

哺乳期黒毛和種子牛に対するジクラズリル製剤の予防的投与適期検討

研究開発第二課 中光大輔・中山真・麻植香菜子・武平有理子・億正樹

要 約

ジクラズリル製剤は子牛のкокシジウム症の予防および治療の両方に使用可能で、再投与も認められている汎用性が高い薬剤である。前年度試験では予防的投与の適期を明らかにするため、哺乳期黒毛和種子牛に生後 10 日齢でジクラズリル製剤を投与し効果を検証したが、有意な差は見られなかった。そこで本試験では投与時期を生後 40 日齢に変更し、その後のкокシジウム感染抑制効果を調査した。黒毛和種子牛 6 頭を、ジクラズリル製剤を投与しない対照区（3 頭）とジクラズリル製剤を生後 40 日齢で投与する投与区（3 頭）にわけ、12 週齢までの下痢発生の有無とкокシジウムオーシストの検出数、日増体量を調査した。また育成期移行後の疾病記録を行い、ジクラズリル製剤の効果がどれくらい持続するかについても調査した。両区ともに同程度の頻度で下痢が発生したが、кокシジウムオーシスト数の合計は投与区で少なかった。日増体量および育成移行後の疾病については両区で差はなかった。40 日齢でのジクラズリル製剤投与でкокシジウム感染数を抑制できることが示唆されたが、効果持続期間については更なる検証が必要だと考えられた。

諸 言

ウシのкокシジウム症は、牛下痢症の最も重要な原因の一つとして知られている。кокシジウム症は主にкокシジウム原虫である *Eimeria* 属原虫が引き起こす消化管感染症である。免疫が十分についていない子牛がкокシジウム症に罹患すると、水様性下痢や血便を呈し、脱水や増体重の低下がみられ、酷い場合には死に至る¹⁾。一般的に治療にはサルファ剤が用いられてきたが、原虫が耐性を示す場合には期待する効果が得られないことが多い。

近年トルトラズリル製剤を適切な時期に投与することにより、下痢を予防しつつкокシジウムへの免疫を付与できるとの報告が頻繁になされている^{2) 3) 4)}。当県でも、黒毛和種子牛が離乳し 3 ヶ月齢で育成牛舎へ移動する 2 週間後での製剤投与で育成期のкокシジウム発症が予防できることを明らかにした。しかしながら、トルトラズリル製剤は副作用のため一生に一回しか投与が承認されておらず、育成期に投与する場合は哺乳期には投与することができないため、哺乳期に対しては別の予防対策が必要となる。そこで、トルトラズリル製剤と同様にкокシジウム治療薬であるジクラズリル製剤に着目した。ジクラズリル製剤はкокシジウム予防と治療の両方に用いることができ、複数回の投与も承認されていることから、汎用性が高く哺乳期での使用にも適している。令和 2 年度試験では、10 日齢でジクラズリル製剤を予防的に投与することで、哺乳期間中のкокシジウム感染抑制が見られるかどうかを検証したが、期待される感染抑制は見られず、投与時期についてより詳細な調査が必要と考えられた。7 週齢からкокシジウムが検出されたこと、検出されたкокシジウム種のプリパテントピリオドが約 1 週間であったことから、哺乳期黒毛和種子牛のкокシジウム感染は生後約 6 週齢から起こっていると推察された。

そこで本試験では、кокシジウム感染が始まると想定される 40 日齢（約 6 週齢）に投与時期を変更し、哺乳期黒毛和種子牛のкокシジウム症予防効果と製剤投与適期を検証した。

材料及び方法

(1) 使用製剤

ゼノアック社「ベコクサン®」を使用し、添付文書の用量で経口投与した。

(2) 供試牛および区分けと試験スケジュール

奈良県みつえ高原牧場所有の黒毛和種新生子牛 6 頭を用い、表 1 のように対照区 (3 頭) と投与区 (3 頭) に群分けした。投与区では、生後 40 日齢で体重 1 kg 当たりジクラズリルとして 1 mg (製剤 0.4 ml) を単回経口投与した。

