

## はじめに

犬と猫のノミ感染症は動物臨床医学における重要な診療対象であり、ノミの駆除薬として古くから多くの優れた薬剤が開発され、獣医臨床の場においてそれぞれが有効に使用されてきた<sup>1-7,10,11)</sup>。それらのノミ駆除薬のなかでも、犬や猫の皮膚に液剤を滴下することによって、その有効成分を動物の体表に分布させる様式を採用した製剤は、現在の犬および猫用のノミ駆除薬の主流になっている<sup>7)</sup>。

フィプロニル (fipronil, 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl) phenyl]-4-[(trifluoromethyl) sulfinyl]-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile) (Fig. 1) は、犬および猫のノミ駆除用製剤の有効成分として広く使用され、きわめて高い効果が認められているものである。本薬物は、ノミ駆除用の製剤として噴霧剤と滴下投与用液剤が開発されていたが、最近 (2009年5月)、その滴下投与用液剤の後発動物用医薬品が上市された<sup>7-9)</sup>。

後発動物用医薬品は、先発品と同一の有効成分を同一量で含有する同一投与経路の薬剤で、効能または効果、用法および用量も原則的に同一であり、先発品と同等の臨床効果が得られるものである<sup>9)</sup>。しかし、賦形剤の成分とその含有量は、必ずしも先発品と一致しているとは限らない。そのため、後発動物用医薬品の賦形剤の組成によっては、同等といわれる範囲内であるとしても、先発品と薬効に多少の差異が生じることが推察される。

フィプロニルの滴下投与用液剤は、一般に、動物の体表に分布する薬剤が外部寄生虫に接触することが主たる作用機序と考えられている。したがって、賦形剤の組成とそれらの各成分の含有量が異なれば、体表の皮脂成分への薬剤の溶解性が異なることになり、その結果、体表における薬剤の分布の状況に差異が生じ、効果に相違が認められる可能性がある。

本試験では、フィプロニルの既存の製剤とその後

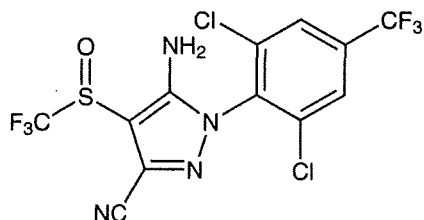


Fig. 1 Molecular structure of fipronil

発品について、犬と猫に寄生するノミに対する駆除効果を比較した。

## 材料および方法

### 1) 供試薬剤

フィプロニルの滴下投与用液剤の既存製剤であるフロントラインスポットオンドッグおよびフロントラインスポットオンキヤット (メリアル・ジャパン株式会社) とそれらの後発動物用医薬品であるマイフリーガード犬用およびマイフリーガード猫用 (フジタ製薬株式会社) を使用した。

供試薬剤はいずれも、その1 mL 中に有効成分としてフィプロニルを100 mg (10% W/V) 含有する滴下投与用の液剤である。

### 2) 供試動物

2009年6月から同年8月の期間に埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県においてノミの寄生が認められた犬62頭 (雌31頭, 雄31頭, 10週齢~15歳齢, 体重2.7~48 kg) および猫63頭 (雌33頭, 雄30頭, 12週齢~16歳齢, 体重1.9~6.3 kg) を供試した。

供試動物は、試験期間中、それぞれの飼い主のもとで1頭ずつ個別別に飼育管理を行ったが、この際、飼育場所や給与飼料等の飼育条件は、その動物に対して従来から行われていたとおりとし、とくに変更はしなかった。また、供試フィプロニル製剤の投与以外には、犬糸状虫症予防薬の投与を除いて、獣医学的な処置を施すことはなかった。

なお、試験実施に際しては動物福祉に十分な配慮を払うものとした。

### 3) 試験実施方法

供試犬および猫のそれぞれについて、試験への導入順に3頭ずつを1つの組 (replicate) とした。次いで、この3頭を犬の場合には無投薬対照群とフロントラインスポットオンドッグ投与群、マイフリーガード犬用投与群の3試験群に、また、猫の場合には無投薬対照群とフロントラインスポットオンキヤット投与群、マイフリーガード猫用投与群の3試験群に無作為に1頭ずつ割り付け、ノミの駆除試験を行った。

