

## マレック病の現状

### はじめに

マレック病は養鶏業界では古くから知られている重要な疾病で、届出伝染病に指定されています。アルファヘルペスウイルス亜科マルディウイルス属のマレック病ウイルス(MDV)が原因で、リンパ球に腫瘍を起こすことで発育不良や死亡率の増加をもたらす、鶏肉や鶏卵の生産性に影響を与えます。1907年にマレック博士により鶏の脚麻痺を起す疾病として初めて報告されました。

米国ではマレック病は年代の経過とともにその病原性を強めてきました<sup>1)</sup>。

マレック病ワクチンは1970年に開発されたMDV-3型の七面鳥ヘルペスウイルス(HVT)を用いたものが初めてですが、その後、ワクチン株では抑えられない強毒株が出現する度に、それに対する有効性の高いワクチン、HVTとMDV-2型の2価ワクチン、次いでMDV-1型のCVI988株を用いたワクチンが開発されてきました。2000年代に入ると卵内接種ワクチンが登場し、早期感染に対する有効性が増しました。ワクチン開発だけではなく、育種会社ではMDV抵抗性の鶏種の開発、養鶏場では衛生管理の整備(オールイン、オールアウトなど)によりウイルス感染の機会を減らすための改善を行ってきました。そのため、現在日本ではマレック病による問題は大幅に減少したのですが、それでもしばしば遭遇する疾病です。

今回は、近年のマレック病の発生動向をご紹介しますとともに、2012年7月にドイツで開催された「マレック病と鶏ヘルペスウイルス シンポジウム」で発表された最新の論文(AVIAN DISEASE, vol.57, 2013にて特集)の中から重要と思われる内容を中心に、マレック病の現状と対策の展望について述べたいと思います。

### マレック病の発生動向

1998-2011年に農林水産省「監視伝染病の発生状況」にて報告されたマレック病発生について表1に示します<sup>2)</sup>。2000年から2001年に大きく減少し、それ以降も漸減していますが、2004年からは発生件数50-60件で横ばいに

推移しています。届出伝染病の発生報告の中では、過去5年間常に上位に位置しています。

食鳥処理場におけるマレック病による解体禁止、全廃棄処分羽数についても同様の傾向があり、2001-2004年にかけて減少し、その後は横ばいで推移しています(図1)<sup>3)</sup>。病原体による食鳥処理禁止・廃棄件数では大腸菌症が突出して多いのですが、次いで多いのがマレック病です。農場と処理場でマレック病発生の推移が似た傾向を示すのは、飼育期間中の問題が処理場にも反映するという点でしょうが、いずれにおいてもこの10年間では減少しています。

ところが、成鶏の食鳥処理場での禁止/全廃棄処分羽数になると、やや推移が異なります。2001-2002年にかけて421羽から39羽に激減した後は、発生は年間100羽に満たなかったのですが、2007年に137羽となったのちは2011年まで増加しています<sup>3)</sup>。成鶏の食鳥処理羽数は少なく羽数の変動幅が大きくなってしまったため、増加傾向であるかどうか断言することはできませんが、2010年の460羽および2011年の1000羽を超える発生はそれぞれ1県だけでの羽数であり、稀なケースが2年続いています。

マレック病はこれまで若齢の鶏に多い疾病とされてきましたが、近年成鶏での発生または発生報告を、食鳥処理報告に限らずしばしば経験します<sup>4)5)</sup>。

Johnらは、世界中のWVPA会員、獣医師、養鶏家、ワクチンメーカーおよびマレック病研究者に、マレック病に関するアンケートを実施しています(送付人数100名)<sup>6)</sup>。過去10年間(2000-2010年)でマレック病の発生はどの程度増加しているか?との問いに対して、日本からの回答は75%以上増加している、でした。これは東欧、アフリカ諸国と同じ、最も高い頻度の増加です。このアンケートに回答した日本の養鶏関係者は増加しているとの意見だったということです。何らかのデータに基づいて回答したのか、主観による回答かは回答者により異なると思いますが、この調査論文に限っては、世界的にみるとアンケート回答