表 1 供試子牛の群分け

| | 個体番号 | 出生年月日 | 出生時体重 (kg) |
|-----|------|-----------|---------------|
| 対照区 | C-1 | 2021/5/30 | 26 |
| | C-2 | 2021/6/22 | 26 |
| | C-3 | 2021/8/17 | 30 |
| 投与区 | T-1 | 2021/6/14 | 35 |
| | T-2 | 2021/7/20 | 30 |
| | T-3 | 2021/9/17 | 35 |

(3) 測定項目・方法

(a) 下痢発生有無の確認

各区 12 週齢まで毎週各個体から直腸刺激による糞便サンプリングを行った。サンプリングした糞便を糞便秤量リングですくい上げ、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て下痢判定を行った。

(b) コクシジウムオーシスト排出量測定と種同定

(a) の糞便サンプリングで得た糞便を用いて、コクシジウムオーシスト数 (OPG) の排出量測定およびコクシジウムの種同定を行った。OPG 測定・種同定については、O リング法⁵⁾によって行った。糞便秤量リングで採取した糞便を水と金網 (60 メッシュ) を用いて漉し、糞液を作成した。糞液を遠心分離したのち、上清を除去し沈殿を得た。得られた沈殿を飽和食塩水で懸濁し、この懸濁液をスライドグラスに貼付した O リングに満たした後、カバーグラスを被せ観察用標本を作成し顕微鏡で観察した。

(c) 子牛の日増体量測定

供試牛 6 頭の出生時、3 ヶ月齢、6 ヶ月齢における体重を測定した。それらの体重から、3 ヶ月齢までの日増体量および 3 ヶ月齢から 6 ヶ月齢までの日増体量を計算した。

(d) 疾病の記録

供試牛 6 頭が出生時から 6 ヶ月齢までに罹患した疾病のなかでも、下痢に関するものについて記録した。

(4) 統計処理

日増体量の群間の比較についてはスチューデントの t 検定を用い、有意水準 $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。

結果

(a) 下痢の発生状況

各区 12 週齢までの下痢発生頭数の推移を図 1 に示す。対照区では 2 週齢、投与区では 1 週齢から下痢が観察され、両区共に 12 週齢まで似たような頻度で下痢が発生した。

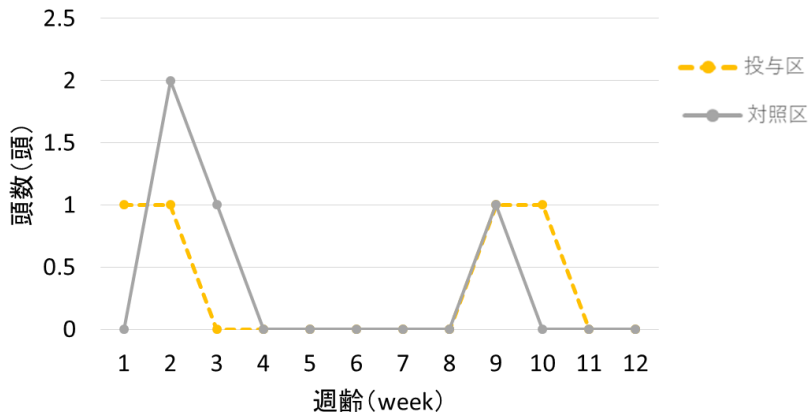


図 1： 12 週齢までの下痢発生頭数の推移

(b) コクシジウムオーシスト排出量と種同定

コクシジウムオーシストが検出された個体数の推移を図 2 に示す。対照区では 4 週齢、投与区では 6 週齢からコクシジウムを排出する個体が観察された。対照区では合計 5 回の検出が見られたが、投与区では合計 8 回検出され、投与区でより多くのコクシジウム感染個体が見られた。

検出されたコクシジウムの種は、*Eimeria alabamensis*、*E. ellipsoidalis*、*E. subspherica*、*E. zuernii* の 4 種であった。各区で検出されたコクシジウムオーシスト数の合計値を図 3 に示す。対照区では 12 週齢までに検出された最大オーシスト数は 40,000 以上であったのに対し、投与区の最大オーシスト数は約 2,000 程度であった。また対照区で主に検出された種は *E. ellipsoidalis* であったが、投与区では *E. alabamensis* や *E. ellipsoidalis*、*E. zuernii* など様々な種が見られた。また、各区個体ごとのコクシジウムオーシスト検出数と下痢発生のタイミングを図 4 および図 5 に示す。両区において、下痢発生のタイミングとオーシスト検出のタイミングは一致しておらず、両者に相関関係は見られなかった。