この試験を繰り返し、最終的に30回の反復試験を実施した。すなわち、犬と猫の各々について、無投薬対照群とフロントラインスポットオンドッグま

たはフロントラインスポットオンキャット投与群、マイフリーガード犬用またはマイフリーガード猫用投与群にそれぞれ30頭ずつの犬または猫を割り当てている。

ただし、無投薬対照群の犬または猫については、無投薬対照として供試の後、引き続いてノミの寄生が認められることを確認したうえで次の組 (replicate) に編入した。したがって、上記のように無投薬対照群と既存製剤投与群、後発動物用医薬品投与群にそれぞれ30頭ずつの犬および猫を用いているが、反復して試験に供した犬と猫があるため、実際に用いた動物の頭数は、前項に記載のとおり、犬が62頭、猫が63頭である。

駆除試験実施にあたっては、薬剤の投与に先立ち、ノミ取り櫛を用いて各供試動物に寄生していたノミの一部を採取し、光学顕微鏡下で形態学的観察を行い、種を同定した。また、併せて、ノミのおおよその寄生個体数を観察し、30個体未満、30個体以上100個体未満、100個体以上に区分した。

次いで、投薬群の動物に対して、供試薬剤の投与を行った。この際の投与量は、犬に対しては有効成分として6.7mg/kg (製剤として0.067mL/kg)、猫に対しては有効成分として10mg/kg (製剤として0.1mL/kg)とした。また、投薬方法は、供試薬剤の使用法として規定されているとおり、犬または猫の左右の肩甲骨の間の背部の被毛を分けた後に、皮膚に対して直接、薬剤を滴下した。ただし、本試験においては、犬と猫の単位体重あたりの投与量を上記のように定めたため、製剤容器 (ピペット) からの投与は行わず、薬剤をいったん試験管に注いだうえで、ポリプロピレン製チップ (GILSON DIAMOND TIP, Gilson SAS, France) を接続したプッシュボタン式液体用微量体積計 (いわゆるマイクロピペット) (PIPETMAN, Gilson SAS, France) を用いて投与するものとした。

投薬 (無投薬対照群では投薬相当日) の翌日以降は、7日間にわたって毎日、各々の試験群の各供試動物におけるノミの寄生状況を観察し、ノミ駆除効果を検討した。また、ノミの完全な駆除が確認された犬または猫の割合にもとづいてノミ駆除達成率 (%) を算出した。

その後、7日目以降は、無投薬対照群の犬と猫については、試験を終了し、必要に応じて次の試験の組 (replicate) に編入した。一方、薬剤の投与を行

った犬と猫に関しては、その後も投薬から8週間まで1週間隔でノミの寄生の有無を観察して再寄生が起りえたか確認し、再度のノミの寄生が認められた犬または猫の割合をもってノミ再寄生発生率 (%) とした。

なお、供試動物については、投薬 (無投薬対照群では投薬相当日) に先立ってノミの寄生によると考えられる異常またはその他の臨床的な異常が認められないか観察を行い、さらに投薬を行った試験群の犬と猫については投薬から3時間にわたり、全身状態に変化がないか観察するとともに、投薬3時間後と翌日に薬剤を滴下した皮膚に異常が認められないか確認した。さらに、無投薬対照群の動物も含めて、試験期間中は少なくとも1日1回、できる限り詳細に動物の一般的な臨床所見を観察し、異常症状発現の有無を検討した。

上記の試験の終了後、犬および猫の各々について、投薬後の各日におけるノミの消失例数、投薬後の各週におけるノミの再寄生の発生例数、投薬後の異常症状の発現例数に関して、フロントラインスポットオンドッグ投与群とマイフリーガード犬用投与群の間およびフロントラインスポットオンキャット投与群とマイフリーガード猫用投与群の間に有意差が認められるか否か、 $\chi^2$  検定に Yates の修正を施して検討した。

## 成 績

### 1) 犬におけるノミ駆除試験成績

#### (1) 供試犬におけるノミの寄生状況

供試犬62頭において、試験への導入時に採取したノミの種を同定した結果、イヌノミ *Ctenocephalides canis* とネコノミ *C. felis* の2種が認められた。これらの犬62頭のうち、イヌノミのみが検出されたのが17頭、ネコノミのみが検出されたのが29頭、両種のノミがともに検出されたのが16頭であった。また、犬1頭あたりのノミの寄生数は、30個体未満であることが多かったが、一部には30個体を超え、さらに100個体を超えている例もあった。

また、この62頭のうちの21頭は、無投薬対照として供試の後、さらに1~2回にわたって繰り返して試験に供したが、各回の試験の開始前に行ったノミの寄生状況の観察において、検出されたノミの種および寄生個体数に変化は認められなかった。



Table 1 Dogs used in the efficacy evaluation of FRONTLINE SPOT ON FOR DOGS and MY FREE GUARD FOR DOGS against the dog flea *Ctenocephalides canis* and the cat flea *C. felis* on dogs

