床獣医, 第 34 巻第 5 号：22-27. 2016.
- 6) 平健介ら：牛コクシジウム症の糞便検査法:臨床獣医師のための簡易 OPG 検査法. 臨床獣医, 第 34 巻第 8 号：16-21. 2016.
- 7) 堀井洋一郎：牛の消化管寄生虫病の現状と課題. 家畜感染症学会誌, 第 34 巻第 8 号：16-21. 2016.
- 8) 堀井洋一郎：子牛のコクシジウム症の現状今後の課題. 動薬研究, 第 65 巻第 4 号：1-10. 2009.
- 9) Heidi Larsen Enemark:牛コクシジウム病の管理とコントロール. 臨床獣医, 第 36 巻第 13 号:53-54. 2016.)
- 10) 河角みきはら：マウスの大腸寄生性コクシジウム (*Eimeria pragensis*) 感染が腸管内での細菌の定着・増殖に及ぼす影響 第 64 回日本寄生虫学会南日本支部大会、第 61 回日本衛生動物学会南日本支部大会合同大会プログラム・講演要旨 9p (2011)
- 11) Heidi Larsen Enemark et.al：Significance of timing on Effect of Metaphylactic Toltrazuril Treatment against Eimeriosis in Calves. Parasitol Res. 114(Suppl 1):S201-212. (2015)