

NIBS LETTER 2006 MARCH
No. 537

日生研たより

2006年(平成18年)3月号 第52巻第2号(通巻537号)

挨拶・巻頭言

インフルエンザの流行は想定外か
……………井土俊郎(2)

獣医病理学研修会

第45回 No. 886 ウシの腸管腫瘍
……………帯広畜産大学家畜病理学教室出題(3)

第45回 No. 888
ラットの精巣と精巣上体
……………残留農薬研究所出題(4)

第45回 No. 891
イヌの脳と頸椎部脊髄
……………宮崎大学家畜病理学教室出題(5)

レビュー

豚生産における臨床的問題…柏崎 守(6)

談話室

台湾光復(祖国復帰)初期における
動物用生物薬品の研究開発につい
ての回想1……………林 再春(8)



NIBS

財団法人 日本生物科学研究所
NIPPON INSTITUTE FOR BIOLOGICAL SCIENCE

インフルエンザの流行は想定外か

井土 俊郎

「想定外」というニュアンスで捉えられている事象が様々な分野で目につく。経験される多くの事象がデジタル的に捉えられる傾向が強くなった現代、従来、アナログ的に捉えられていた時代に比べて概念の範囲が狭くなったためであろうか。

一世紀以上前から人類を苦しめ続けているインフルエンザは、人以外に、鶏、豚、馬さらに海洋動物など広い宿主域をもつ感染症として全世界を席卷した。元々、水禽類に感染する常在のウイルスであったものが哺乳類の世界に宿主域を拡大したものと考えられている。1993年から1994年にかけて中国で馬インフルエンザの大流行があった。これはいわゆる馬2型株を病原とするインフルエンザで内モンゴルを原発として、約1年間かけて南方に伝播し馬、ロバ、ラバ224万頭余が臨床症状を発現し24,600頭が死亡した。この流行では人を含め他の動物への臨床的感染は確認されなかった。ワクチンによる予防対策が確立している先進国から見れば、情報の少ない国の事とは言え想定外の大流行であった。

最近、米国で重度の呼吸器症状を呈したレース犬グレイハウンドから3株のインフルエンザウイルスが分離された。分離株 A/Canine/Florida/43/04 (H3N8) についての性状解析の結果、分離株は馬から犬という新宿主へ馴化した馬2型インフルエンザウイルスに近い株であり、HA遺伝子は系統発生的に一つのグループを形成した。呼吸器病におけるこのウイルスの病因的意義は抗体価の上昇及び感染実験によって確認されたという。本病の地域的な拡大と2004年から翌年の2年間にわたり検査したグレイハウンド190頭の全頭、ペット犬70頭中68頭で伝播が確認されたという事実は、ペット犬において本症が流行病となる可能性を示唆する。この2つの流行例は一つは規模において一つは新たな感染例として著者にはインフルエンザに関する想定外の出来事と映った。

ところで、茨城県におけるH5N2亜型インフルエンザウイルス感染の拡大は収まったかに見えたが、依然として感染性ウイルスは生存していることが確認された。気になるのは昨年8月22日にウイルスが分離された鶏舎の全羽数が淘汰された農場で、他の鶏舎で12月8日に採取した検体から再び同ウイルスが分離されたことである。通常、感染後、免疫の成立と共に徐々にウイルスは消失してゆくが一農場で100日以上ウイルスが生残していた訳で、まだ拡散の危険性は去っていない。過去の高病原性鳥インフルエンザの流行例で、最初に低病原性ウイルスが分離された後、半年から1年以内に高病原性株に変異し数千万羽が死亡・淘汰された事例が脳裏をかすめる。鶏で感染が繰り返されていることは、強毒株に変異する危険性は想定内であり、監視体制に一寸の油断も許されないと思う。

インフルエンザウイルスが新たな宿主に馴化する場合、一つは現宿主から新宿主へ性状を変えないで直接的に伝播するもの、他の一つは性状の異なる2株のインフルエンザウイルスが同時に同一宿主に感染し、そこで遺伝子の再集合が起こり、新宿主への適応力を獲得するものである。トラにおける感染例もあるように、今後、種の壁を超えた想定外のインフルエンザが出現する可能性がある。

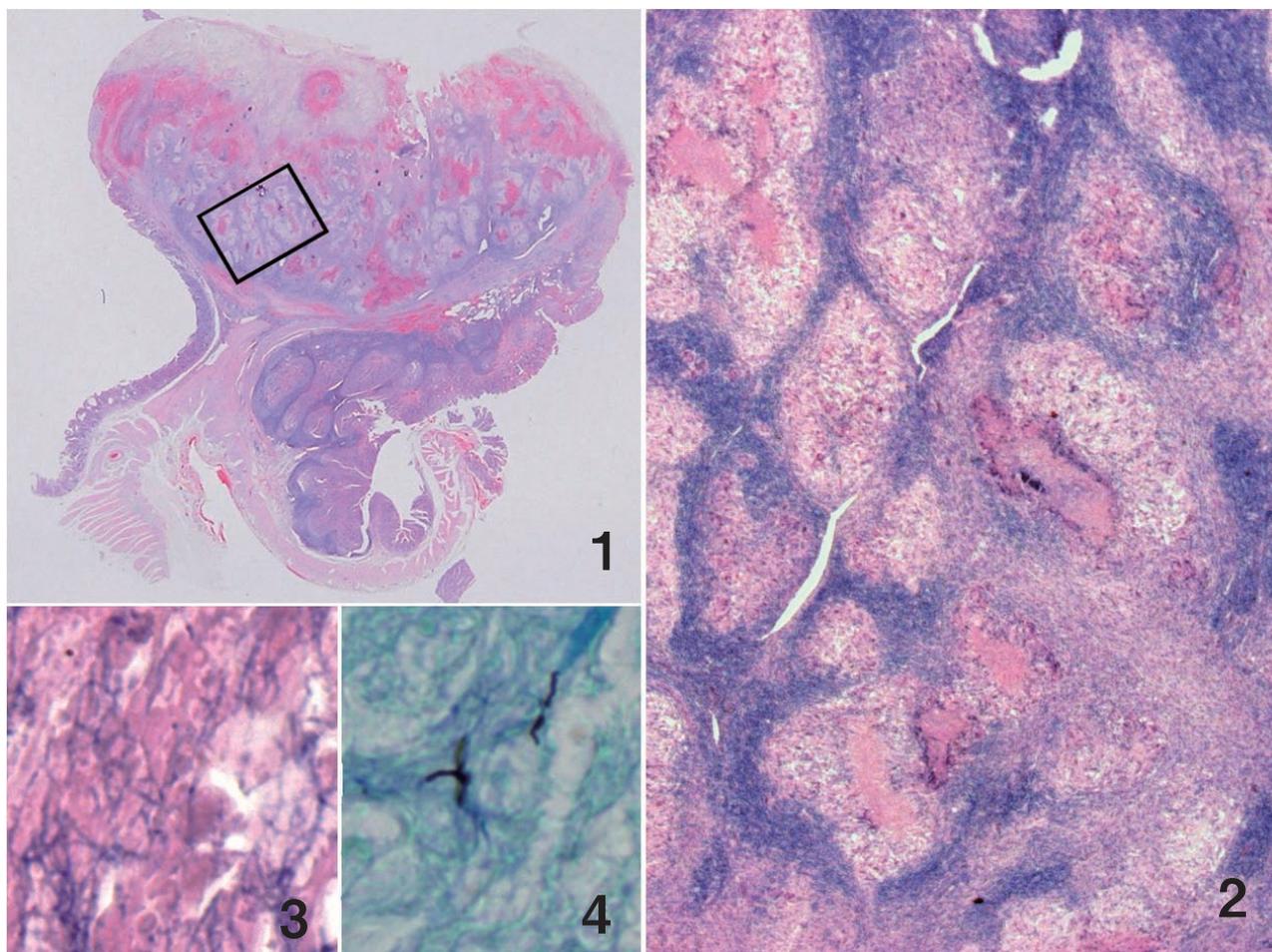
最近、スペイン風邪の再来と恐れられている鳥型インフルエンザウイルスによるPandemicの予兆らしき人の感染例が世界各地に拡がりつつある。人口動態調査における超過死亡という疫学的基準で見ると、我国では毎年0.5~1万人がインフルエンザに因って死亡しているが、鳥型インフルエンザウイルスに因る本症が流行すれば、死亡者はスペイン風邪に因る40万人を凌駕する可能性も想定されている。自然界の事象に想定外はつきものであるが、鳥インフルエンザを巡る事象も予想をはずれ、人に馴化し病原性が弱くなればと祈る気持ちである。