した国々のうち半分近い48%の国が増加していると答えています。増加の理由で最も多かったのは他の免疫抑制性病原体(特にガンボロ病)の影響ですが、その他の理由も多く挙げられています。ワクチン接種の失敗、不適切な衛生管理、混合飼育(マルチエイジ)の増加などです。

以上の報告から、近年の国内でのマレック病発生が横ばいなのか増加傾向なのか判断することは難しいのですが、少なくとも2000年以前に比較すると農場での発生報告および食鳥処理場での廃棄数ともに十分に減少しています。さらに減少させることはできるのでしょうか?次に新しい技術を用いた、MDVの感染様式の解明やワクチンの効果および診断から、その可能性について考察してみようと思います。

## MDVの感染と排出

MDVは鶏に侵入すると、まず免疫細胞(特にB細胞)に感染して一時的な炎症性反応を起こします。その後7日間程度でT細胞に感染し、そこで細胞内に潜伏してしまいます。このマレック病潜伏T細胞は全身を循環する中で、羽胞上皮細胞に接触すると、T細胞から羽胞上皮細胞に感染が伝播します。MDVは、羽胞上皮細胞でのみ感染性のあるウイルスを排出します。羽胞上皮細胞で増殖したMDVはフケとともに環境へ拡散し、新たな感染源となります。フケへの排泄は鶏の生涯を通じて続きます。Walkden-Brownらは、マレック病ワクチンを接種していないブロイラー農場のほこりに含まれるMDVの遺伝子量を継時的に調査し、日齢が進むに従ってウイルス遺伝子が増え、14日齢でほこり1mgあたり $10^{1.5-2.5}$ コピー数だったものが56日齢で $10^{4.5-5.0}$ コピー数となったことを報告しています<sup>7)</sup>。

一方、MDV潜伏感染T細胞は、何らかの刺激で腫瘍化し、典型的なマレック病を呈することとなります。マレック病ワクチンは、この腫瘍化を抑えることはできても、感染を防ぐことはできません。従って野外ウイルスはワクチン接種鶏にも感染し、ワクチンウイルスとともに羽胞上皮細胞から環境へと拡散して行きます。Islamらは、初生時にHVTワクチン投与後、5日齢にMDV-1型強毒株で攻撃し、継時的にHVTおよびMDV-1の遺伝子量を測定しました。その結果、14日齢以降は、ワクチンのHVTおよび強毒株のMDV-1ともに同程度の量が末梢血白血球から検出されました(ただし、発症したとの記載はありません。)<sup>8)</sup>。ワクチンは、発症を抑えても強毒株の感染を抑えることはできないというこれまでの定説を支持する結果です。ワクチン投与だけではその鶏群のMD発生は抑えても環境からの野外MDVを減らすことは困難であると考えられます。

## ワクチンについて

冒頭で述べた通り、米国では野外株の病原性が強まるに

従って、更に有効なワクチンを開発してきており、現在では1995年に開発されたMDV-1型CVI988株のみが超強毒株+(vv+MDV)を防御できる最も有効性が高いワクチンとされています。Johnらのアンケート調査結果では、レイヤーと種鶏では93%と94%の国でMDV-1型ワクチンが通常のワクチンとして使用されていると回答しています<sup>9)</sup>。

一方で、ワクチン使用には懸念材料もあります。ワクチンでは野外ウイルスの感染を抑えられないことが、野外ウイルスの強毒化を助長した原因と考えられているのです<sup>9)</sup>。現在日本には、米国で報告されているような超強毒株+の存在は不明ですが、野外汚染度の高い農場でのワクチン使用や、不適切な投与量での使用などで、米国のように病原性の高い野外ウイルスを発生させないよう、気をつけなければなりません。出荷後の消毒の徹底など適切な衛生管理と、1羽1羽への確実なワクチン接種とを併せて実施することが重要です。

