

## 資料

## 豚コクシジウム病に対するトルトラズリルの発症防止効果と1日の増体量に対する影響

島田隆男<sup>1)</sup>、新井佐知子<sup>1)2)</sup>、海老沼久江<sup>1)3)</sup>、西田由美<sup>4)</sup>、小田憲司<sup>4)</sup>、平山紀夫<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>千葉県農業共済連北部家畜診療所 <sup>2)</sup>現所属：麻布大学獣医学部内科学第一研究室

<sup>3)</sup>現所属：千葉県農業共済連西部家畜診療所 <sup>4)</sup>財団法人畜産生物科学安全研究所

Shimada, T., Arai, S., Ebinuma, H., Nishida, Y., Oda, K. and Hirayama, N. (2011). The metaphylaxtic efficacy of toltrazuril against coccidiosis and daily weight gain in suckling piglets under field conditions.

*Proc. Jpn. Pig Vet. Soc.*, 57, 16-21.

キーワード：コクシジウム、下痢、*Isospora suis*、哺乳豚、Toltrazuril

*Isospora suis* の感染による豚コクシジウム病は、哺乳期における消化器疾患の最も重要な疾病の一つである。本疾病は分娩 2 - 3 週後に好発し、非出血性の黄色または白色の軟便～水様便を呈する。感染豚は腸管粘膜の重度な損傷を招き、さらにこの損傷部位に細菌等が二次感染することによって病態は重篤化する<sup>5)9)</sup>。*I. suis* 感染の病変は空腸に限局し、絨毛上皮細胞の壊死および剥離に起因する絨毛の萎縮を示す。発症豚では繊維素壊死性腸炎を呈し、回復豚においても腸絨毛の顕著な萎縮の影響によって発育の停滞を招来する<sup>6,10,11)</sup>。発症時には治療目的でサルファ剤が便宜的に豚に効能外使用されてきた。しかし、空回腸の絨毛の顕著な萎縮および陰窩上皮細胞の過形成が起きた状態では、サルファ剤を投薬しても発育停滞を阻止出来ず<sup>11)</sup>、十分な治療効果は得られない。このため、豚コクシジウム病の多発農場では抗コクシジウム剤の予防的投与による感染の防御が有効と考えられる<sup>7)</sup>。

諸外国ではコクシジウム病による哺乳豚の事故率は高くないものの、経済的損失をもたらす重要な病気として捉えられている<sup>1,2,4)</sup>。しかるに我が国では本疾病は秋田県<sup>3)</sup> および岩手県<sup>11)</sup> の発症例が報告されているのみで一般的な認識度は低いと言わざるを得ない。このことから、トルトラズリルのコクシジウム病に対する発症防止効果と1日の増体量に与える影響を日本国内で検討した。

## 材料および方法

試験期間：2004年10～12月

試験薬剤：トルトラズリルを5%含有する経口製剤

(豚用バイコックス、バイエル薬品KK、東京)

試験動物：試験前の疫学調査によって、*I. suis* の重度浸潤が確認された千葉県の一貫生産A農場（7頭）、B農場（4頭）計11頭の母豚から生まれた0～3日齢の哺乳豚108頭を用い、同腹単位で投薬群と無処置群に1対1の割合で無作為に割り付けた。

薬剤投与：投薬群の54頭にデイスポーザル注射筒（テルモシリンジ、テルモ株、東京）を用い、トルトラズリル20mg/kgを個体別に単回強制経口投与した。無処置群の54頭には抗コクシジウム活性を有する薬剤の投与は行なわなかった。

観察：試験期間中以下の6項目について実施した。

1) 糞便性状の観察：投薬直前から投薬3週間後まで毎日、全個体の糞便性状を観察し、便の性状を正常便：0、軟便：1、下痢便：2、水様便：3に類別し、スコアにて記録した。

糞便検査

2) 糞便の採取：投薬直前、投薬後7、14および21日に全頭より、またスコア1以上の異常便が認められた場合には直腸便を採取した。オーシストの算定法ならびに同定法は表1に示す通りである。

3) コクシジウム病の発症率：以下の2条件(a、b)のいずれかに該当する個体を発症例とし、その試験期間中の発症率を群間で比較した。a) 糞便スコアが2以上で、その後3日間 $10^5$ 以上の糞便1g中のオーシストの値(OPG)を示した場合。b) 糞便スコア1以上が3日間以上継続してみられ、スコアが1以上となった時点またはその後3日以内のOPGが $10^4$ 以上であった場合。