(常務理事)



ウシの腸管腫瘍

帯広畜産大学家畜病理学教室出題 第45回獣医病理学研修会標本 No. 886



動物：ウシ，ホルスタイン，雌，2歳。

臨床事項：2002年5月2日，発熱38.8℃，腹痛症状を呈し，食欲廃絶。血液検査にて白血球数13,800，ヘマトクリット値47.1%，クロール値70 meq/lを示したため開腹手術。空腸部に重積が認められ，拇指頭大～小指頭大の腫瘍が認められた。その部を含め20 cmが切除され，ホルマリン固定材料として送付された。

剖検所見：材料は表面粗造の褐色腫瘍で，剖面には広範な出血部と共に微小な黄白色チーズ様結節が多数観察された。

組織所見：組織学的に腫瘍は多数の肉芽腫により構成されていた(図1)。肉芽腫中心部は好酸性の乾酪壊死巣や変性壊死細胞の集簇によって構成され(図2〔図1四角部拡大〕)，塊状石灰沈着や好塩基性の糸くず様構造物(図3)がしばしば観察された。肉芽腫巣辺縁部には多核巨細胞が出現していた。好塩基性糸くず様構造物はコッサ反応において黒褐色陽性染まり，メチレンブルー染色を重ねたところ，コッサ陽性の構造物の延長に青く染まった菌体が連なって観察された(図4)。グロコット染色におい

て肉芽腫巣内には菌糸様分枝を有する菌体が多数認められ，菌体はグラム染色(ブラウンとブレン)陽性，チールネルゼン(原法)陰性，同(ベンゼン法)陽性であった。

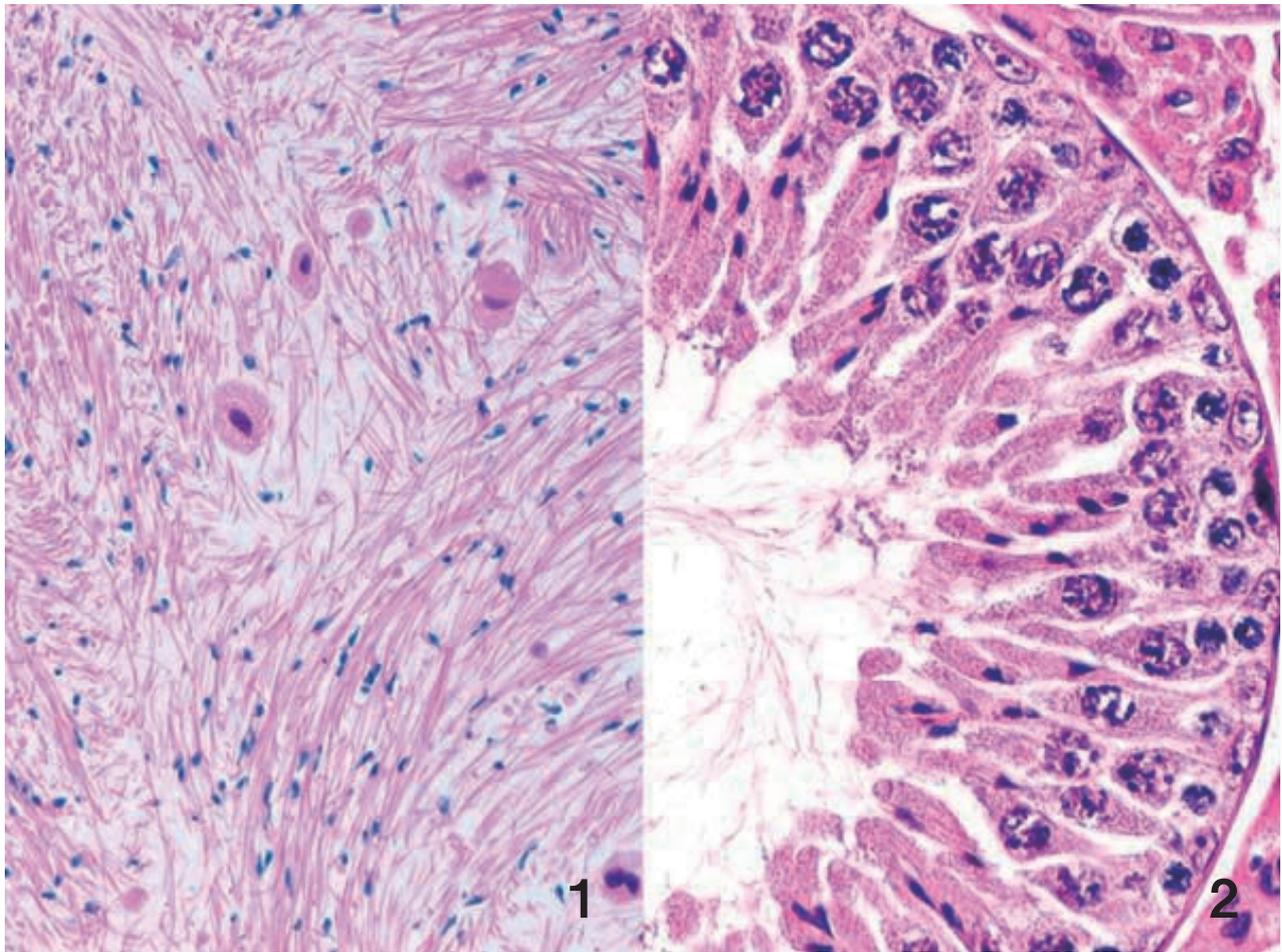
診断：牛の空腸におけるノカルジア性肉芽腫

考察：本検体は肉芽腫巣中心部にグラム陽性・弱抗酸性・分枝を持つ細菌が認められた為，病理組織学的診断名を上記とした。本検体では肉芽腫中心部に好塩基性の菌体様の糸くず様構造物が認められた。それら構造物はコッサ反応・メチレンブルー二重染色により菌体に石灰が沈着したものであると確認された。通常ノカルジアはH.E.染色において菌体を観察することはできないが，何らかの要因によって菌体に石灰沈着が起り好塩基性の構造物として観察できたと考えられた。また，牛に対するノカルジアの進入門戸はこれまで呼吸器(肺)とされてきたが，消化管も進入門戸のひとつである可能性が示唆された。(堀内雅之)

参考文献：Sakui, M. et al., *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 50:477-479 (1997).

