

## 鶏伝染性喉頭気管炎

### はじめに

鶏伝染性喉頭気管炎 (Infectious Laryngotracheitis、以下ILT) は、鶏の上部呼吸器官にILTウイルスが感染することによって発症する急性伝染病で、届出伝染病に指定されています。特徴的な症状は開口呼吸や血痰、異常呼吸音です。日齢に関係なく感染、発症しますが、伝播は接触感染が主体とされ、空気感染は他のウイルス病より頻度が少ないため、広がりには遅いと言われています。

ILTは1976-1985年にかけて国内で大流行し、ピークの1979年には発生羽数は36万羽に達しました(家畜衛生週報)。1981年に新しい弱毒生ワクチンが開発され、広く使用されるようになると、その効果と衛生管理の向上により発生は急激に減少しました。しかし現在もお完全に制圧されたとは言えず、1990年以降も散発的に発生しています。2007-2010年の九州地方での発生や2012年の中国地方での発生が記憶に新しいところではないでしょうか(図1)<sup>1)2)3)</sup>。一旦ILTが発生すると、農場からウイルスを完全に排除するのは困難で、長い期間を要します。

今回は、なぜILTの排除が困難なのかをウイルスの特徴から解説したいと思います。またILT防御のためにはワクチンの使用が効果的なのですが、病原性復帰に関する論文が幾つか報告されており、ワクチン使用に対する懐疑的な意見もありますので、ワクチン開発の歴史とワクチンの特徴および使用上の注意を併せて説明し、ワクチンについて正しくご理解頂くための情報を提供したいと思います。

### ILTウイルスの感染と潜伏

ILTウイルスはヘルペスウイルス科アルファヘルペスウイルス亜科イルトウイルス属に属します。同じヘルペスウイルス科にはマレック病ウイルスがあります。ヘルペスウイルスは10万対個以上の長さのDNAを持つ大型のウイルスで、DNAを格納するカプシド蛋白をテグメントという蛋白が包み、その上からエンベロープが覆っています<sup>4)</sup>。エン

ベロープを有することから、各種薬剤への抵抗性は比較的弱いと言われています。熱に対する抵抗性も低く、56°C15分、あるいは38°C48時間で失活したとの報告があります<sup>5)</sup>。

ヘルペスウイルス科の大きな特徴は、潜伏感染をすることです。ILTウイルスの一次感染部位は上部呼吸器官、特に気管です。ILTウイルスを鶏に感染させると、鶏の呼吸器官からウイルスが分離されるのは1週間程度で、その後はいったん分離されなくなります<sup>6)</sup>。ところが感染後2-8週目に再び分離されたとの報告<sup>6)</sup>、免疫抑制剤を投与した場合、感染後8週目以降20週目まで間欠的に分離されたとの報告<sup>7)</sup>、ワクチン接種鶏からも7-14週目に分離されたとの報告<sup>8)</sup>があり、野外株、ワクチン株ともに感染急性期を耐過した後もウイルスが鶏体内から消失していない-潜伏している-ことが分かります。

また、ILTウイルス感染後46-61日目には三叉神経節からウイルス遺伝子が検出されたとの報告があります<sup>6)</sup>。気管支は三叉神経節から伸びた神経線維により神経支配を受けています。ヘルペスウイルス属の多くは三叉神経節や仙髄神経節に潜伏することが知られており、ILTウイルスも同様であることを示しています<sup>4)</sup>。神経節に潜伏感染しているヘルペスウイルスは宿主の神経細胞内に遺伝子だけが入り込んでおり細胞を傷つけませんので、免疫細胞の攻撃から逃れているものと思われます。それでも潜伏感染している神経細胞の周囲にはT細胞の浸潤がみられるとのことですので、T細胞の監視は受けているようです。この状態で免疫抑制剤などを投与してT細胞の活動を抑えると、ウイルスの再活性化が観察されます。ILTウイルスにおいても、産卵開始や鶏舎移動などのストレスで免疫が低下すると三叉神経節に潜伏感染していたウイルス遺伝子が粒子を作り出し、神経線維を伝って再び気管に出現するのでしょうか。

このように一度感染すると間もなく潜伏してしまい、その後何らかの要因で免疫抑制状態になったタイミングで再

度ウイルスを排出するため、農場からのILTウイルスの排除は困難なのです。そのため急性期を耐過しても、感染農場はそのロットの飼育が終了するまでは気を抜けないことになります。Neffらは、スイスの種鶏場において過去35年の間にしばしば分離される野外株が全て同じ遺伝子のRFLP(制限酵素遺伝子断片長多型)を示していたことを報告しており、潜伏したウイルスがいかに長期間存在するのを示唆するものです<sup>9)</sup>。