4) その他の下痢原性病原体の検索：試験豚に下痢便など異常便が認められた場合には以下の検査を実施した。

表1 寄生虫検査方法

- 
1. オーシストの確認：蔗糖液浮遊法による
    - ① 糞便約 1 g を 10ml ガラスチューブに入れ、0.5%Tween20 液を加えて全量約 2 ml とし、十分に攪拌した。
    - ② ガラスチューブの管口いっぱいまで蔗糖液 (比重 1.266) を満たし、液に接するようカバーガラス (18 mm×18 mm) を載せ 30 分間放置した。
    - ③ 液が付着したカバーガラスをスライドガラスに載せ、鏡検 (100 倍) した。
  
  2. オーシストの計数：プランクトン計算盤法\*による。  
 蔗糖液浮遊法によりオーシストが認められた場合、以下の方法により糞便 1g 当たりのオーシスト数を測定した。
    - ① 糞便 0.5～1g を 10 ml 容ポリエチレン製容器に量り取り、これに 0.5%Tween20 液を加えて、糞便の 10 ml 希釈液を作成し、マグネチックスターラーで 30 分以上攪拌した。
    - ② 混液 0.1ml をプランクトン計算盤上にとり、カバーガラス (24 mm×36 mm) を載せた。
    - ③ カバーガラス下のオーシスト数を計測した。
      - 1 列中のオーシストが 1～20 個未満の場合：10 列
      - 1 列中のオーシストが 20～50 個未満の場合：5 列
      - 1 列中のオーシストが 1 個未満の場合：カバーガラス下の全視野
      - 1 列中のオーシスト数が 50 個以上の場合：混液の 10 倍希液を 10 列
    - ④ OPG の計算：以下の算式により算出した。  

$$OPG = A \div B \times 72 \times 10 (1 \text{ mL} / 0.1 \text{ ml}) \times 20$$
      - A: 計測値      B: 計測した列数
  
  3. コクシジウムの同定：オーシストの形態学的観察による。\*\*。
- 

\*プランクトン計算盤には、0.5 mm 間隔で縦線が刻まれているため、カバーガラス下は 72 列の線画となる。

\*\*糞便に 10 倍量以上の 2%重クロム酸カリウム溶液を加えて、25±3℃で培養し、孢子形成オーシストの形態学的特徴から同定を行なった。

消化管内原虫の検索：蔗糖液浮遊法によってクリプトスポリジウムおよびアイメリア属原虫について検討した。細菌検索：病原性大腸菌およびサルモネラの分離を DHL 寒天培地にて試みた。ウイルスの検索：コロナウイルスを培養細胞による分離・同定を、ロタウイルスはイムノクロマトキット（ディップスチック栄研ロタ、栄研化学株、東京）を用いてそれぞれ検討した。

5) 体重測定：試験豚のうち、母豚11頭から出生した投薬群54頭および無処置群54頭の合計108頭について投薬直前、投薬後 7、14 および 21 日に体重を測定し、平均体重と 1 日あたりの増体重 (DWG) を群間で比較した。また、コクシジウム病の発症による影響を

評価するため、無処置群の発症個体39頭の発症時期による DWG の推移の比較と、無処置の発症個体39頭と投薬群の未発症個体54頭の体重と DWG を比較した。

6) 一般状態：母豚および哺乳豚の臨床症状、治療の有・無およびその使用薬剤について、試験期間中毎日観察・確認した。

**試験成績**

投薬群54頭 (A農場：36頭、B農場：18頭) および無処置群54頭 (A農場：39頭、B農場：15頭) の計108頭の哺乳豚を評価対象とした。

1) 糞便性状：異常便の発現率は、投薬群ではA農場

11頭 (30.6%)、B農場3頭 (16.7%) および無処置群ではA農場33頭 (84.6%)、B農場15頭 (100%) であった。その排泄期間は投薬群ではA農場平均 $0.9 \pm 2.0$ 日、B農場平均 $0.7 \pm 1.8$ 日および無処置群ではA農場平均 $4.3 \pm 2.8$ 日、B農場平均 $6.2 \pm 2.6$ 日であった。糞便スコアは投薬群ではA農場平均 $0.1 \pm 0.1$ およびB農場 $0.1 \pm 0.2$ であったが無処置群ではA農場平均 $0.3 \pm 0.2$ 、B農場平均 $0.5 \pm 0.3$ であった。これらすべての評価項目で群間に統計学的有意差