ラットの精巣と精巣上体

残留農薬研究所出題 第45回獣医病理学研修会標本 No. 888



動物：ラット, Crj:CD (SD) IGS, 雄, 22 週齢。
臨床事項：本例は二世世代繁殖毒性試験の F1 親動物で, 投与完了時に殺処分された。精巣・精巣上体病変と被験物質投与との間に関連はなかった。本例以外にも, 両臓器に本例と同じ組織変化を示す動物が 1 例存在した。それらの雄動物に交尾は確認されたが, 交配相手の雌はいずれも妊娠しなかった。片側の精巣・精巣上体を用いて精子検査を実施した結果, 2 例中 1 例で精巣内精子頭数軽度の減少が観察され, 2 例中 2 例の精巣上体内精子に顕著な形態異常が観察された。
剖検所見：精巣および精巣上体に肉眼的異常はなかったが, 問題の 2 例中 1 例の精巣上体の重量 (対体重比 0.0843) が軽度に軽かった (群平均対体重比 0.1109)。精巣重量に異常はなかった。
組織所見：精巣上体管では, 脱落精上皮細胞の増加に加え, 腔内の全精子の頭部に形態異常 (顕著な収縮) が観察された (図 1)。精巣の精細管腔内でも, 精巣上体での精子形態異常に類似した頭部 (核) の異常が全ての長形精子細胞に観察された。一般に, ラット正常精巣の精子形成サイクル (Stage 1~14) の過程で精子細胞となった精上皮細胞は, Step

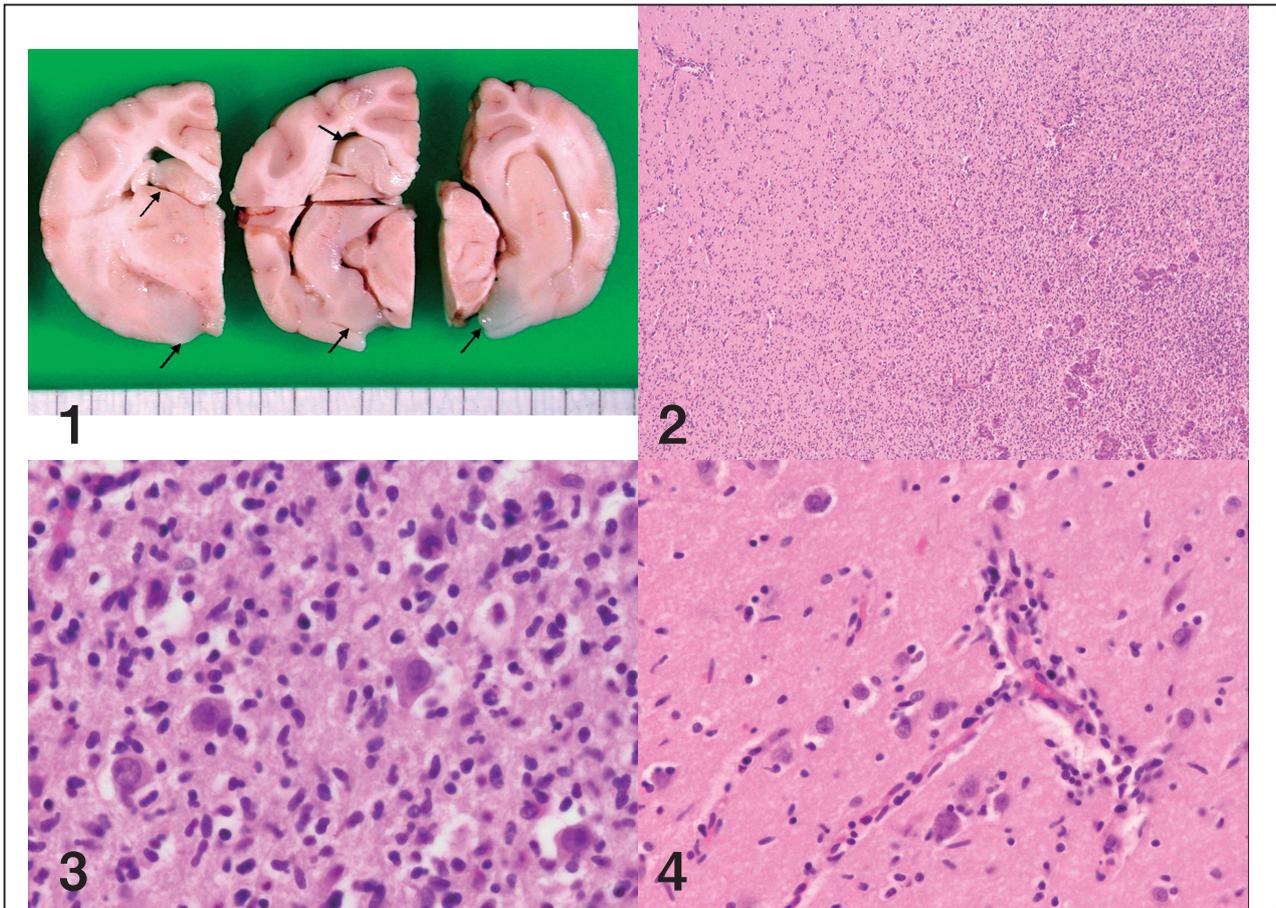
1~19 の変形を経た後, 精巣上体へと輸出される。本症例では, Step 1~9 の円形精子細胞の形態に異常はなかったが, Step 10 の精子細胞の核には濃縮がみられ, Step 11~19 の長形精子細胞の頭部は徐々に短くかつ濃縮 (Step 12, 図 2) していき, 精巣上体に存在する精子の形態に近づいていった。長形精子細胞頭部の形態異常は電顕でも確認された。また精巣では, セルトリ細胞の空胞化や精子形成の停滞あるいは合胞体形成のある箇所が一部の精細管に認められた。

診断：精子頭部形成異常症

考察：SD (IGS) ラットを用いる繁殖毒性試験では, 異常精子が 0~10.9% の頻度で観察されるというが, それらの精子異常には様々な種類および程度の形態異常が含まれていると考えられる。本例では, 精子頭部の形態異常が精巣の長形精子細胞の段階で形作られていた。ほぼ 100% の精子が重度かつ同一種類の奇形を持って産生されるという例は珍しく, 遺伝的障害によって発生した可能性が高い。なお, 一部の精細管にみられたセルトリ細胞空胞化や精子形成の停滞・合胞体形成と精子奇形との関連は不明であった。
 (中島信明)