Group No	Treatment	No. of dogs used		Age	Body weight (kg)	No. of dogs infested by			No. of dogs with a flea burden* of			No. of dogs with clinical symptoms (itching)**
		Female	Male			<i>C. canis</i> only	<i>C. felis</i> only	Both of <i>C. canis</i> and <i>C. felis</i>	+	++	+++	
1	Unmedicated (control)	20	10	10weeks-13years	3.6-45	7	16	7	23	7	0	1
2	Medicated with FRONTLINE SPOT ON FOR DOGS	12	18	10weeks-12years	3.4-41	7	15	8	18	7	5	1
3	Medicated with MY FREE GUARD FOR DOGS	18	12	10weeks-15years	2.7-48	9	13	8	21	8	1	2

\* + : less than 30, ++ : 30 or more and less than 100, +++ : 100 or more

\*\* Slight and intermittent

なお、ノミの寄生を受けていることに起因する可能性がある症状としては、供試犬62頭のうち4頭が軽度の痒疹を断続的に示していた。

無投薬対照群、フロントラインスポットオンドッグ投与群、マイフリーガード犬用投与群の各試験群に割り当てられた犬の概要ならびにそれらにおけるノミの寄生状況は Table 1 に要約したとおりである。

#### (2) 無投薬対照群における成績

無投薬対照群の犬30頭では、試験期間の7日間にわたり、いずれの例においても持続的なノミの寄生が確認され、ノミの寄生個体数に増加または減少傾向が認められた例はなかった (Table 2)。

なお、このうちの1頭が軽度の痒疹を断続的に示していたが、試験期間中にとくに症状に変化は認められなかった。

#### (3) フロントラインスポットオンドッグ投与群における成績

フロントラインスポットオンドッグ投与群の30頭では、投薬の翌日には29頭においてノミの完全な消失が観察されたが、1頭には少数のネコノミの残存が確認された。ノミが完全に駆除されるまでに至らなかった1頭は、投薬前にネコノミのみが検出され、ノミの寄生個体数は30以上100未満と判定されていたものである。次いで、投薬後2日目にも、この犬からごく少数のネコノミが検出されたが、3日目以降は観察期間である7日目まで、この例も含めて全例からノミが検出されることはなかった。こ

のことから、フロントラインスポットオンドッグ投与群におけるノミ駆除達成率は、投薬後1日目と2日目は97%であったが、最終的には100%と算出された (Table 2)。

また、その後、投薬8週間まで1週間隔でノミの寄生の有無を観察したが、再びノミの寄生が確認された例はなかった (Table 3)。

フロントラインスポットオンドッグ投与群では、1頭が軽度の痒疹を断続的に示していたが、ノミの駆除にともない、その症状は観察されなくなった。

なお、投薬に付随する症状としては、1頭の犬 (雑種、雄、2歳齢、体重12kg) において、薬剤を滴下した部位の皮膚に軽度の発赤が認められた。ただし、この発赤は、とくに処置を施すことなく、投薬の翌日には消失していた。このほかには、投薬に起因すると考えられる異常は、全身的な症状に限らず、投薬部位の局所にもまったく認められなかった。

#### (4) マイフリーガード犬用投与群における成績

マイフリーガード犬用投与群の30頭では、投薬の翌日に28頭においてノミの完全な消失が観察されたが、他の2頭からはごく少数のネコノミが検出された。ノミが完全に駆除されていなかった2頭のうちの1頭は、投薬前にイヌノミとネコノミの両種が検出され、ノミの寄生個体数が100以上と判定されていたものであり、他の1頭は、投薬前にネコノミのみが検出され、ノミの寄生個体数は30以上100未満と判定されていたものである。次いで、投薬後2日目には、この2頭を含め、供試した犬の全

Table 2 Efficacy of FRONTLINE SPOT ON FOR DOGS and MY FREE GUARD FOR DOGS against the dog flea *Ctenocephalides canis* and the cat flea *C. felis* on dogs

Group No.	Treatment	No. of dogs treated	Dosage (mg/kg)	No. of dogs on which fleas were detected on day								Efficacy rate(%)**	
				0*	1	2	3	4	5	6	7		
1	Unmedicated (Control)	30	-	30	30	30	30	30	30	30	30	30	0
2	Medicated with FRONTLINE SPOT ON FOR DOGS	30	6.7	30	1***	1***	0	0	0	0	0	0	100
3	Medicated with MY FREE GUARD FOR DOGS	30	6.7	30	2****	0	0	0	0	0	0	0	100

\* Before treatment

\*\* Efficacy rate(%) = (No. of dogs from which fleas were completely eliminated / No. of dogs treated) × 100