( $p < 0.05$ ) がみられた (表2)。

2) 糞便検査：投薬群および無処置群から得られたオーシストは全て *I. suis* であった。オーシストの排泄は投薬群A農場4頭 (11.1%)、B農場7頭 (38.9%) と無処置群A農場39頭 (100%)、B農場15頭 (100%) にみられた。OPG 値の最大値は投薬群ではA農場3週目 (1,200)、B農場3週目 (3,200) であった。無処置群ではA農場2週目 (1,166,400)、B農場1週目 (1,281,800) にみられた (表3)。

表2 異常便の発現頻度、発生日数及び糞便スコア

異常便			投薬群(n=54)	無処置群 (n=54)
A 農場	有 無	あり	11 (30.6%)	33 (84.6%)
		なし	25 (69.4%)	6 (15.4%)
	排泄日数	範囲	0~10	0~10
		平均±SD	$0.9 \pm 2.0$	$4.3 \pm 2.8$
	糞便スコア <sup>1)</sup>	範囲	0.0~0.6	0.0~1.0
		平均±SD	$0.1 \pm 0.1$	$0.3 \pm 0.2$
B 農場	有 無	あり	3(16.7%)	15 (100%)
		なし	15 (84.3%)	0 (0.0%)
	排泄日数	範囲	0~6	3~14
		平均±SD	$0.7 \pm 1.8$	$6.2 \pm 2.6$
	糞便スコア <sup>1)</sup>	範囲	0.0~0.5	0.2~1.2
		平均±SD	$0.1 \pm 0.2$	$0.5 \pm 0.3$

1) 治験期間中の平均糞便スコア (合計スコア÷観察日数)

表3 オーシストの排泄状況

オーシストの排泄			投薬群 (n=54)	無処置群 (n=54)	
A 農場 (n=75)	有 無	あり	4 (11.1%)	39 (100%)	
		なし	32 (88.9%)	0 (0.0%)	
	OPG 値 <sup>1)</sup>	1 週	範囲	0~0	0~525,600
			平均 <sup>2)</sup>	0.0	22.2
		2 週	範囲	0~0	0~1,166,400
		平均 <sup>2)</sup>	0.0	35,818	
		3 週	範囲	0~1,200	0~224,640
		平均 <sup>2)</sup>	1.0	229.1	
	B 農場 (n=33)	有 無	あり	7 (38.9%)	15 (100%)
なし			11 (61.1%)	0 (0.0%)	
OPG 値 <sup>1)</sup>		1 週	範囲	0~0	0~1,281,800
			平均 <sup>2)</sup>	0.0	111.0
		2 週	範囲	0~0	0~604,800
		平均 <sup>2)</sup>	0.0	15,425	
		3 週	範囲	0~3,200	0~1,101,600
		平均 <sup>2)</sup>	10.7	2,025	

1) 1 週, 2 週, 3 週及び最大は, それぞれ開始後 1 日~7 日, 8 日~14 日, 15 日~21 日及び治験の全期間の最大値

2) 幾何平均

- 3) コクシジウム病の発症率：投薬群ではA農場およびB農場ともに試験終了時まで発症を認めなかったが、無処置群ではA農場25頭（64%）、B農場14頭（93%）が発症し、群間に統計学的有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）（表4）。
- 4) その他の下痢原性病原体の検索：検査対象とした異常便を示した豚からは、いずれの病原体も検出されなかった。
- 5) 体重測定：A農場の投薬群と無処置群の平均体重において投薬14日後および21日後で統計学的有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）が、B農場では統計学的有意差は認められなかった。DWGの比較ではA農場