イヌの脳と頸椎部脊髄

宮崎大学家畜病理学教室出題 第45回獣医病理学研修会標本 No. 891



動物：イヌ，ヨークシャー・テリア，雄，6歳。

臨床事項：症例は，4週間以上前から続く歩行困難を主訴に開業獣医病院へ来院。初診時の血液生化学検査，尿検査，および脳脊髄液検査で異常を認めず。X線検査では，前立腺肥大が確認されるが，その他異常は確認できず。その後，食欲不振，起立不能，沈鬱等の症状が進行し，約1ヶ月の経過で死亡。翌日，当教室において剖検。剖検所見：3-6の椎間板がそれぞれ軽度突出するが，同部脊髄の肉眼的変化は確認できなかった。また，大脳硬膜下広範に重度のび慢性うっ血を認めた。その他，前立腺肥大，両側の房室弁膜肥厚，肺のうっ血・水腫が見られた。ホルマリン固定後の剖面観察により，中枢神経系では胸椎～腰椎部脊髄において，背索～中心管周囲を中心に出血，変色部を多巣状性ないしび慢性に認めた。また大脳の梨状葉，海馬に透明感のある広範な変色域が観察された（図1，矢印）。

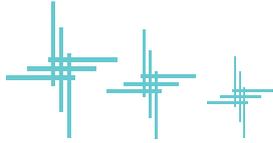
組織所見：組織学的には脳および脊髄全体にわたり，小型で円形，卵円形～長円形，または桿状を呈する細胞の浸潤・増殖によって特徴付けられる多巣状性またはび慢性病変が認められた（図2）。形態学的には，増殖細胞は細胞質に乏しく，核は小型で卵円形～長円形または桿状形で，不明瞭な核小体を有しており，反応性小膠細胞の形態を示していた。これらの細胞の増殖巣において，神経細胞等の固有構築は比較的良好に保持されており，上記の小型細胞が神経細胞の周囲に集簇して神経食現象様の形態を示す部位（図3）や，囲管性細胞浸潤様の形態

を示す部位もみられた（図4）。レクチンおよび免疫組織化学的手法によって，これらの増殖細胞はレクチンRCA-1，-120，ライソザイムおよび α 1-アンチトリプシンに陽性を示したが，GFAP，MAC 387，CD 3，CD79a，サイトケラチンおよびミエリン塩基性蛋白には陰性を示した。核分裂像はまれでPCNA陽性指数は低値であった。

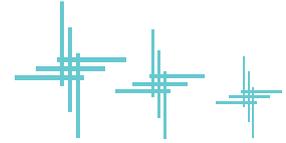
診断：小膠細胞腫症 microgliomatosis

考察：明瞭な腫瘤形成がなく，中枢神経系の構築を比較的保持しながら膠細胞様の小型細胞が増殖する疾患には，大脳膠腫症 gliomatosis cerebri と小膠細胞症 microgliomatosis が知られている。現在のWHO分類では，大脳膠腫症は膠細胞性腫瘍，小膠細胞症はリンパ・造血器系腫瘍にそれぞれ分類されているが，その病態には類似点が多く，通常の組織学的検索では，この両者を鑑別することは非常に困難と思われる。今回の症例では，中枢神経系広範囲で増殖している小型細胞の多くが，組織学的にrod cell等の反応性小膠細胞に類似し，星状膠細胞様の形態を示すものが確認されないこと，レクチン組織化学ならびに免疫組織化学的検索により，増殖細胞が複数の組織球系マーカーに陽性を示し，GFAP等の星状膠細胞系マーカーに陰性であったこと等を考慮し，小膠細胞症と診断した。研修会においては，これらの病態の病理発生について，炎症性増殖か腫瘍性増殖かについても議論が及んだが，現段階では，WHO分類を尊重し，腫瘍性疾患として分類しておくのが妥当と思われる。（内田和幸）

レビュー



豚生産における臨床的問題



柏崎 守

わが国の畜産業は厳しい国際競争にさらされており、飼育規模の拡大による一層の効率生産を目指している。家畜生産の現況は、年間 850 万トンの牛乳を 3 万戸で生産し、200 万頭の肥育牛を 2 万戸で飼育し、年間 100 万頭を市場に出荷している。また、8000 戸で年間 1600 万頭の肉豚出荷を行い、鶏卵は 4 千戸で年間 250 万トン、鶏肉は 3 千戸で 120 万トンの生産を行っている。家畜生産はもっぱら専業経営体で行われるようになり、今や庭先で数頭の家畜を飼う風景の“Small Is Beautiful”の複合経営体はすっかり姿を消した。しかし、飼育規模の拡大は効率生産の面で貢献する一方で、疾病リスクの増大を招いており、安定生産を脅かす大きな要因となっている。ここでは、豚生産における臨床的問題に焦点を絞り、疾病リスクの増大をもたらしている背景について考えてみたい。

豚の大規模生産は、1970 年代から世界各地で本格化しており、品種・系統を統一して発育や品質の斉一性を確保し、いわゆるバッチ生産による計画生産を目指した。当時、こうした生産方式はアニマルファクトリーと呼ばれるほどで、米国の J. バーンズ氏は「豚が動物であることを忘れて、工場の器械のように扱いなさい。繁殖期も工場に組立てラインの第 1 段階と思って扱えばよいし、市場に出す際も、仕上がった製品のように出せばよいのです」と述べている（ホッグ・ファーム・マネージメント、1976 年）。大規模養豚場における飼育行程の一端を言い表しているかも知れないが、これとても生産集団の全体が分娩から出荷に至るまで、疾病の発生に見舞われることなく健康飼育ができてのことである。当時でも、生産者は疾病の発生に大いに悩まされていたはずだ。

わが国の生産集団にも、以前からいろいろな疾病がはびこるようになっており、「豚病に濃厚汚染された日本列島」とさえ揶揄されるほどであった。そ

の状況は今も変わることなく、生産者の苦悩はむしろ増すばかりである。生産効率に関するおおざっぱな比較だが、政府統計から割り出した農場回転数（と畜頭数／総飼養頭数）をみても、1994 年は 1.74 回転に対して 2003 年は 1.68 回転であり、また年間 1 母豚当り商品化頭数（と畜頭数／総母豚数）では、1994 年は 18.3 頭に対して 2003 年は 17.6 頭となっている。こうした数値は、改善努力や技術向上によって右肩上がりでも推移するものだが、実際は 10 年経っても頭打ちどころかむしろ下降気味ですらある。また、日本豚病研究会の調査（2002 年）によれば、肥育豚（離乳～出荷）の死亡・淘汰率は多くの農場で 5～10% と高率であり、その原因の 80% 以上は呼吸器病や消化器病で占められているという。これからすると、肥育豚は少なく見積もっても年間 100 万頭が出荷されないまま、疾病事故により死亡・淘汰されていると推定される。これは膨大な経済的損失であり、農場回転数や母豚当り商品化頭数の低下に大きく影響している。ありふれた疾病の対策は、急性伝染病の場合とは異なってややもすると軽視されがちだが、日常における衛生対策の怠慢が事故率を上昇させているのではあるまいか。

