

## オイルアジュバントワクチン注射上の留意点

### はじめに

オイルアジュバントワクチンが国内で上市され、採卵用鶏および種鶏に使用されるようになって20年近く経過しました。オイルアジュバントワクチンは、それまで使用されていたアルミニウムゲルワクチンと比較するとより高い抗体価を誘導し、抗体の持続も著しく長くなりました。そのため、養鶏場では複数回行っていたワクチン注射の手間が低減され、大きな作業性の向上をもたらしました。しかし反面、高い抗体価と長い免疫持続は生体への刺激が大きいことを意味し、アルミゲルワクチン以上にワクチン副反応に対して注意を払う必要が出てきました。

とはいえ、疾病発生による経済的損失には変えられないものがありますので、多くの養鶏場ではワクチン注射による影響を考慮の上でご使用頂いているものと思います。

今回は、オイルワクチン注射による影響を出来るだけ小さくするために、どのような状況で問題が発生し易いのか報告事例等を紹介し、回避するための方法を考えていきたいと思います。各養鶏場においてもそれぞれ対策を講じていることと思います。その確認としてご参照いただければ幸いです。

### 注射局所の反応

オイルワクチンの用法は製剤毎に様々で、頸部中央部皮下、背側部皮下、背頸部皮下、脚部筋肉内および胸部筋肉内があります。多くの製剤では添付文書の使用上の注意で、副反応として注射部位の腫脹、硬結や一過性の食欲減退があることを記載しています。

2014年現在、弊所のオイルボックスシリーズは、オイルボックスSETiを除くすべての製剤<sup>\*</sup>で頸部中央部皮下の用法となっています。弊所のワクチンを用法通りご使用いただく場合には、胴体に近い頸部の付け根付近に注射することをお勧めします。頭部近くへ注射した場合、餌の摂取で頭を下げる際に皮下に入ったワクチン液が頭部近くへ流れるため、顔面が一過性に腫脹することがあります<sup>1)2)</sup>。

※2019年7月追記;オイルボックス5R・6R・7R及びオイルボックスSETiについては背側部皮下注射と脚部筋肉内注射の用法を取得しています。

脚部筋肉内注射を行う製剤でも、一過性の腫脹が認められる場合があります。腫脹は疼痛を伴うため注射後1-2日は座り込むことがあり、飼料摂取量に影響があります。

そのため脚部筋肉を避け、胸部筋肉内に注射される農場もあるようです。現在胸部筋肉内を用法として取得しているのは1社からの製剤のみとなります。胸部筋肉内への注射では、それ以外の部位への注射と比較してオイルアジュバント成分の生体内での残留が長くなる傾向があることにご注意ください(同じ製剤で比較した場合です)。脚部や頸部と比較して、胸部筋肉は可動性の小さい部位ですので、オイル成分がより代謝されにくいからかもしれません。胸部筋肉内に注射する場合のもう一つの問題点は、注射の際に筋肉を貫通して肝臓まで刺してしまう恐れがあることです。肝臓を刺した場合、肝臓の出血などで注射後数分~数時間で死亡することもあります。胸筋は、ささみ肉を見て頂くと分かる通り、上部の竜骨突起付近が厚く尾側部が薄くなっています。従って、上部に注射すれば、12mm長の注射針を用いても肝臓に貫通することはありません(写真1)。

脚部、胸部に限らず筋肉内に注射した場合、注射局所に肉芽腫(皮下に固く盛り上がった塊)が形成されることがあります。オイルアジュバントを主としたワクチン成分の刺激による炎症性反応の結果ですが、肉芽腫は時間とともに消退します。しかし、肉芽腫に菌が入り込むと、膿瘍を形成し、より炎症が強くなります。雑菌が針に付着していたりワクチン液に混入していた場合は、鶏から鶏へ菌が伝播します。そのような事態を避けるために、注射前のワクチン接種器は十分に洗浄、消毒を行ってください。

### 全身性の反応

注射後は一過性に食欲が減退して増体が伸びない場合があります<sup>3)</sup>。それが、産卵開始時期に影響を与えるこ

とを避けるために、多くの農場では注射前に体重を標準曲線以上に持っていくことで調整しているようです。増体の抑制は注射後1-2週目が最も大きく、4週目には回復します。表1はオイルボックスの再審査調査時に体重を測定したものです。81日齢から88日齢では非注射対照群より増体率は低かったのですが、それ以降では回復しました(有意差はありません)。

## 混合注射しなければならない場合

いずれのオイルアジュバントワクチンも、使用上の注意には他の製剤との混合を避けるよう記載しています。しかし、守りたい病原体と使用したいワクチンとの兼ね合い、および作業性から、混合せざるを得ない場合があると思います。オイルワクチンを混合した場合に生じる問題は、安全性と有効性の双方の点であります。

まず安全性の問題ですが、混合することで注射量が増えたことにより、単純に物理的な刺激の増加で腫脹や疼痛が増すことが懸念されます。もちろん増体への影響もあります。

もう一つの懸念はアミロイド症の発生の危険性です<sup>4)</sup>。アミロイド症はワクチン注射後約1か月程度で発生します。突然死した鶏を剖検すると肝臓を主とした主要臓器が退色し肥大化しています。臓器にはアミロイド蛋白が沈着しています。アミロイド蛋白とは、炎症の際に免疫細胞が作り出す蛋白質の一種であり、その量が多いと重合して線維状となり、生体内で代謝されずに臓器に沈着してしまいます。炎症性反応が強かったり、持続的な炎症があればそれだけアミロイド蛋白が多く産生され、線維化する可能性も高まるのです。