No. of dogs from which fleas were completely eliminated = No. of dogs treated - No. of dogs on which fleas were detected

\*\*\* The dog from which *C. felis* only were detected with a burden of 30-100 (30 or more and less than 100) before medication; and *C. felis* only were detected with a burden of less than 30 on days 1 and 2

\*\*\*\* One dog from which *C. canis* and *C. felis* were detected with a burden of 100 or more and the other *C. felis* only were detected with a burden of 30-100 before medication; and the both dogs from which *C. felis* only was detected with a burden of less than 30 on day 1

Table 3 Re-infestation by fleas on dogs after medicated with FRONTLINE SPOT ON FOR DOGS or MY FREE GUARD FOR DOGS

Group No.	Treatment	No. of dogs treated	No. of dogs from which fleas were completely eliminated	No. of dogs from which fleas were detected again on week								Re-infestation rate(%)*	
				1	2	3	4	5	6	7	8		
2	Medicated with FRONTLINE SPOT ON FOR DOGS	30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	Medicated with MY FREE GUARD FOR DOGS	30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

\* Re-infestation rate (%) = (No. of dogs from which fleas were detected again / No. of dogs from which fleas were completely eliminated) × 100

例でノミの完全な消失が確認され、その後、7日目までノミが検出されることはなかった。すなわち、マイフリーガード犬用投与群においては、ノミ駆除達成率は投薬後1日目には93%であったが、2日目以降は100%となった (Table 2)。

また、投薬8週後まで1週間隔で実施した観察において、再度のノミの寄生が認められた例はなかった (Table 3)。

マイフリーガード犬用投与群では、2頭が軽度の痒疹を断続的に示していたが、2頭ともにノミの駆除後にその症状は次第に認められなくなった。

なお、投薬後、1頭の犬 (マルチーズ, 雌, 4歳齢, 体重7.2kg) において、薬剤を滴下した部位の皮膚に軽度の発赤が認められたが、とくに処置を施すことなく、投薬の翌日までに消失していた。このほかには、投薬に起因すると考えられる異常は、全身的な症状に限らず、投薬部位の局所にもまったく認められなかった。

(5) 犬に寄生するノミに対する駆除効果ならびに犬に対する安全性に関するフロントラインスポットオンドッグとマイフリーガード犬用の比較成績

投薬後の各日におけるノミの消失例数、投薬後の各週におけるノミの再寄生の発生例数、投薬後の異常症状の発現例数について、フロントラインスポットオンドッグ投与群とマイフリーガード犬用投与群の間で有意差が認められるか否か、Yatesの修正を施した $\chi^2$ 検定を行って検討した結果、いずれに関しても統計学的な有意差は認められなかった。

## 2) 猫におけるノミ駆除試験成績

### (1) 供試猫におけるノミの寄生状況

供試猫63頭において、試験への導入時に採取したノミの種を同定した結果、イヌノミ *Ctenocephalides canis* とネコノミ *C. felis* の2種が認められた。これらの猫63頭のうち、イヌノミのみが検出され



Table 4 Domestic cats used in the efficacy evaluation of FRONTLINE SPOT ON FOR CATS and MY FREE GUARD FOR CATS against the dog flea *Ctenocephalides canis* and the cat flea *C. felis* on domestic cats

Group No	Treatment	No. of cats used		Age	Body weight (kg)	No. of cats infested by			No. of cats with a flea burden* of			No. of cats with clinical symptoms	
		Female	Male			<i>C. canis</i> only	<i>C. felis</i> only	Both of <i>C. canis</i> and <i>C. felis</i>	+	++	+++	itching**	alopecia***
1	Unmedicated (control)	18	12	12weeks-11years	1.9-5.7	0	27	3	22	7	1	2	0
2	Medicated with FRONTLINE SPOT ON FOR CATS	14	16	12weeks-15years	2.2-6.3	0	28	2	18	10	2	1	0
3	Medicated with MY FREE GUARD FOR CATS	17	13	12weeks-16years	1.9-5.8	0	28	2	16	9	5	2****	1****

\* + : less than 30, ++ : 30 or more and less than 100, +++ : 100 or more

\*\* Slight and intermittent

\*\*\* Slight, in the dorsal region

\*\*\*\* One cat developed both of itching and alopecia.