臨床現場における問題は、近年になっていくつもの新しい疾病の出現に加え、混合感染や日和見感染による病態が主体となるなど、ますます複雑化する様相になっていることであろう。その背景となる 1 つの出来事は、1980 年代初頭に AD（オーエスキー病）の侵入を許したことであり、今なお清浄化されずに生産障害をもたらしているほか、他の疾病を誘発するオカルト的存在とさえなっている。さらに、1990 年代初頭から PRRS（豚繁殖・呼吸障害症候群）が蔓延するようになり、単独発生に加えて、他の疾病をまき込んだ特徴的な病理像に乏しい呼吸器病を誘発していることも気がかりである。これには複数の病原体が関与しているものの、主役の病原体

を特定することはしばしば困難であり、この類の呼吸器病は一括して PRDC (豚呼吸器病コンプレックス) と呼ばれることが多い。PRDC のリスクは、個々の病原体による影響を加えて予想されるものよりはるかに大きく、米国では“18 週齢の壁”の異名で呼ばれるほどである。AD や PRRS の存在が、PRDC を含む混合感染や日和見感染の成立にどう絡んでいるかの確たる証拠は得られていないが、肥育の前期だけでなく後期になっても死亡・淘汰を生む背景となっていることは確かである。その解決策は暗中模索の段階だが、まずは技術的に清浄化が可能な AD を“ポスト豚コレラ”として位置付け、その撲滅に向けて官民一体で本気で取り組むべきではなからうか。すでに AD 清浄化を達成できた豚生産国は少なくない。

疾病対策の基本は、生産集団から常に病原体を駆逐するか、またはその種類や濃度を可能な限り減少させることにある。しかし現行の生産システムは、防疫面の配慮が十分でないところがあり、このことが疾病の多発や多様化に直接的または間接的に影響しているのではなからうか。具体的な問題個所として、素豚導入元が不特定で病原体の外部侵入を受けやすい開放型の生産集団が多いこと、豚舎利用は病原体の増殖・蓄積をおこしやすいコンテナ方式であること、高密度飼育のために生産集団の易感染化と感染機会の増加がおりやすい生産環境となっていること、などが指摘されている。こうした防疫上の問題を多く抱えながらも、その改善が十分になされないまま、飼育規模の拡大だけが先行してきた経緯がある。効率生産に目を奪われて、豚が動物であることを忘れ、単なる生産資材と見なす風潮がもたらした必然の結果といえるのではなからうか。その反省から、生産ピラミッドによる豚の垂直流通や SPF 豚への集団変換が進展しつつある一方、オールイン・オールアウト方式による豚舎利用、農場内ピッグフローや豚舎環境・飼育密度の改善など、生産システムの全般にわたる見直しの機運が高まってきている。豚生産でも“ピッグコンフォート”を考えなければならない時である。

こうした動きに呼応して、獣医師による定期診断サービスを実施する農場が増えている。だが、臨床現場ではいろいろな疾病が入り組んで発生しており、予防・診断・治療が一筋縄では立ち行かない事例が

実に多くなっている。最近、臨床経験の豊かな豚専門の獣医師の方々からしばしば聞く体験談は、定期診断サービスで訪れる農場ですら、病気の診断を行い、経過を予測して最良と思われる治療法を行っても、そのとおりの結果になるとは限らず、むしろ複雑で際限のない多くの臨床的問題を抱えるようになっていく、というものだ。この体験談からは、不確実性のつきまとう臨床現場の中で、何が本物で何が本物でないかを診断することも、またそれをどういう手立てで治療し予防するかが実にむずかしい状況となっている実態が浮かび上がる。さらに、今までの臨床経験とは違った法則で動いている事例に遭遇することもままあることで、ある農場に対しては問題解決に有効な方法であっても、他の農場に対しては見当はずれのやり方であったりする場合もあるという。豚病の病態が複雑化すればするほど、こうした悩ましい臨床的問題に遭遇する機会はさらに増えるかもしれないが、それはそれで臨床獣医師が正々堂々と背負わなければならない悩みであるわけだ。

定期診断サービスは、臨床検査に基づく予防・診断・治療にとどまらず、繁殖・肥育における生産成績の評価、飼養・衛生管理における重点事項の指摘と改善指導など多岐に及ぶが、さらに経営コンサルタント機能まで期待されるようになってきている。最近生産者との連携の下で、農場の実情に見合った飼養・衛生管理マニュアルを作成し、生産ベンチマーキングの導入を実現することにより、真実に近い臨床的判断が行える環境を構築する努力が行われている。これをシステム化することで、診断サービス・管理マニュアル・ベンチマークの実行状況を互いに監視・評価し合い、効率生産に向けた合理的な対策を行うことが可能となる。さらに、このシステムには生産者が直接参画することで、衛生意識が高まり、意向に沿った経営目標の設定や生産システムの改善が可能となる利点もある。

以上、豚生産における臨床的問題を中心に述べた。疾病がこうも多発する背景として、豚が生産資材として扱われがちな現代養豚の生産システムが関係しているようにみえるが、伝染病の流行や畜産物の汚染事故が相次いでいる中、今までの豚生産のやり方について臨床疫学的視点から再点検してみてもどうだろうか。(柏崎 守:(社)畜産技術協会参与)

談話室

台湾光復（祖国復帰）初期における動物用生物薬品の
研究開発についての回想 1

林 再 春

I. 光復（祖国復帰）前後の時期における家畜・
家禽伝染病の発生と防疫

台湾では光復前後の時期、農家が牛を飼うのは主として農耕を目的としたものであり、養豚は主にそこから副収入を得、また堆肥を得るためであった。養豚業界だけに限っても光復の前後に深刻な伝染病が発生し、抗血清、液状ウイルスワクチン、液状細菌ワクチンおよび診断液などが治療、防疫、診断のために製造された。光復初期から民国50年代（1961-1970年）までに発生した家畜伝染病は、ウイルス性のものでは、豚コレラ、豚日本脳炎、ニューカッスル病（光復前は家禽ペストと認識されていた）、鶏痘など、細菌性のものでは、豚丹毒、豚パスツレラ肺炎、豚サルモネラ症、家禽コレラ、ひな白痢などがあった。光復当初は、日本統治時代の手法を踏襲して液状ウイルスワクチン、液状細菌ワクチンや抗血清などを防疫用として製造していたが、これらでは多くの重大な伝染病を抑制することができなかった。

光復後最も被害が大きかつ最も恐れられた伝染病は、豚では豚コレラ、鳥ではニューカッスル病であった。当時養豚は農家にとって重要な副収入源であったが、豚肉が国民の摂取する主たる動物性タンパク源であったため、それまでの農村の副業という形から次第に大規模企業型の経営に変化していった。しかし、数多くの伝染病のうち最も恐ろしいとされていた豚コレラが各地で蔓延し猛威をふるうと甚大な被害が生じ、商業豚の生産はたびたび打撃を被った。その結果、農家が養豚を敬遠し、容易に経営規模を拡大しなくなり、ひいては農家の収益や農村の経済的發展に大きな悪影響を及ぼすこととなった。日本統治時代の手法に基づき、寺門式のホルマリン臓器由来豚コレラワクチンが作られたが、実際に使用してみても豚コレラを食い止めることはできず、安全性は高いが免疫効果は非常に低いということが検証された（試験の結果、免疫効果はほとんど皆無であった）。このため、安全性が高くかつ免疫力に