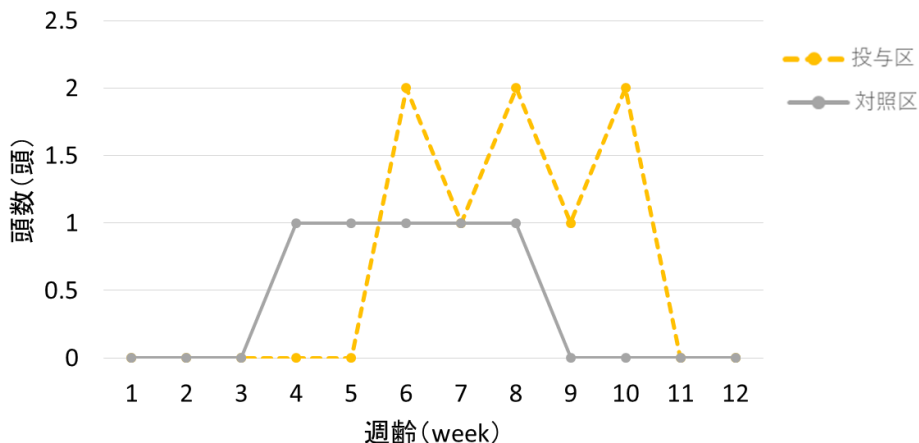


図 2： コクシジウムオーシストが検出された個体数の推移

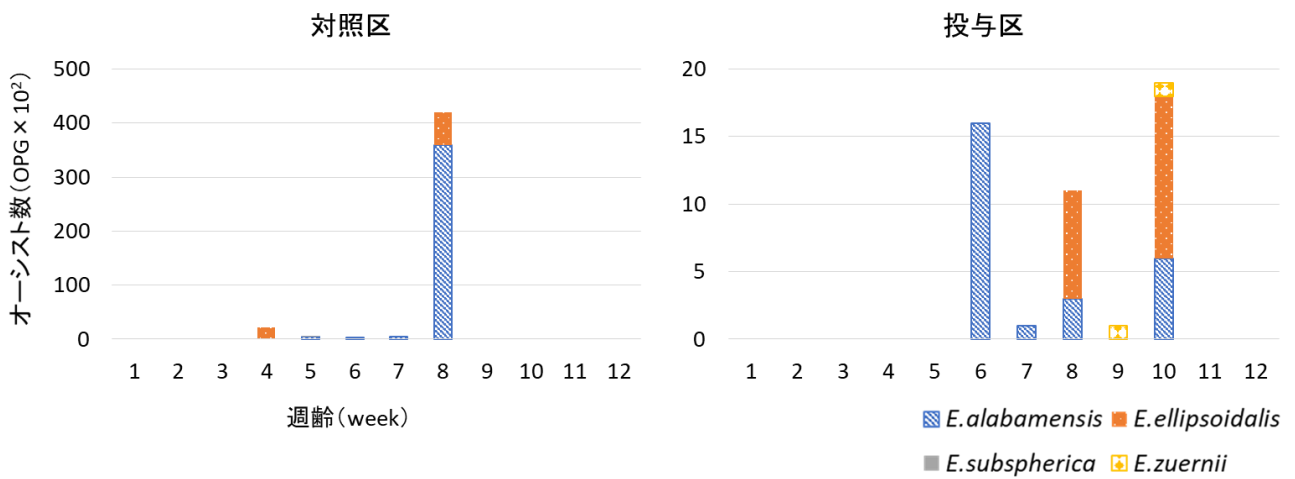


図 3： 各区におけるコクシジウムオーシスト検出数の合計値

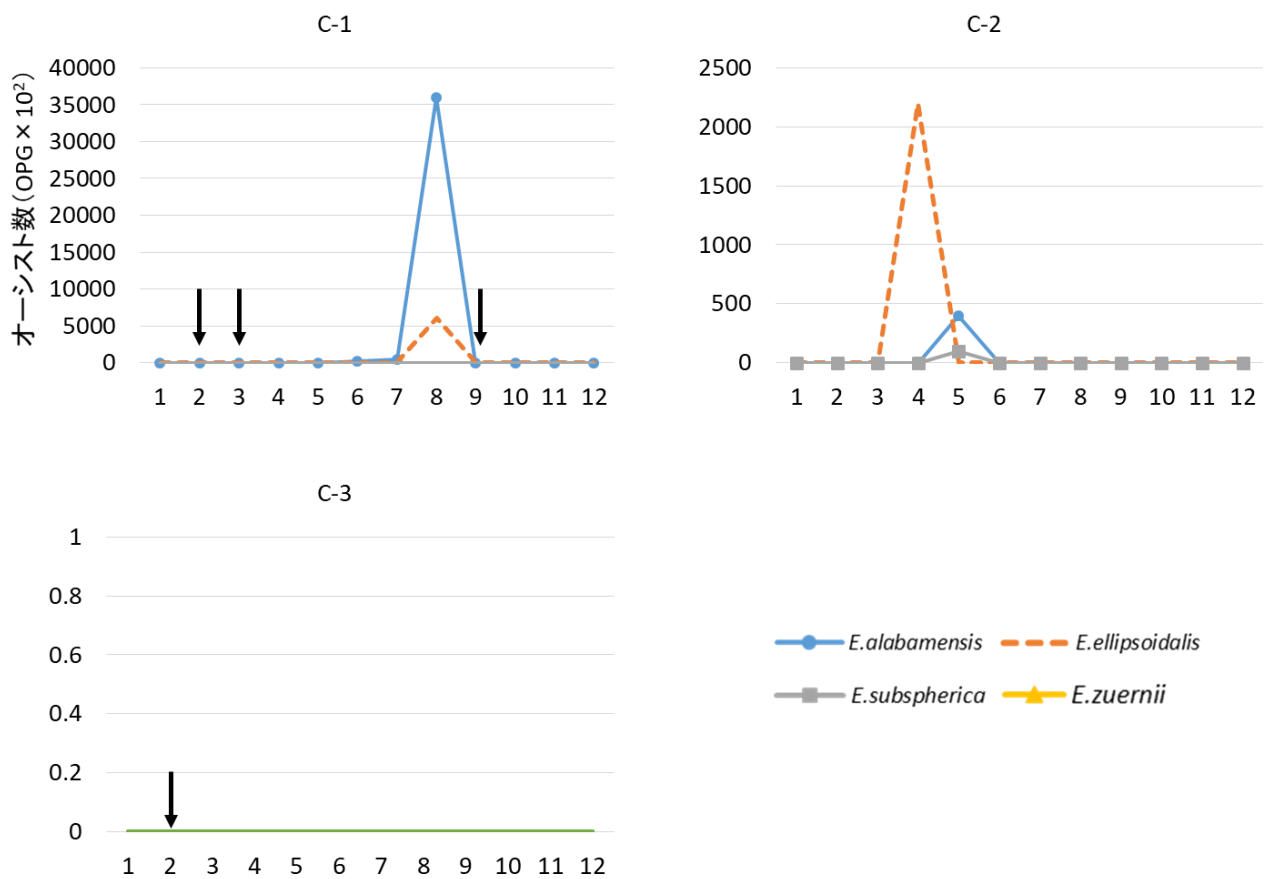