で7～14日において投薬群 $230.0 \pm 64.2$ g、無処置群 $191.1 \pm 64.2$ gおよび14～21日後投薬群 $241.6 \pm 67.9$ g、無処置群 $218.8 \pm 75.4$ gで投薬群が有意（ $p < 0.05$ ）に大であった。また、コクシジウム病発症豚39頭と投薬群54頭とのDWG比較では、A農場7～14日において発症豚 $175.2 \pm 55.8$ g、投薬群 $230.0 \pm 64.2$ g、14～21日において発症豚 $200.4 \pm 71.1$ g、投薬群 $241.6 \pm 67.9$ gでそれぞれ投薬群が対照群に比して有意（ $p < 0.05$ ）に大であった（表5）。無処置の発症個体39頭の発症時期別のDWGの推移では0～7日の早期に発症した個体のDWG回復がもっとも悪く増体に大きく影響していた（図1）。

表4 コクシジウム病の発症率

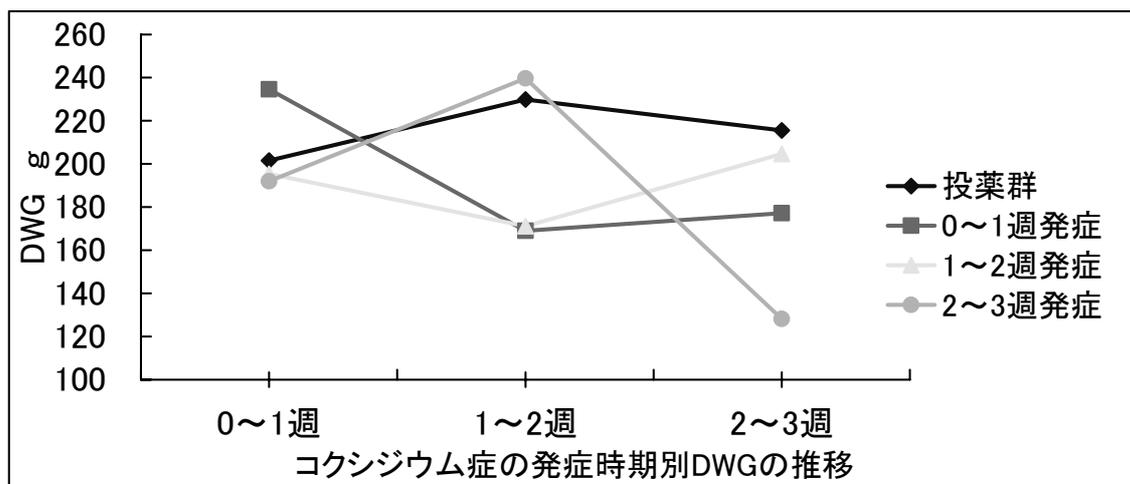
発症の有無		投薬群 (n=54)	無処置群 (n=54)
A農場 (n=75)	あり	0 (0.0%)	25 (64%)
	なし	36 (100%)	14 (36%)
B農場 (n=33)	あり	0 (0.0%)	14 (93%)
	なし	18 (100%)	1 (7%)

表5 体重測定結果

区分	体重 (平均値±SD)				DWG (平均値±SD)		
	投薬時	7日後	14日後	21日後	0～7日後	7～14日後	14～21日後
投薬群 (n=36)	1.60±0.34kg	3.13±0.62 kg	4.78±0.96 kg*	6.44±1.30 kg*	218.8±51.1g	230.0±64.2g*	241.6±67.9 g*
A農場 (n=75)							
無処置群 (n=39)	1.61±0.34 kg	3.14±0.67 kg	4.48±0.91 kg*	6.01±1.30 kg*	218.7±69.9g	191.1±64.2g*	218.8±75.4g*
コクシジウム 病発症豚 (n=25)	1.58±0.39 kg	3.08±0.77 kg	4.31±1.03 kg*	5.72±1.40 kg*	213.7±78.3g	175.2±55.8g*	200.4±71.1g*
投薬群 (n=18)	1.52±0.32 kg	2.71±0.65 kg	4.33±0.97 kg	5.48±1.33 kg	162.5±55.6g	211.6±62.7g	159.4±73.6g
B農場 (n=33)							
無処置群 (n=15)	1.52±0.40 kg	2.63±0.92 kg	4.07±1.31 kg	5.11±1.81 kg	158.8±92.1g	205.8±105.3g	149.1±99.5g
コクシジウム 病発症豚 (n=14)	1.55±0.40 kg	2.79±0.94 kg	4.20±1.24 kg	5.30±1.73 kg	177.6±83.0g	202.0±58.8g	156.7±98.6g