優れた豚コレラワクチンの研究開発と供給が急がれたのは言うまでもない。また当時養鶏は養豚に次いで農家の重要な副業であり、経済発展にともなってそれまでの農村の副業から徐々に大規模企業型の経営へと移行しつつあったが、家禽コレラやニューカッスル病が出現し、時々大流行したため、養鶏業はなかなか発展しなかった。家禽コレラは水禽類が多く感染するものであるが、家禽コレラワクチンとストレプトマイシンを併用することで何とか応急の予防や抑制を行うことができた。しかし、ニューカッスル病に対しては当時静脈注射用のワクチンが製造されてはいたものの、取り扱いが非常に面倒な上、その効果にも疑問が残っていたため、あまり使用されていなかった。そのためニューカッスル病の発生時、特に大規模な養鶏場で発生した場合には、よく破産に近い大損害となったという痛々しい話が聞かれ、免疫効果が高くかつ安全で使いやすいワクチンの研究開発が待たれていたことは、言うまでもない。

小生は、光復前後の時期の家畜・家禽の防疫効果について豚コレラ防疫を例にとり、興味深い比較検討を行ったことがある。前述のように、光復の前後にも同じように寺門式のホルマリン臓器由来豚コレラワクチンが豚コレラ防疫のために製造されていた。しかし日本統治時代には、時折豚コレラ発生が報告されてもすぐにこれを抑制でき、蔓延するには至らなかった。実は日本統治時代には豚コレラと疑わしい例が発生した場合は、規定により飼い主がすぐさま報告し、豚の移動を禁止し、感染豚を屠殺し、必要に応じて交通・出入りの制限を実施、あるいは周辺の飼育豚に対し緊急に豚コレラワクチンか豚コレラ血清を注射するなどのあらゆる措置を確実に実施することが義務付けられていた。ところが、光復後はいわゆる「自由時代」となったため、感染した家畜や家禽の移動が頻繁に行われ、加えて防疫対策も徹底されなかったため、確実に効果のあるワクチンにより伝染病を抑制することが急務となった。寺門式ホルマリン臓器由来豚コレラワクチンは実際に免疫力が不十分であったため、豚コレラが各地で流

行して死亡し、民国38年には豚コレラ発生率は8.13%に上った。防疫の効果について光復の前後の実際の状況に基づき多面的な分析を行った結果、日本統治時代にはワクチンの免疫力+警察による強制力=豚コレラの防疫効果という図式があったと考えられる。また日本統治時代の獣医学のカリキュラムには「獣医警察学」という科目があった。すなわち獣医が警察と同じ強制力を持ち、当時、感染した豚や死亡した豚はどんなに多くとも、すべて規定に基づき速やかに地中深く埋却させられ、食用に供することが禁じられた（当時は物資が欠乏していたため密かに掘り返して食べる人もいたとの話もあるが、ウイルス拡散という点からすると、当時は厳しい規制が行われ、また盗掘行為が公にされることはなかったのでウイルスの大拡散には至らなかったと考えられる）。しかし、光復後は感染または死亡した豚の封鎖規制の実情が光復前と大きく変わり、豚コレラの予防は非常に高い免疫効果のあるワクチンに依存せざるを得なくなった。言い換えれば、光復後は動物伝染病を有効に防止・抑制するためには、安全で且つ免疫力の高いウイルスワクチンや細菌ワクチンの研究開発に力を入れる必要があり、またこれと平行して病原体の進入防止対策も行わなければならないようになったのである。

当試験所は光復前後の時期は「獣疫血清製造所」と呼ばれ、主として動物用生物薬品の製造および供給と改良研究に取り組んでいた。民国51年（1962年）に名称が「家畜衛生試験所」と改められ、「製造課」と「研究課」が設けられ、製造課は従来どおり生物薬品の製造供給と改良研究を担当し、研究課は基礎研究と生物薬品の研究開発を行った。その後、薬品検定課が増設され、医薬品の安全性と免疫効果に対するロット検査と認定が強化された。そして民国77年（1988年）には動物用薬品検定分析所に格上げされ、竹南鎮へ移転して検査・認定を専門に行うようになり、家畜・家禽産業の継続的な発展に貢献した。

注：表題の「光復初期」は光復から民国50年代（1961-1970年）までの期間を指す。

II. 光復初期における動物用ウイルスワクチンおよび細菌ワクチンの研究開発と普及

ここでは小生が率いる動物用生物薬品の研究開発および研究開発中、直接関係する点について要点をかいつまんで述べる。（注：共同研究者は人数が多

く列挙できないがご容赦いただきたい。併せてここに御礼申しあげる次第である。）

1 乾燥弱毒豚コレラ生ワクチン

(1) 光復後の豚コレラワクチン研究開発の経緯

光復前後の豚コレラ発生、防疫の状況は前述の通りである。光復後、日本統治時代の手法で寺門式ホルマリン臓器由来豚コレラワクチンが製造されていたが、豚コレラの発生を防ぐことができなかったため、安全性が高く且つ免疫力に優れた豚コレラワクチンの研究開発と供給が急がれていた。まず民国38年（1949年）に李崇道博士らが鋭意研究に取り組み、豚コレラクリスタルバイオレットワクチンの製造に成功し、その後すぐに大量製造されて台湾省全域で「豚コレラ・豚丹毒防疫計画」と銘打って民国47年（1958年）まで使用された。しかし、不活性ワクチンは免疫が出来るまでに時間がかかり（約3週間必要）、またその免疫は持続期間も短く（約4-6ヶ月）、さらに豚や特に若齢豚の移動が頻繁に行われたため、当初期待された全面的な豚コレラ抑制という効果は得られなかった。

民国41年（1952年）12月李崇道博士がフィリピンより弱毒豚コレラウイルス株を導入し、小生を含む複数の研究者が博士の指導の下、農復会（中国農村復興聯合委員会）から経費援助を受けて研究に励んだ。まもなく、そのウイルス株を台湾豚に接種し観察した結果、病原性が非常に強く残っていることが判明した。ところがこれを台湾ウサギへ静脈接種したところ、発熱反応はなく、その他いかなる症状も現れず、解剖しても病理変化は見られなかった。そこでただちにこのウイルス株の弱毒化研究の開始を決定した。慎重に最速の方法を選び800世代もの台湾ウサギを使って継代培養を行い、9年にわたって実験を繰り返した結果、ついに豚への安全性および免疫性の両方に優れたLPC-China株（中国株）の開発に成功した。このウイルス株は台湾ウサギへの接種でも典型的な高熱が100%現れるもので、数々のフィールドテストから防疫効果が非常に高いものであることが証明された。当初は液状ワクチンであり「現地製造、当日使用」という方式をとっていたが、その後民国48年（1959年）に乾燥ワクチンの開発に成功してからは徐々に液状ワクチンに取って代わり、さらにその技術は無償で民間メーカーに提供され、大量に製造されるようになった。同年、台湾省内の各県・市が豚コレラ共同防止制度を設立