## ILT対策

### 衛生管理の徹底

ILTウイルスの伝播は直接接触が主体であること、感染宿主は鶏でありそれ以外の鳥類でもほぼ家禽に限定されることから、農場にウイルスを入れないバイオセキュリティ対策をとることが可能です。そのため、ILT防疫に対しては衛生管理の徹底を基本とし、原則としてワクチン接種を実施しない自治体もあります<sup>10)</sup>。

### ワクチンについて

#### 1) ワクチン使用の歴史

弱毒ILT生ワクチンは1960年代から用いられていました。しかし当時のワクチンはひなに対する病原性を残していたことから、1979年に鶏病研究会が公表した「伝染性喉頭気管炎の防疫指針」ではワクチンの使用範囲を汚染農場に限定するなど制限を設けていました<sup>11)</sup>。それが、当時のILT蔓延をコントロールできなかった理由かも知れません。

そのため国内ワクチンメーカーは更なる安全性の高いワクチンの開発を進め、1981年以降は全てのワクチンメーカーで細胞培養由来の安全性・有効性ともに効果の高い新しいワクチンに変わっています。従って、現在のILT生ワクチンは1960年代のワクチンとは異なり安全性の高いものです<sup>12)13)</sup>。ILTの予防にはワクチン接種が高い効果を発揮します。これは冒頭で述べたように1970-80年代のILT流行が新しいワクチンの使用により減少した経緯からも明らかです。

#### 2) ワクチンの病原性復帰について

しかし近年、ワクチンウイルスの病原性復帰の懸念について海外で幾つかの論文が報告されています(表1)。そこで、これらの内容を簡単にご紹介し、病原性復帰の可能性を改めて考察したいと思います。

オーストラリアの報告では、ILTウイルスの6つの遺伝子のRFLP解析の結果、野外株18株のうち1株がワクチン株と識別できず、ワクチン株由来ではないかと考察されています<sup>14)</sup>。カナダでも2004-2005年に分離された株が2つの遺伝子のRFLPでワクチン株と区別できませんでした<sup>15)</sup>。Neffらは過去35年間に西ヨーロッパで分離された104株の野外株のTK遺伝子をRFLPで解析したところ、100株がワクチン株と同じパターンを示したことを報告しています<sup>9)</sup>。

国内では九州で流行した際に分離された野外株のひとつがRFLP解析で国内ワクチン株と区別がつかなかった事例があります<sup>16)</sup>。但しこの事例では、分離株と同じRFLPのワクチンを過去に使用したことはなかったため、ワクチン株との関連は極めて低いと考えられます。

ヘルペスウイルスの遺伝子は70以上あると言われていいます。その中の数個あるいは1つの遺伝子のRFLP解析で、ワクチン株と区別がつかないことを以てワクチン株由来であると論じるにはあまりにも証拠が少なすぎます。また、ヘルペスウイルスはDNAウイルスです。DNAウイルスは複製中に遺伝子変異が起きてもそれを修復する機能(プルーフリーディング)がありますので、変異株の生じる頻度はRNAウイルスと比較してずっと低いことが分かっています。そうすると、遺伝子変異ではなく元々がワクチン株と野外株とで同じRFLPを示すものがあると考察することもできるわけです。2011年-2012年にかけて、複数のILT生ワクチンや野外株の全遺伝子が解読されました<sup>17)18)19)</sup>。今後更に解読される株が増え、それらを比較できるようになればワクチン株と野外株との関連が明らかになることでしょう。

さて視点を野外株からワクチン株そのものに移します。ILT生ワクチン株は、海外では大きく分けて2種類のもが使用されています。一つは鶏胚で継代して弱毒化したもの(CEO)、もう一つは細胞培養で継代弱毒化したもの(TCO)です。先の複数の海外論文でRFLPで野外株と区別がつかないワクチン株の殆どは(確認できないものもありますが)CEOワクチンです。またワクチン株を鶏に継代すると、CEOワクチンは継代7代目から病原性が復帰し、TCOワクチンは20代継代でも復帰しなかったとの報告があります<sup>20)</sup>。この論文の筆者らは、CEOワクチンには病原性の強いサブポピュレーションが含まれており、鶏に継代されることでその株が優勢に増えた結果病原性が増したのではないかと推測しています。従って、ワクチン株由来(?)野外株はCEOワクチン由来の可能性は考えられるかもしれません。