\*：投薬群との比較において分散分析法で統計学的有意差あり（ $p < 0.05$ ）

図1 無処置の発症個体39頭の発症時期別DWGの推移



6) 一般状態：試験期間中の一般臨床症状について、両群間で問題は認められなかった。

#### 考察

Bachらはトルトラズリルを哺乳豚に単回経口投与し、子豚の下痢の発生頻度と *I. suis* のOPGの減少、子豚下痢症の治療目的での抗生物質投与回数の減少と離乳体重が増加を報告している<sup>1)</sup>。

本試験においても投薬群の異常便の発現率、OPGおよびコクシジウム病の発症率が対照群に比してそれぞれ統計学的に有意に低かったことが確認された。このことはトルトラズリルが *I. suis* に有効であることを示唆するものと考えられた。A農場において2週目、3週目の投薬群のDWGが無処置群に比して有意に大であり、さらに投薬群と無処置群のコクシジウム病発症群との比較においても、2週目、3週目のDWGに有意差が認められた。本試験のコクシジウム病発症基準を満たさない無処置群の個体のDWGにおいても影響があったと考えられた。無処置の発症個体39頭の発症時期別DWGの推移では0~7日に発症したもので最も回復が悪く早期に感染した場合には空回腸の絨毛の回復が悪いことが推測された。これはトルトラズリルの投薬によって *I. suis* による腸管絨毛の損傷が防止され、栄養成分の吸収が改善したこと、腸管粘膜の損傷部位への細菌の2次感染のリスクが抑えられたことにより、下痢便など異常便の発現率が有意に減少したためと考えられた。

今回、投薬後21日の体重についてはA農場では群間で有意差が認められた。B農場については、有意差は認められなく母豚等の他の要因の影響が考えられた。

以上結論として、生後3日齢以内の哺乳豚に対し、トルトラズリルを20 mg/kg用量で単回経口投与することによって、*I. suis* の感染によるコクシジウム病の発症を野外条件下で投薬後約2週間防止でき、増体重の改善することが明らかとなった。

#### 謝辞

貴重なご助言を頂いた動物衛生研究所 志村亀夫先生ならびに山本家畜病院 山本輝次先生に深謝します。

本研究の一部は日本獣医師会誌(2008)61巻6号439~4428)に公表された。

#### 引用文献

- 1) Bach IU, et al. (2003) Parasitological and morphological findings in porcine isosporosis after treatment with symmetrical triazintriones. *Parasitol Res*, 91:27-33.
- 2) Emst JV, et al. (1985) Control of *Isospora suis*-induced coccidiosis on a swine farm. *Am J Vet Res*, 46:643-645.
- 3) 柿野 淳ら (1988) *Isospora suis* が認められた哺乳豚における下痢の集団発生例. *日獣会誌*, 41:478-481.
- 4) Lindsay DS, et al. (1985) Effects of experimentally induced *Isospora suis* infection on morbidity mortality and weight gains in nursing pigs. *Am J Vet Res*, 46:1511-1512.
- 5) Morin M. (1983) Neonatal diarrhea of pigs in Quebec: Infectious causes of significant out-

- breaks. Can J Comp Med, 47:11-17.
- 6) Niestrath M, et al. (2002) The role of *Isoospora suis* as a pathogen in Production in conventional piglet in Germany. J Vet Med B 49: 176-180.
  - 7) Scala A, et al. (1988) Toltrazuril and sulphona-  
mide treatment against naturally *Isoospora suis* in-  
fected suckling piglets: Is there an actual profit?:  
Vet parasitol, 163:362-365.
  - 8) 島田隆男ら (2008) 哺乳豚のkokosijium病に対  
するトリトラズリルの発病防止効果. 日獣会誌.  
61:439-442.
  - 9) 志村亀夫 (1999) kokosijium病. 柏崎守ら編豚  
病学第4版: 407-409、近代出版、東京.
  - 10) Stuart BP, et al. (1982) Coccidiosis in Swine. Can J  
comp Med, 46:317-320.
  - 11) 高橋真紀ら (2006) *Isoospora suis* に起因する哺乳  
豚のkokosijium症. 日獣会誌、59:249-253.