し、共同で豚コレラの抑制と撲滅を目指す活動を開始した。

LPC-China 株とワクチンの安全性および免疫性を確保し、ウサギ継代数を増やさないようにするために、すぐにシードロット制が採用され本試験所から民間メーカーにワクチン製造用として「乾燥弱毒豚コレラワクチンウイルス」を販売した。LPC-China 株（中国株）の開発成功そして全面的な導入により、我が国の豚コレラ発生率は民国 54 年（1965 年）には 0.02% まで急速に低下した。豚コレラは完全に抑制され、我が国の養豚業は安定的な成長を開始した。さらに我が国の豚コレラ防疫に大きな貢献をしたばかりでなく、東南アジア、中南米、中央ヨーロッパの多くの国でも広く豚コレラ予防に使用されるようになった。これまでに我が国からすでに 5ヶ国と関連研究所へ豚コレラ予防のために LPC-China 株（中国株）を提供しており、さらにその国々から他の国へも提供されている。

(2) わが国が LPC-China 株（中国株）を正式提供した国と生物薬品研究所

1. 1960 年 6 月：琉球政府 小生が直接訪問して 469 代株を提供し実地指導を行った。
2. 1966 年 6 月：ベトナム政府 小生が直接訪問して 760 代株を提供し実地指導を行った。当時現地の新聞が大々的に取り上げ、中国語新聞では「中国株」、英語新聞では「China Strain」として大きく紙面を飾った。
3. 1975 年 6 月：パラグアイ政府 陳清博士が直接訪問して 817 代株を提供し実地指導を行った。
4. 1981 年 6 月：ベネズエラ政府 E. Mogollon 博士が来台して習得し、814 代株を持ち帰った。
5. 1986 年 6 月：日本生物科学研究所から書簡にて提供要請があり、822 代株を組織培養ワクチン研究用として提供し、さらに同所より高生民営廠に乾燥弱毒豚コレラ組織培養生ワクチン製造用として提供した。
6. 1990 年 7 月：微生物化学研究所から提供要請があり、組織培養ワクチン研究用として提供し、さらに同所より台生民営廠に乾燥弱毒豚コレラ組織培養生ワクチン製造用として提供した。
7. 1990 年 9 月：エクアドル政府から国の防疫用のワクチン製造のために、823 代株の提供要請があり、その後 2003 年までに 4 度の要請があった（1 度につき乾燥ウイルス 4-10 瓶）。

(3) LPC-China 株ワクチンの豚に対する安全性（第 814 代株）

1. ワクチン接種による副作用はなし：ワクチン接種豚には、発熱、臨床反応、白血球減少症（Leucopenia）、ウイルス血症（Viremia）は見られず、また解剖しても病理変化は見られなかった。
2. ワクチンの大量接種：8 週齢 SPF 子豚に 100 ドース（1 ドースは豚 1000 頭が感染する量の単位）を接種したが、何の反応も見られなかった。
3. ウイルス排出がなく、同居個体への感染は起こらなかった：1 ヶ月齢の子豚に接種して 1 ヶ月観察したが、尿からは LPC ウイルスは検出されなかった。一緒に飼育されていた同居試験豚からは豚コレラ中和抗体は検出されず、豚コレラウイルス強毒 ALD 株の接種で豚コレラを攻撃したところ死亡した。注：第 111 代ウイルスはいずれも接種後 5-14 日目に尿からウイルスが検出された。
4. 病原性が復活しない：SPF 子豚で 20 代まで継代を行っても、病原性の復活や増強現象は見られない、すなわちいかなる症状も生じない。注：第 97 代ウイルスは、4 代まで継代を行うと病原性が復活し、第 6 代目で豚が全頭死亡した。
5. 授乳前の新生豚にワクチンを接種したが何の反応もなく、これによってもワクチンの安全性が極めて高いことが証明された。

(4) LPC-China 株ワクチンの豚に対する免疫性（第 814 代株）

1. 豚の大きさにかかわらずワクチンを 1 ドース注射すると、3-4 日目に豚コレラに対する抵抗性が生じ、7 日目までに完全な免疫力が得られ、ALD 強毒血の 1 万 MLD の攻撃に対しても反応が起らない。
2. ワクチン注射した豚は 3 日目に脾臓、リンパ腺、扁桃腺から LPC ウイルスが検出された。これは上記の注射後 3-4 日目に豚コレラに対する抵抗力が生じたことと密接な関係があるようである。
3. LPC ウイルス接種ウサギの脾臓とリンパ腺の免疫力価は非常に高く、1 kg あたり 10 万単位以上が含まれるので、製造コストを下げるができる。約 2 kg のウサギ 1 羽から 400 ドース以上を製造することができる。
4. 免疫持続期間は少なくとも 18 ヶ月あり、継続試験はまだ行われていないものの、生涯免疫になっていると考えられる。

5. 移行抗体の干渉を避けるため、授乳前の新生豚に対してワクチンを適用したところ、安全でかつ良好な免疫効果が得られた。母豚が高い免疫力を獲得しているその移行抗体が高い場合は子豚のワクチン免疫に影響が生じるため、母豚のワクチン免疫と子豚のワクチン注射時期については、実際状況を検討した上で有効な免疫注射プログラムを立てなければならない。移行抗体のLPC-China株ワクチン接種に対する干渉は、16倍以下では免疫率は100%になり、32-256倍では免疫率は約50%、500倍以上では免疫率は0%である。
6. LPC-China株ワクチンを豚コレラ汚染場所に適用したところ、約半年間で豚コレラを抑制することができた。
7. 比較試験を行ったところ、LPC-China株ワクチンの免疫効果は日本で長年使用されていたGPE株ワクチンよりも高かった。安全性についてはどちらも非常に高かった。

(5) 凍結乾燥技術の導入と初の凍結乾燥実験室の新設

1. 民国43年(1954年)10月：小生は、主に凍結乾燥技術の研修と凍結乾燥機の製造供給状況を調査し購入することを目的として日本に派遣されたが、当時はいずれもまだ研究段階であった。
注：小生は日本への派遣を通じて、日本国内には多くの新しいまたは改良された生物薬品があり、我が国の動物防疫にも必要なものであることを知る機会を得た。また幸いにも、筋肉注射用のニューカッスル病不活性ワクチン、特殊アジュバントの鶏痘生ワクチン、乾燥豚丹毒生ワクチン、動物用不活性日本脳炎ワクチン、狂犬病石炭酸不活性ワクチンの5種のワクチンと牛結核無タンパク病診断液、ひな白痢染色診断液の2種の診断液についての新しい製造方法を、小生の研究のために皆さんが惜しみなく教えてくださった。帰国後、自ら細心の注意をもって試作を行い製造に成功したので、大量生産が行われるよう無償で民間動物用生物薬品メーカーに譲渡した。前者3種のワクチンは日本生物科学研究所(略称「日生研」)の特許製品であったが、日生研所長の中村稔治博士は小生が研究対象として帰国後に大量生産を行うことを許可して下さった。ここに改めて感謝を申し上げる。
2. 民国45-46年(1956-1957年)：西ドイツ製の大型凍結乾燥機LeyboldGO4と付属機器を購入し