なお、日本国内で販売されている4種類のILT生ワクチンは全てTCO由来です。

海外では、七面鳥ヘルペスウイルス(HVT)にILTウイルス遺伝子の一部を組み込んだ遺伝子組換え生ワクチンが新しく開発、上市されており、従来型ワクチンのような病原性復帰の懸念がない安全なワクチンとして期待されています。

#### 3) ワクチンの適正使用

国内で販売されているTCOワクチンについては殊更に病原性復帰を警戒する必要はありませんが、ワクチン使用に関しては慎重になるに越したことはありません。一般論で言うと、ウイルスの変異は鶏群のなかでウイルスが感染を繰り返すようなときに起こりやすいため、ワクチン投与の際

ン使用に関しては慎重になるに越したことはありません。一般論で言うと、ウイルスの変異は鶏群のなかでウイルスが感染を繰り返すようなときに起こりやすいため、ワクチン投与の際は、鶏から鶏へワクチンが伝播することのないよう1羽1羽確実に投与しましょう。

近年の国内での発生例では、全てのケースでILTワクチンが接種されていない、あるいは高日齢での発生などでワクチン効果が不十分な状態の鶏群で発生しています。裏を返せば、ワクチン効果が十分であれば発生しなかったかも知れません。従って、予防の観点からILTワクチンを接種することには意味があると思います。なお、ILTワクチンは若齢鶏に対しては免疫の持続が悪いことが分かっています。発生のリスクが高いなどの理由で若日齢(14日齢-21日齢:製品により適用日齢は異なります)に投与する場合は10週齢前に追加投与をお願いします。

ILTウイルスは伝播が遅いため、発生後でも緊急ワクチネーションを実施すると被害を最小限に止めることができます。その際は点眼、点鼻による確実な投与を実施してください。噴霧投与を実施する例に時々遭遇しますが、確実な投与方法ではないためワクチン免疫が不十分な鶏

に感染鶏から野外株が伝播する恐れがあります。仮に発症していなくても、このような鶏がウイルスを排出し続けると、農場に長くILTウイルスが存在し続けることとなります。

## さいごに

ILTが現在も散発するという事は、何処かにILTウイルスが潜んでいることを意味します。飼養衛生管理の徹底とワクチン接種を合わせることで、より効果的なILTの予防が可能となります。

またILTが発生した場合、最も効果的な排除方法は鶏群をオールアウトすることです。オールアウトが困難なマルチエッジ形式の農場の場合、鎮静後も農場から野外ウイルスが完全に排除されるまではワクチン投与を継続し、再発による農場の汚染や再感染を防ぐこと以外に方法はありません。

今回ご紹介したILTウイルスと生ワクチンの性状を把握した上で、農場における適切なILT防除策を実施していただければ幸いです。

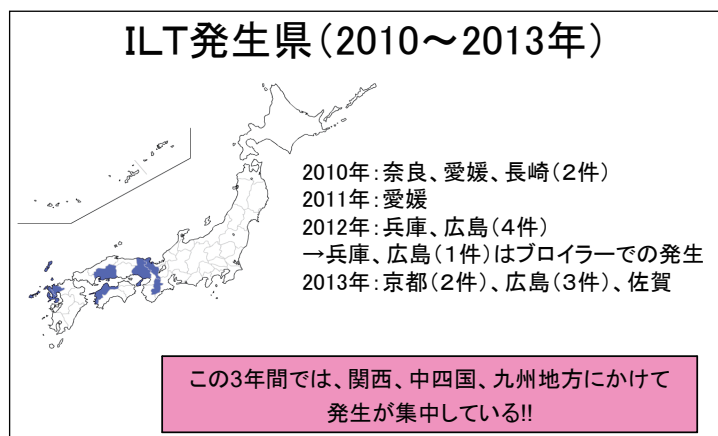


図1 2010-2013年のILT発生県

表1 ILTウイルス野外株遺伝子のRFLPによる分類とワクチン株との識別 -論文報告まとめ-

文献	遺伝子/RFLP <sup>a)</sup>	グループ数 <sup>b)</sup>	ワクチン株との識別	
			可	不可
Kirkpatrick <sup>14)</sup>	gE/Eae I , gG・TK・ORFB-TK/Mse I ・Fok I , ICP18.5・ICP4/HaeIII	5	17 <sup>c)</sup>	1 (CEO (SA2,A20株)) <sup>d)</sup>
Ojkic <sup>15)</sup>	gE/Dde I ,gE/Eae I ,ICP4/HaeIII , ICP4/HinP II ,ICP4/MSP I	4	5	6 (Laryngo-Vac)
Neff <sup>9)</sup>	TK/HaeIII	3	6	100 (CEO,TCO)
山崎 <sup>16)</sup>	TK・TK I ・ICP4/Msp I ・HaeIII ・ Hha I	3	4	1(TCO)
Han <sup>21)</sup>	全DNA/Apa I ・Kpn I ・EcoR I ・ BamHI	4	8	3 (Laryngo-Vac)