図 4： 対照区における個体ごとのコクシジウムオーシスト検出数と下痢発生のタイミング

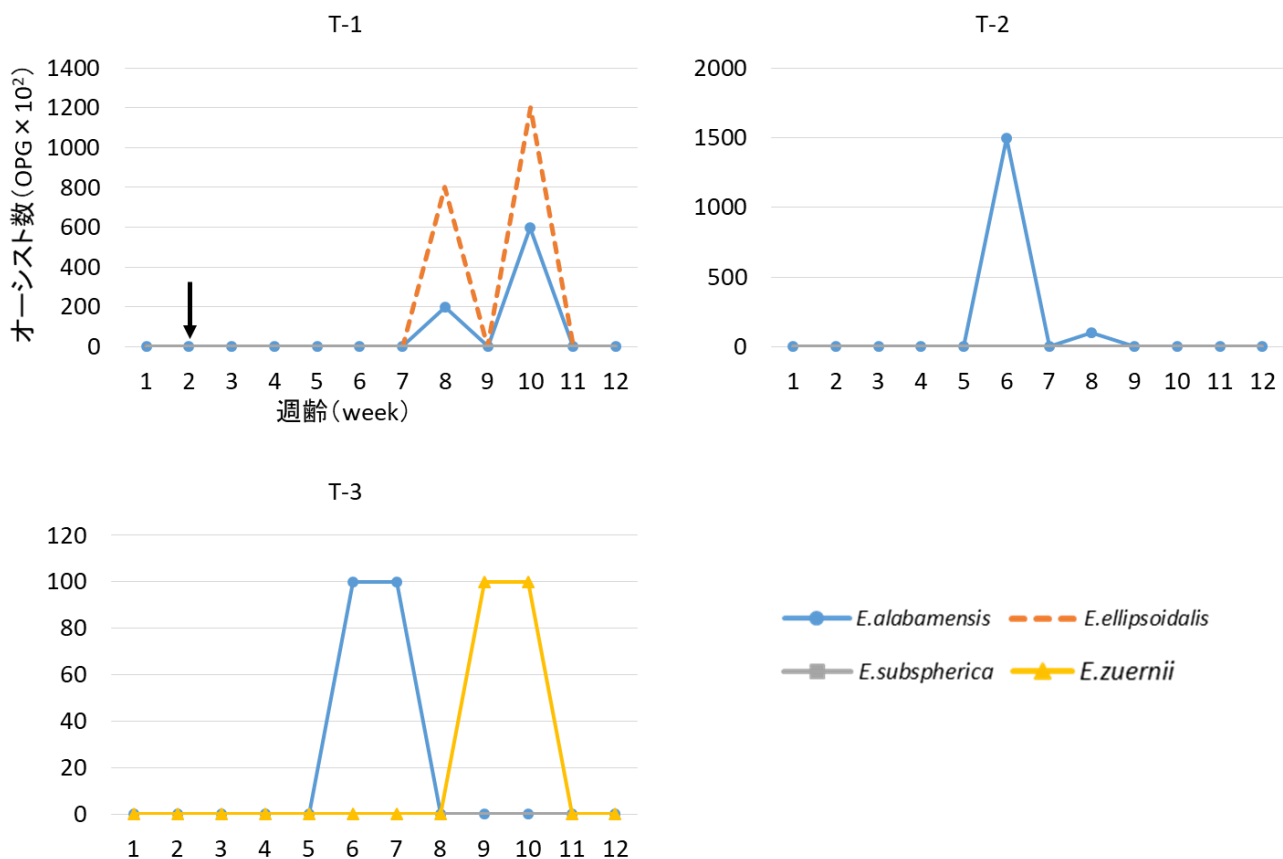


図 5： 投与区における個体ごとのコクシジウムオーシスト検出数と下痢発生のタイミング

(c) 子牛の日増体量

各区における、3ヶ月までの日増体量および3ヶ月から6ヶ月までの日増体量を図6に示す。両期間においても、有意差は見られなかった。