アミロイド症を発症し易いワクチンの組合せが明らかになっているわけではありません。弊所のワクチンを使用し発症した例もあれば、他社のワクチン使用で発症した例もあります。製剤自体は発症の一義的な要因ではなく、どのような組み合わせであれ、悪い条件が重なると発症します。悪い条件とは、ワクチン投与以外にも何らかの感染を受けている(=免疫反応が過多になる)、注射する前に既にアミロイド蛋白が体内に存在している(感染症の既往歴があり、その際生じたアミロイド蛋白が核となって重合反応が加速する)などが考えられます。なお、ワクチンに含まれる細菌性の抗原、伝染性コリーザ、Mg、サルモネラなどは、アミロイド症発症のリスク要因となる可能性が報告されています<sup>5)</sup>。

従って、アミロイド症の発症を避けるためにも、ワクチン注射前の鶏の健康状態を良好に保つことが重要となります。

有効性に対する問題点は、混合することによる抗体価の抑制が懸念されることです。それぞれ1ドーズ分を混合した場合でも、混合しない場合と比較すると抗体価が低下する可能性があることをご承知おきください。オイルアジュバントワクチンはそれ自体で高い抗体価と免疫持続を誘導することを前に述べましたが、抗原によっては抗体の上がりにくいものがあります。ワクチンを混合することにより、そのような抗原は更に抗体上昇に影響を受けます。なお、多種混合ワクチンでは、抗原の組合せ比率を工夫したり抗原量を調整することで、いずれの抗体も発症防御レベルを超えるよう設計しています。

また、アジュバントの異なるワクチンを混合すると、抗体価がばらつく傾向にあるようです(表2)。アジュバント成分の違いにより、均等に混合されないことが理由かもしれません。\*ただし、表2は弊所テクニカルサポート課に依頼された抗体検査の期間内での全ての該当製剤をピックアップしたもので、投与量、部位、ワクチン種類は様々です。それを踏まえてご判断ください。

## 最後に

ワクチンメーカーは、添付文書に記載された用法用量に従った使用法に対しては、その安全性および有効性を保証するデータを取得しており、それにより製造販売承認を得ています。言うまでもなく、用法通りの使用が最も安全性および有効性の高い方法ですので用法通りの使用をお願い致します。

残念ながら用法用量とは異なる方法では安全性、有効性を担保できるものではありません。オイルアジュバントワクチンの使用に関しては、製造メーカーの規格と実際に使用される養鶏場の方法との間で乖離があることも多く、今後近づけていかなければならない我々の課題と考えています。

当所では、副反応を出来るだけ低減できるよう、また野外の実情に合った多種混合ワクチンをご提供するべく、現在改良型のオイルアジュバントワクチンを開発中です。今後にご期待ください。

※なお、用法用量以外の使用については、薬事法第八十三条の四をご参照ください。



写真1 胸部筋肉内注射の場合

竜骨突起付近は肉厚で  
針が貫通する危険性は低い  
(写真は6週齢SPF鶏、12mm/22G針)



(化血研原図)

表1 オイルボックス再審査における注射後の増体率の推移(%)

群	81→88*	88→95	81→95
オイルボックス	11.1	11.0	18.9
非注射対照	17.2	7.4	20.5

\*:期間(日齢) 81日齢に注射。オイル群40羽、非注射対照群72羽の平均値  
有意差は認められなかった。

表2 3所社の多混オイルワクチンをオイルボックスSETと混合した場合のND-HI価とばらつき

	化血研	A社	B社
平均抗体価	1,144.9	710.1	726.9
バラツキ鶏群数	7/78 (9%)	4/10 (40%)	1/7 (14%)

平均抗体価は供試全羽数の平均

「バラツキ鶏群」は、「抗体価が6管以上の鶏群」とした

最低抗体価と次の値が4管以上離れている場合は外れ値として除外して評価した(おそらく注射漏れ)

## 参考資料

- 1) 紀南家畜保健衛生所 山本敦司, 吉川克郎. 採卵鶏農場におけるアジュバント肉芽腫の発生とその対策. 和歌山県家畜保健衛生・畜産技術検討会 平成24年度発表演題  
<http://www.pref.wakayama.lg.jp/prefg/070400/documents/H249-1.pdf>
- 2) 高橋幸治. 産卵鶏の深胸筋に見られたオイルアジュバントに起因する肉芽腫性炎. 動衛研研究報告. 2003, 第109号, 4-5.
- 3) 村野多可子. 鶏用Salmonella Enteritidis不活化油性アジュバントワクチンの接種部位による副反応と抗体価. 千葉畜産研報. 2003, 3, 13-15.
- 4) T. Murakami, Y. Inoshima, E. Sakamoto, H. Fukushi, H. Sakai, T. Yanai, N. Ishiguro. AA amyloidosis in vaccinated growing chickens. J. Comp. Path. 2013, 149, 291-297.
- 5) T. Murakami, N. Muhammad, Y. Inoshima, T. Yanai, M. Goryo, N. Ishiguro. Experimental induction and oral transmission of avian AA amyloidosis in vaccinated white hens. Amyloid. 2013, 20(2), 80-85.

お問い合わせ先: 明治アニマルヘルス株式会社 営業部学術課

TEL096-345-6505 FAX096-345-7879

**meiji**

明治アニマルヘルス株式会社

KM2112-3