た。民国52年(1963年)にアメリカ製大型STOKES凍結乾燥機を1台追加購入した。

3. 民国46-47年(1957-1958年)：我が国初の凍結乾燥実験室を新設した。
4. 民国47-48年(1958-1959年)弱毒豚コレラ生ワクチンの凍結乾燥試験を行い、試験に成功し大量生産を開始した。その後、凍結乾燥技術などを習得するため民間動物用生物薬品メーカーが続々と人員を送り込んできた。
付注：豚コレラの完全抑制に成功したことで、省政府より本試験所に大きな大理石記念碑を送られた。都合で古い倉庫に放置したままになっているが、探し出して記念として豚コレラ研究センターに置くべきであろう。

(6) 乾燥弱毒豚コレラ生ワクチンの製造試験の成果

ここではワクチン製造関連試験の要点のみを列挙する。その他の試験の成果については後述の主要な研究開発レポートをご覧いただきたい。

1. 凍結乾燥アジュバント多種の水溶液で比較試験を行い、その凍結乾燥過程におけるウイルスの生存率や保存性などを測定した結果、20%の脱脂粉乳液と健康な馬血清の均等混合液が最適である。
2. 感染ウサギの脾臓とリンパ腺の最適濃度：さまざまな濃度で比較試験を行った結果、10%の組織乳剤が最適である。約2kgのウサギ1羽で約400ドースの乾燥ワクチンを製造できる。
3. ワクチン希釈液：比較試験の結果5%のブドウ糖水(pH 6.0)が最適である。
4. 乾燥ワクチンの保存性：2-4℃の冷凍庫で3年間保存したが、ウイルス力価は0.5 logしか低下しなかった(試験ワクチンに使用したアメリカ製ボトルと栓は真空保持度が優れている)。

主な研究開発レポート

1. 林再春ら：「弱毒豚コレラウイルスの培養接種の反応と免疫効果」, 台湾省農林庁獣疫血清製造所第二期研究報告書(1958)。
2. 林再春ら：「弱毒豚コレラウイルスの豚の尿中における動態」, 台湾省農林庁獣疫血清製造所第二期研究報告書(1958)。
3. 林再春ら：「弱毒豚コレラウイルスの凍結乾燥についての研究(I)」, 台湾省家畜衛生研究所研究報告No.1(1963)。
4. 林再春ら：「弱毒豚コレラウイルスの凍結乾燥

- についての研究 (II)」、台湾省家畜衛生研究所研究報告 No. 1 (1963)。
5. 林再春ら：「弱毒豚コレラワクチンの授乳子豚に対する免疫性継続試験」、台湾省畜牧獣医学会会報第一期 (1968)。
 6. 林再春ら：「本省における若年豚の豚コレラ移行抗体分布状況および移行抗体と生ウイルスワクチン接種後の免疫獲得との関係」、台湾省家畜衛生研究所研究報告 No. 6 (1969)。
 7. 林再春ら：「豚コレラ蛍光抗体法の研究」、台湾省家畜衛生研究所研究報告 No. 6 (1969)。
 8. 林再春ら：「弱毒豚コレラウイルスの試験管内 (in vitro) での検出と定量法についての研究」、台湾省家畜衛生研究所研究報告 No. 7 (1970)。
 9. 林再春ら：「豚コレラ生ワクチンウイルスの病原性復活試験」、台湾省家畜衛生試験所研究報告 No. 9 (1972)。
 10. 林再春ら：「豚コレラ生ワクチン接種豚の体内ウイルス分布・動態試験」、台湾省家畜衛生試験所研究報告 No. 9 (1972)。
 11. 林再春ら：「豚コレラ生ワクチン接種豚のウイルス排出試験」、台湾省家畜衛生試験所研究報告 No. 9 (1972)。
 12. 林再春, 李崇道：「弱毒豚コレラワクチンウイルス LPC 株の開発研究と総合報告 (英語版)」, 行政院国家科学委員会特別号 (五) (1981)。

付注：

(1) 豚コレラなど重大な伝染病の研究の必要性から、小生は民国 52 年 (1963 年) に研修と SPF 豚生産技術の導入のためにアメリカに派遣された。農復会からの経費補助を受け民国 55 年 (1966 年) に「SPF 豚生産実験センター」を設立、続いて「豚コ

レラ研究センター」が設立され、李崇道博士が自筆揮毫の題字を寄贈した。これらの施設は、特に重大な豚の伝染病の研究とワクチンの開発に大きく寄与したことをここに付記しておく。

(2) 本試験所の SPF 豚生産実験センターは長年にわたり LPC-China (中国株) のさまざまな重要研究のためにプライマリー SPF 豚とセカンダリー SPF 豚を順調に生産してきた。当センターの SPF 豚生産研究に関する主なレポートを参考のために以下に列記する。

- 1) 林再春ら：「SPF (Specific Pathogen Free) 豚生産の研究-第 I 報 子宮切除法, 隔離, 初乳未摂取による SPF 豚育成試験」、台湾省家畜衛生試験所研究報告 No. 5 (1968)。
- 2) 林再春ら：「SPF 豚生産の研究-第 II 報 飼料の配合と SPF 子豚飼育の比較試験」、台湾省家畜衛生試験所研究報告 No. 5 (1968)。
- 3) 楊火松, 林再春ら：「SPF (Specific Pathogen Free) 豚の微生物の検出」、台湾省家畜衛生試験所研究報告 No. 7 (1970)。
- 4) 陳清, 林再春ら：「セカンダリー SPF 豚 (Secondary SPF Pigs) の繁殖と育成」、台湾省家畜衛生試験所研究報告 No. 7 (1970)。
- 5) 林栄培, 林再春ら：「SPF 豚の微生物の研究-第 I 報セカンダリー SPF 豚の胃腸内の微生物検査」、台湾省家畜衛生試験所研究報告 No. 9 (1972)。

林再春

前台湾省家畜衛生試験所製造課長, 研究課長, 行政院農業委員会家畜衛生科長

(2005. 1. 15 寄稿)



—— テーマは「生命の連鎖」——
 生命の「共生・調和」を理念とし、生命体の豊かな明日と、研究の永続性を願う気持ちを心よいリズムに整え、視覚化したものです。カラーは生命の源、水を表す「青」としています。

日生研たより 昭和 30 年 9 月 1 日創刊(隔月 1 回発行)
 (通巻 537 号) 平成 18 年 2 月 25 日印刷 平成 18 年 3 月 1 日発行(第 52 巻第 2 号)
 発行所 財団法人 日本生物科学研究所
 〒198-0024 東京都青梅市新町 9 丁目 2221 番地の 1
 TEL 0428(33)1056(企画・学術部) FAX 0428(31)6166
 発行人 井土俊郎
 編集室 委員/山元 哲(委員長), 黒田 丹
 事務/企画・学術部
 表紙題字は中村稔治博士
 印刷所 株式会社 精興社
 (無断転載を禁ず)