(なお投与区の T-3 は月齢 5 ヶ月弱で鼓腸症により死亡してしまったため、3~6ヶ月の値は2個体のみの平均となっている。)

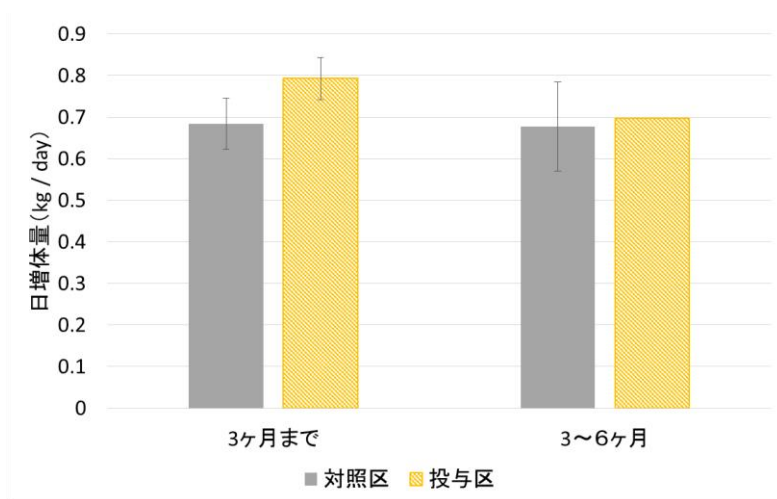


図 6： 各区における日増体量平均値

(d) 疾病の記録

供試牛 6 頭の 6 ヶ月齢までで罹患した疾病のうち、下痢に関するものを表 2 に示す。なお本試験のサンプリング中で見られるような軽度な下痢や慢性的な下痢については省略している。