海外では、MDワクチンの2用量投与や、2回投与も実施されている国があるようです<sup>6)</sup>。2回投与は主にアフリカ諸国で実施されており、孵化時に2回、3日間隔、7日間隔と方法は様々です。またヨーロッパでは、2用量+2回投与(卵内+孵化時)が一般的なようです。

## 遺伝子検査と臨床応用の可能性

マレック病が発生した場合の検査及び診断は比較的容易です。剖検では主要臓器や皮膚の腫瘍、末梢神経の腫大などが典型的な所見であり、組織所見で腫瘍部位に大小様々なリンパ様細胞の増殖が認められることで確定診断となります<sup>10)</sup>。

マレック病の診断では上述のように剖検および組織診断が定法であり、ウイルス検出により野外感染の程度や疾病の診断を行うことはこれまでは不可能でした。野外においてワクチン株と野外株が混在しているなかで、既存のウイルス検査手法である培養や組織診断では区別がつかなかったからです。しかし近年、分子遺伝学的手法の発展によりそれが可能となってきました<sup>8)11)</sup>。即ち、遺伝子レベルではワクチン株と野外株との区別が付き、さらに遺伝子量を測定することで、それぞれのウイルス量の定量まで可能となっています。Baigentらは、血清型の異なる3種類のワクチン投与後に強毒株で攻撃し、攻撃後の羽胞上皮細胞から強毒株の遺伝子量をqPCR(定量的PCR)で測定しています<sup>11)</sup>。その結果、MDV-1型CVI988株および2価ワクチンの接種群から回収された強毒ウイルス量はHVTワクチンと比較して低いことが確認されました。このように、今後攻撃ウイルスの排出の低減率を測定することで、ワクチンの潜在的な効果を推測することが出来るようになるかも知れません。Baigentらはまた、羽胞上皮細胞と鶏舎ほこりからのMDV量に相関のあることも示しています。この方法を用いて、定期的にワクチンおよび野外のウイルス量を測定して通常量を把握できていれば、