た例はなく、ネコノミのみが検出されたのが56頭、両種のノミがともに検出されたのが7頭であった。また、猫1頭あたりのノミの寄生数は、30個体未満であることが多かったが、一部には30個体を超え、さらに100個体を超えている例もあった。

また、この63頭のうちの15頭は、無投薬対照として供試の後、さらに1~3回にわたって繰り返して試験に供したが、各回の試験の開始前に行ったノミの寄生状況の観察において、検出されたノミの種類および寄生個体数に変化は認められなかった。

なお、ノミの寄生を受けていることに起因する可能性がある症状としては、供試猫63頭のうち5頭が軽度の痒痒を断続的に示しており、そのうちの1頭では痒痒に加えて、背部にわずかではあるが、脱毛が観察された。

無投薬対照群、フロントラインスポットオンキャット投与群、マイフリーガード猫用投与群の各試験群に割り当てられた猫の概要ならびにそれらにおけるノミの寄生状況はTable 4に要約したとおりである。

#### (2) 無投薬対照群における成績

無投薬対照群の猫30頭では、試験期間の7日間にわたり、いずれの例においても持続的なノミの寄生が確認され、ノミの寄生個体数に増加または減少傾向が認められた例はなかった (Table 5)。

なお、このうちの2頭が軽度の痒痒を断続的に示していたが、試験期間中にとくに症状に変化は認

められなかった。

#### (3) フロントラインスポットオンキャット投与群における成績

フロントラインスポットオンキャット投与群の30頭では、投薬の翌日には28頭においてノミの完全な消失が観察されたが、2頭には少数のネコノミの残存が確認された。ノミが完全に駆除されるまでに至らなかった2頭は、投薬前にネコノミのみが検出され、ノミの寄生個体数は1頭が30以上100未満、他の1頭が100以上と判定されていたものである。ただし、投薬後2日目には、この2頭を含めて全例でノミの完全な消失が認められ、それ以降は観察期間である7日目まで、ノミが検出されることはなかった。このことから、フロントラインスポットオンキャット投与群におけるノミ駆除達成率は、投薬後1日目は93%であったが、最終的には100%と算出された (Table 5)。

その後、投薬8週間まで1週間隔でノミの寄生の有無を観察したところ、投薬6週後に1頭において再びノミの寄生が確認され、ノミ再寄生発生率は3%であった。この際に検出されたのはネコノミのみであり、寄生個体数は30個体未満と判断された (Table 6)。

フロントラインスポットオンキャット投与群では、1頭が軽度の痒痒を断続的に示していたが、ノミの駆除にともない、その症状は観察されなくなった。

なお、投薬に付随して、2頭の猫 (雑種, 雄, 5

Table 5 Efficacy of FRONTLINE SPOT ON FOR CATS and MY FREE GUARD FOR CATS against the dog flea *Ctenocephalides canis* and the cat flea *C. felis* on domestic cats

Group No.	Treatment	No. of cats treated	Dosage (mg/kg)	No. of cats on which fleas were detected on day								Efficacy rate(%)**	
				0*	1	2	3	4	5	6	7		
1	Unmedicated (Control)	30	-	30	30	30	30	30	30	30	30	30	0
2	Medicated with FRONTLINE SPOT ON FOR CATS	30	10	30	2***	0	0	0	0	0	0	0	100
3	Medicated with MY FREE GUARD FOR CATS	30	19	30	1****	0	0	0	0	0	0	0	100

\* Before treatment

\*\* Efficacy rate(%) = (No. of cats from which fleas were completely eliminated / No. of cats treated) × 100

No. of cats from which fleas were completely eliminated = No. of cats treated - No. of cats on which fleas were detected

\*\*\* The 2 cats from which *C. felis* only were detected, one with a burden of 30-100 (30 or more and less than 100) and the other with a burden of 100 or more before medication; and the both cats from which *C. felis* only were detected with a burden of less than 30 on day 1

\*\*\*\* The cat from which *C. felis* only were detected with a burden of 100 or more before medication; and *C. felis* only were detected with a burden of less than 30 on day 1

Table 6 Re-infestation by fleas on domestic cats after medicated with FRONTLINE SPOT ON FOR CATS or MY FREE GUARD FOR CATS

Group No.	Treatment	No. of cats eliminated treated	No. of cats from which fleas were completely	No. of cats from which fleas were detected again on week								Re-infestation rate(%)*	
				1	2	3	4	5	6	7	8		
2	Medicated with FRONTLINE SPOT ON FOR CATS	30	30	0	0	0	0	0	0	1**	1**	1**	3
3	Medicated with MY FREE GUARD FOR CATS	30	30	0	0	0	0	0	0	0	1**	1**	3

\* Re-infestation rate (%) = (No. of cats from which fleas were detected again / No. of cats from which fleas were completely eliminated) × 100