表 2 6 ヶ月齢までの下痢に関する疾病記録

| | 日齢 | 症状 | 日齢 | 症状 |
|-----|-----|---------|-----|---------|
| C-1 | 129 | 水溶性下痢 | | |
| C-2 | | | | |
| C-3 | | | | |
| T-1 | 74 | 水溶性下痢、咳 | | |
| T-2 | 121 | 水溶性下痢 | 160 | 熱、鼻水、下痢 |
| T-3 | 72 | 血便 | | |

考察

本試験では哺乳期黒毛和種子牛に対して40日齢(約6週齢)でジクラズリル製剤を投与することで、コクシジウム感染予防効果が得られるかどうか調査した。

コクシジウムが検出された個体数(回数)は、対照区と比較して投与区で多く、予想していた結果とは異なっていた。しかしながら、コクシジウムのオーシスト検出数については対照区で最大40,000以上のOPGが確認されたのに対し、投与区での最大OPGは2,000にも満たない値であった。このことから、コクシジウムの感染を完全にゼロにすることはできないが、OPG数を減らす効果は十分にあることが推察される。令和2年度試験で行った10日齢投与では、対照区と投与区で最大OPGにも変化がなかったことから、感染OPG数を抑制する効果については40日齢のほうが適している可能性がある。投与区の個体でもジクラズリル投与後の6週齢以降にオーシストが検出されているが、このOPG数は製剤の効果により抑えられている数値なのかもしれない。

令和2年度試験では、下痢発生の1週間後にコクシジウムオーシストが検出される個体はいくつか見られた。これは、本農場の優勢種である*E. alabamensis*と*E. ellipsoidalis*のプリパテントピリオドが約1週間であることから、それらが宿主に感染して腸管内に作用した後糞便と共に排泄されるのに約1週間かかるということを示唆している。本試験においても、先行研究同様主に*E. alabamensis*と*E. ellipsoidalis*が検出されたが、下痢発生とオーシスト検出のタイミングに相関関係は見られなかった。このことは本試験で検出されたコクシジウムオーシスト数は下痢を発生させる規模のものではなかったということの意味している。よって、ジクラズリル製剤投与によってOPG数を低減させ、コクシジウムによる下痢の発生を抑制できている可能性が示唆された。

今回の試験では、ジクラズリルの効果持続期間についても調査するため、糞便サンプリング終了後も3ヶ月齢以降の下痢についての記録を行った。投与区、対照区ともに3ヶ月齢以降に下痢をする個体が見られ、その数と程度も似通ったものであった。そのため、ジクラズリル製剤の効果が3ヶ月齢以降の育成期まで持続しているかはわからなかった。前述のとおり、10日齢投与では本試験で見られたようなOPG数の抑制は見られなかったことを考慮すると、ジクラズリルの効果は育成期までの長期間にわたって持続する可能性は低いと考えられる。育成期までの長期間の効果を狙うのであれば、定期的に投与を行う必要があるかもしれない。

以上より、哺乳期黒毛和種子牛に対して40日齢(約6週齢)でジクラズリル製剤を投与することでコクシジウムオーシストの感染数を低減させ、感染が引き起こす下痢を抑制できる可能性が示唆された。製剤の効果持続期間については長期間は持続しないと予想されるものの、さらなる調査の余地があることが明らかになった。

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 臨床獣医 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) 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)
- 6) 平健介, 斉藤康秀：コクシジウム病の発生状況および予防対策の現状 家畜診療 54巻9号 515-521 (2007)
- 7) 福本真一部：コクシジウム症 新版牛の臨床 326-330(2002)
- 8) 石井俊雄：獣医寄生虫学・寄生虫病学1総論/原虫 66-67(1998)
- 9) **European Medicines Agency Veterinary Medicines Evaluation Unit** : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINA PRODUCTS DICLAZURIL SUMMARY REPORT (1). EMEA/MRL/086/96-FINAL(1996)