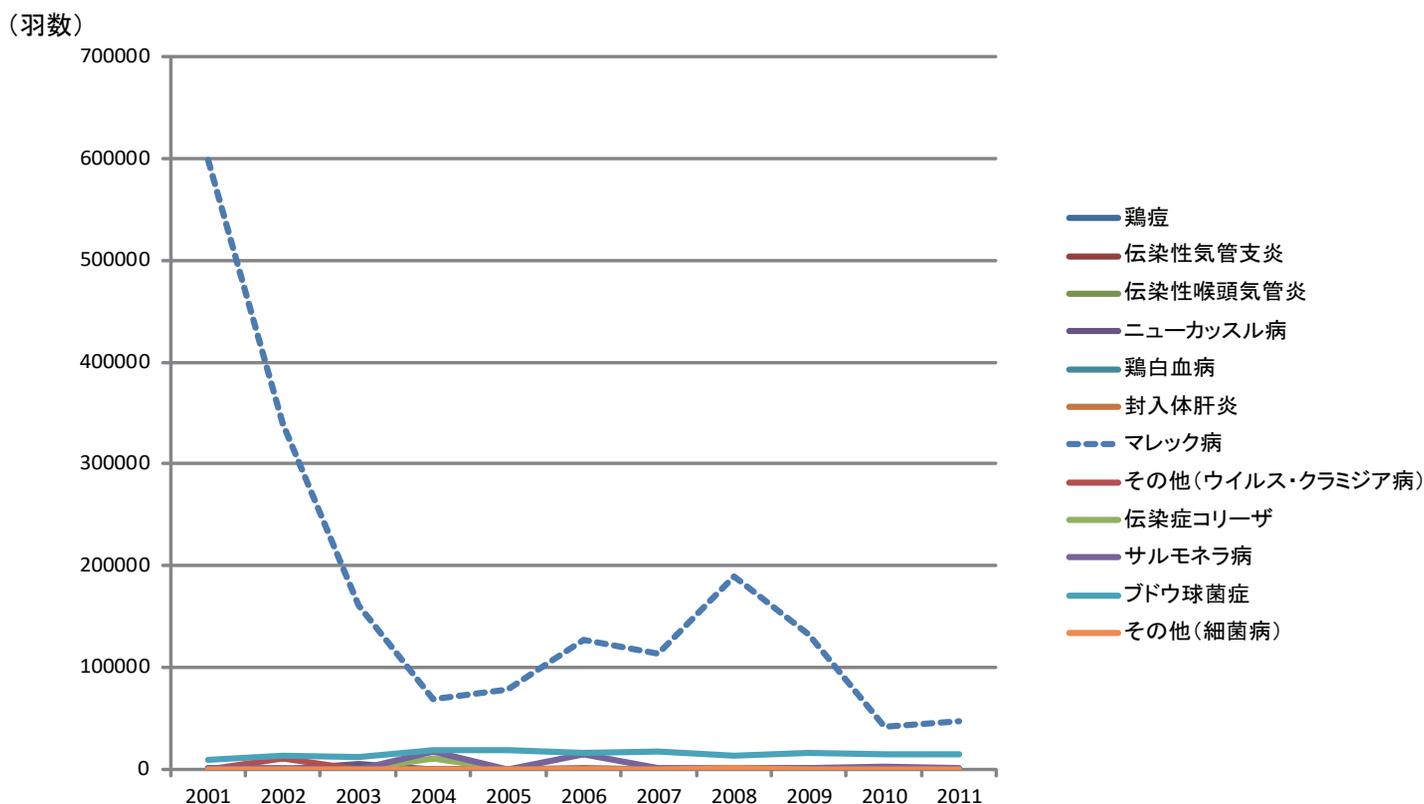


図1 食鳥処理場における感染症による禁止・一部/全部廃棄羽数の年次推移<sup>3)</sup>

## 参考資料

- 1) R. L. Witter. Increased virulence of marek' s disease virus field isolates. Avian Dis. 1997, 41, 149-163.
- 2) 「監視伝染病の発生状況」(農林水産省) ([http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/kansi\\_densen/kan-si\\_densen.html](http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/kansi_densen/kan-si_densen.html)) を加工して作成
- 3) 「食肉検査等情報還元調査」(厚生労働省) (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/113-1.html>) を加工して作成
- 4) 矢野敦史, 山本英次. ワクチン変更後にみられたマレック病 平成20年度香川県家畜保健衛生所業績発表会
- 5) 井土俊郎. マレック病の発生動向と予防対策に関する考察 鶏病研究会報. 2008, 44(3), 103-112
- 6) J. R. Dunn, I. M. Gimeno. Current status of marek' s disease in the United States and worldwide based on a questionnaire survey. Avian Dis. 2013, 57, 483-490
- 7) S. W. Walkden-Brown.et. al. Development, application, and results of routine monitoring of marek' s disease virus in broiler house dust using real-time quantitative PCR. Avian Dis. 2013, 57, 544-554
- 8) K. G. Renz. et. al. Absolute quantification using real-time polymerase chain reaction of marek' s disease virus serotype 2 in field dust samples, feather tips and spleens. J. Virol. Methods. 2006, 135, 186-191
- 9) R. L. Witter. Evolution of virulence of marek' s disease virus: Evidence for a novel pathotype. Current research on Marek' s Disease. 1996, 5, 86-91
- 10) 病性鑑定マニュアル第3版. 326-327, 農林水産省消費・安全局監修, 全国家畜衛生職員会
- 11) S. J. Baigent. et. al. Relationship between levels of very virulent MDV in poultry dust and in feather tips from vaccinated chickens. Avian Dis. 2013, 57, 440-447