\*\* The cats from which *C. felis* were detected with a burden of less than 30

歳齡, 体重 5.3 kg および雑種, 雌, 2 歳齡, 体重 3.8 kg) において, 薬剤を滴下した部位の皮膚に軽度の発赤が認められた。ただし, この発赤は, とくに処置を施すことなく, 投薬の翌日には消失していた。このほかには, 投薬に起因すると考えられる異常は, 全身的な症状に限らず, 投薬部位の局所にもまったく認められなかった。

#### (4) マイフリーガード猫用投与群における成績

マイフリーガード猫用投与群の 30 頭では, 投薬の翌日に 29 頭においてノミの完全な消失が観察されたが, 1 頭からはごく少数のネコノミが検出された。ノミが完全に駆除されていなかった 1 頭は, 投薬前にネコノミのみが検出され, ノミの寄生個体数が 100 以上と判定されていたものである。次いで, 投薬後 2 日目には, この 1 頭を含め, 供試した猫の全例でノミの完全な消失が確認され, その後, 7 日

目までノミが検出されることはなかった。すなわち, マイフリーガード猫用投与群においては, ノミ駆除達成率は投薬後 1 日目には 97% であったが, 2 日目以降は 100% となった (Table 5)。

その後, 投薬 8 週間後まで 1 週間隔でノミの寄生の有無を観察したところ, 投薬 7 週後に 1 頭において再びノミの寄生が確認され, ノミ再寄生発生率は 3% であった。この際に検出されたのはネコノミのみであり, 寄生個体数は 30 個体未満と判断された (Table 6)。

マイフリーガード猫用投与群では, 2 頭が軽度の痒痒を断続的に示し, そのうちの 1 頭ではさらに背部にわずかながらも脱毛が認められていたが, ノミの駆除後, 2 頭ともに痒痒症状を示さなくなり, 1 頭における脱毛も改善された。

なお, 投薬後, 1 頭の猫 (雑種, 雄, 2 歳齡, 体重 5.8 kg) において, 薬剤を滴下した部位の皮膚に



軽度の発赤が認められたが、とくに処置を施すことなく、投薬の翌日までに消失していた。このほかには、投薬に起因すると考えられる異常は、全身的な症状に限らず、投薬部位の局所にもまったく認められなかった。

#### (5) 猫に寄生するノミに対する駆除効果ならびに猫に対する安全性に関するフロントラインスポットオンキャットとマイフリーガード猫用の比較成績

投薬後の各日におけるノミの消失例数、投薬後の各週におけるノミの再寄生の発生例数、投薬後の異常症状の発現例数について、フロントラインスポットオンキャット投与群とマイフリーガード猫用投与群の間で有意差が認められるか否か、Yatesの修正を施した $\chi^2$ 検定を行って検討した結果、いずれに關しても統計学的な有意差は認められなかった。

## 考 察

既存の先発医薬品と同一の有効成分を同一量含む同一投与経路の製剤で、効能または効果、用法および用量が先発医薬品と原則的に同一であり、先発医薬品と同等の臨床効果が得られる医薬品を後発医薬品という。また、最近では、後発医薬品は、一般にジェネリック医薬品と称されることが多くなっている<sup>9)</sup>。

近年、動物用医薬品に關しても、このような後発の製剤が開発されるようになりつつあるが、動物用医薬品の場合には、後発動物用医薬品ないしはジェネリック動物用医薬品というべきであろう<sup>9)</sup>。

後発医薬品および後発動物用医薬品は、上述のように先発医薬品あるいは先発動物用医薬品と同一の有効成分を含み、その含有量も同一であるが、賦形剤については必ずしも一致しているとは限らない。賦形剤が異なると、それにとまって有効成分の動態が異なることもありうると思われる。たとえば、全身的に作用させる製剤では、有効成分の吸収や排泄が異なることがあろうし、外用の製剤では、皮膚への薬剤の親和性等が異なることがあると推察される。

したがって、後発医薬品と後発動物用医薬品は、治療学的に同等とはいえず、その範囲内においてであるかもしれないが、先発の製剤と有効性および安全性に相違が生じることが想定される。この場合、後発品の有効性や安全性が先発品を上回ることも考

えられるが、一方、先発品よりも低下している可能性もあろう。

上記の点を考慮すれば、獣医臨床の場において後発動物用医薬品を処方するにあたっては、その有効性ならびに安全性が先発品と比べて遜色がないことを十分に確認しておくべきである。本試験は、このような観点から、フィプロニルの滴下投与用液剤の後発動物用医薬品であるマイフリーガード犬用およびマイフリーガード猫用について、先発品であるフロントラインスポットオンキャットとフロントラインスポットオンキャットとの臨床上の効果ならびに安全性の比較を試みたものである。