a) 増幅した遺伝子/制限酵素

b) RFLPにより分類されたグループ数

c) 株数

d) 識別できなかった対照ワクチン株

## 参考資料

- 1) 「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/kansi\\_densen.html](http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/kansi_densen/kansi_densen.html))を加工して作成
- 2) 部屋智子, 佐々木栄美子. 肉用鶏農場の伝染性喉頭気管炎 (ILT). 平成24年度 全国家畜衛生業績抄録
- 3) 瀧麻香, 中条正樹. 伝染性喉頭気管炎発生農場における防疫対応と飼養衛生管理基準の遵守指導. 平成24年度 全国家畜衛生業績抄録
- 4) 川口寧. ヘルペスウイルスの感染機構. 生化学. 2012, 第84巻, 第5号, 343-351
- 5) J. S. Guy, M. Garcia. Laryngotracheitis. Disease of Poultry. 2009, 137-152 Blackwell Publishing
- 6) R. A. Williams et al. Demonstration of sites of latency of infectious laryngotracheitis virus using the polymerase chain reaction. Journal of General Virology. 1992, 73, 2415-2420
- 7) C. S. Hughes et al. Demonstration in live chickens of the carrier state in infectious laryngotracheitis. Research in Veterinary Science. 1987, 42, 407-410
- 8) C. S. Hughes et al. Latency and reactivation of infectious laryngotracheitis vaccine virus. Ach Virol. 1991, 121, 213-218
- 9) C. Neff et al. Characterization of western European field isolates and vaccine strains of avian infectious laryngotracheitis virus by restriction fragment length polymorphism and sequence analysis. Avian Disease. 2008, 52, 278-283
- 10) 家保通信. 大分県家畜保健衛生所他. 第285号 <http://www.pref.oita.jp/uploaded/attachment/245.pdf>
- 11) 鶏病研究会. 伝染性喉頭気管炎の防疫指針. 鶏病研究会報. 1979, 15巻, 95-96
- 12) 山田進二, 上川慎一. 鶏伝染性喉頭気管炎ワクチンの特性とブロイラーに対するその応用効果. 畜産の研究. 1978, 第32巻, 41-48
- 13) 中井正久. 新たに開発したILTワクチンの性格とその応用. 鶏病研究会報. 1982, 18巻, 43-49
- 14) N. C. Kirkpatrick et al. Differentiation of infectious laryngotracheitis virus isolates by restriction fragment length polymorphic analysis of polymerase chain reaction products amplified from multiple genes. Avian Disease. 2006, 50, 28-34
- 15) D. Ojkic et al. Characterization of field isolates of infectious laryngotracheitis virus from Ontario. Avian pathol. 2006, 35, 286-292.
- 16) 山崎憲一ら. 2005-2008年に九州5県の鶏伝染性喉頭気管炎(ILT)発症鶏から分離されたILTウイルスの性状. 鶏病研究会報. 2009, 46巻, 100-106
- 17) S. W. Lee et al. Comparative analysis of the complete genome sequences of two Australian origin live attenuated vaccines of infectious laryngotracheitis virus. Vaccine. 2011, 29, 9583-9587
- 18) Y. G. Chandra et al. Genome sequence comparison of two United States live attenuated vaccines of infectious laryngotracheitis virus (ILTV). Virus Genes. 2012, 44, 470-474
- 19) S. J. Spatz et al. Comparative full genome analysis of four infectious laryngotracheitis virus (Gallid herpesvirus-1) virulent isolates from the United States. Virus Genes. 2012, 44, 273-285
- 20) J. S. Guy et al. Increased virulence of modified-live infectious laryngotracheitis vaccine virus following bird-to-bird passage. Avian Disease. 1991, 35, 348-355
- 21) M. G. Han, S. J. Kim. Comparison of virulence and restriction endonuclease cleavage patterns of infectious laryngotracheitis viruses isolated in Korea. Avian Disease. 2001, 30, 337-344