本試験においては、先発動物用医薬品とその後発動物用医薬品との比較を目的としたため、原則として薬剤の承認事項どおりに投薬を行った。ただし、投与量に關しては、これらの薬剤の用法および用量の記載とは異なるが、犬または猫1頭に対して製剤ピペット1本を投与することはせず、単位体重あたりの投与量を規定した。各試験群に供試動物を無作為に割り付けたとはいえず、それぞれの試験群の条件をできる限り同一とするためである。この際、犬の場合には、これらの薬剤の基準投与量が体重1kgあたり6.7mg(製剤として0.067mL)と考えられる<sup>7)</sup>ため、これを本試験の投与量に設定した。一方、猫の場合には、用法・用量にもとづけば、体重にかかわらず猫用製剤1本、すなわち有効成分として50mg(製剤として0.5mL)を投与することになっているため、単位体重あたりの基準投与量の設定が不可能である<sup>7)</sup>。本試験では、一般的な大型の猫の体重を5kgと仮定し、この猫に製剤ピペット1本を投与した場合を想定して体重1kgあたりの投与量を10mg(製剤として0.1mL)とした。

その結果、犬に寄生するノミに対する駆除効果に關しては、両薬剤ともに多くの例で投薬の翌日までにノミを完全に駆除することが可能であったが、ノミの完全な消失が認められるまでに2日以上を要した例もみられた。具体的には、フロントラインスポットオンキャットでは1頭において3日、マイフリーガード犬用では2頭において2日を要している。ただし、この違いに統計学的な有意差は認められず、両薬剤のノミ駆除効果に差異はないと考えられた。

また、猫に寄生するノミに対する駆除効果についても、投薬の翌日にフロントラインスポットオンキャットでは2頭、マイフリーガード猫用では1頭に

ノミの残存が観察された。しかし、この相違も、上記の犬の場合と同様に統計学的に有意ではなく、誤差の範囲といえるであろう。

薬剤の残効性に関しては、今回の試験では投薬後にノミの実験感染を行っていないため、厳密に議論することはできない。しかし、ノミの駆除後も、その自然感染を受けていた犬と猫を以前と同様の条件下で飼育したため、再度の感染を受ける機会が多少はあったものと思われる。こうした状況において、長期間にわたってノミの再寄生が認められなかったことから、供試薬剤が残効性を示していたことが推察される。なお、この際、猫の場合に再びの寄生が発生するまでの期間に両薬剤の間で1週間の相違がみられたが、これも統計学的に有意なものではなく、2つの製剤の効果の持続性に差異があるとは考えられなかった。

加えて、ノミの寄生に起因している可能性があると考えられる症状についても、両薬剤の投与後に、全例においてそれらの症状の消失ないしは改善が観察されており、こうした副次的な効果に関しても、マイフリーガード犬用とマイフリーガード猫用は、フロントラインスポットオンドッグならびにフロントラインスポットオンキャットと同様な期待ができることが推察される。

一方、犬と猫に対する安全性に関しては、犬ではフロントラインスポットオンドッグ投与群とマイフリーガード犬用投与群で各1頭、猫ではフロントラインスポットオンキャット投与群で2頭、マイフリーガード猫用投与群で1頭において、投薬部位の皮膚に軽度の発赤が観察された。猫における発赤の発現例数に差異がみられたが、この症状の発生率にも統計学的な有意差は認められず、両薬剤の安全性に差異はないと判断される。なお、これらの症状はいずれも軽微であり、とくに処置を施すことなく、翌日までに消失している。このことから、犬および猫に対するフロントラインスポットオン製剤とマイフリーガード製剤の安全性にとくに大きな問題はないと思われた。

後発動物用医薬品は、有効成分に関しては既存の製剤と一致しても、賦形剤が異なることが多い。フィプロニルの滴下投与用の液剤についても、先発品と後発品では賦形剤の組成が異なるようであり<sup>8)</sup>、このことから、両製剤は、動物の肩甲骨間の皮膚に投与した後の全身の体表における分布に差異が生じ

ることが予期された。しかし、今回の検討の結果、仮に体表における有効成分ないしは薬剤の分布に多少の相違があるとしても、それは臨床効果に影響を及ぼすものではないといえるだろう。

以上のことから、フィプロニルを有効成分とする滴下投与用液剤の先発品であるフロントラインスポットオンドッグおよびフロントラインスポットオンキャットとその後発動物用医薬品であるマイフリーガード犬用およびマイフリーガード猫用のノミ駆除効果ならびに犬と猫に対する安全性は治療学的に同等であると結論した。

本論文の要旨は第30回動物臨床医学会年次大会（大阪）において報告した。

深瀬 徹 (2009)：犬と猫に寄生するイヌノミおよびネコノミに対するフィプロニルを有効成分とする2種の滴下投与用液剤の駆除効果—賦形剤の違いは効果に影響を及ぼすか?—。第30回動物臨床医学会年次大会プロシーディング, No. 2, 353-354.

#### 文 献

- 1) 深瀬 徹 (1989)：犬・猫に寄生するノミとその駆除薬。小動物臨床, 8 (4), 45-50.
- 2) 深瀬 徹 (1993)：犬と猫に寄生するノミ—そのよりよい駆除のために—。MVM, 2 (3), 38-45.
- 3) 深瀬 徹 (1998)：犬と猫のノミ感染症 ノミの生物学と効果的なノミの駆除 (I)。小動物臨床, 17 (3), 7-15.
- 4) 深瀬 徹 (1998)：犬と猫のノミ感染症 ノミの生物学と効果的なノミの駆除 (II)。小動物臨床, 17 (4), 24-35.
- 5) 深瀬 徹 (2004)：犬、猫およびその他の飼育小動物のノミ感染症と最近のノミ駆除薬。小動物臨床, 23, 157-170.
- 6) 深瀬 徹 (2007)：犬と猫に用いる駆虫薬—現状と今後—。獣医畜産新報, 60, 545-550.
- 7) 深瀬 徹 (2009)：犬と猫に寄生するノミの駆除薬—最近の話題—。NJK, No. 99, 9-14.
- 8) 深瀬 徹 (2009)：新規ノミ駆除薬マイフリーガード®について聞く。獣医畜産新報, 62, 1019-1024.
- 9) 深瀬 徹 (2009)：犬と猫に寄生するノミおよびマダニに対するフィプロニルの滴下投与用液剤マイフリーガード®犬用ならびにマイフリーガード®猫用の駆除効果。Small Animal Clinic (SAC), No. 158, 41-51.
- 10) 深瀬 徹, 板垣 博 (1988)：犬・猫用ノミ駆除薬。Pro-Vet, 1 (2), 38-40.
- 11) 深瀬 徹, 小池哲也, 小川 仁, 鈴木 真, 山尾信吾, 本田 洋 (2008)：猫のノミ駆除薬—私の選び方・使い方—。獣医畜産新報, 61, 296-302.



## 犬の飼い主による犬糸状虫症予防薬の適切な投与を阻害するリスク要因の抽出

Extraction of risk factors inhibiting proper administration of prophylactics  
against canine dirofilariasis

町田未来<sup>1)</sup> 町田いづみ<sup>2)</sup> 深瀬 徹<sup>3)</sup>

Mirai MACHIDA Izumi MACHIDA Tohru FUKASE

<sup>1)</sup> 順天高等学校 <sup>2)</sup> 明治薬科大学薬学部医療コミュニケーション学

<sup>3)</sup> 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎生物学部門

犬糸状虫および犬糸状虫症に関する犬の飼い主の知識と犬糸状虫症の予防を行うという行動の発意ならびに継続の間の相関性についてアンケート調査により検討した。その結果、犬糸状虫症予防薬を適切に投与している飼い主は、不適切な投与を行っていたり、あるいは投与を行っていない飼い主に比べて、知識の量が有意に多いことが確認された。このことから、犬糸状虫症予防薬の適切な投与を推進するためには、獣医師側からのインフォームド・コンセントの徹底が必要であると考えられた。

キーワード：犬糸状虫，犬糸状虫予防薬

### はじめに

犬糸状虫 *Dirofilaria immitis* は、旋尾線虫目 Spirurida, 糸状虫科 Filariidae に属する線虫で、世界的に広く分布し、日本においてもかつては犬に高率に寄生が認められていた。この寄生虫は犬に対する病害性が強く、適切な治療が行われない場合には、寄生を受けた犬は死に至ることが多い。しかし、その一方、犬糸状虫症の治療に際して成虫駆除薬を投与すると、死滅した虫体が肺動脈に栓塞することになり、それによる障害が発生し、しばしば重篤な症状を示すとともに、死亡することもまれではない。また、寄生している成虫を外科的に摘出することも可能ではあるが、頸静脈からの吊り出しは、摘出できる成虫の寄生部位が限られ、開心術による成虫による成虫の摘出は適応可能な例に限られることはいままでの間もない。

そのため、犬糸状虫症は、成虫が最終寄生部位である肺動脈や心臓に達して以降の治療は困難であり、他の疾病以上に予防が重要であると考えられる。犬糸状虫症の予防としては、中間宿主である蚊の吸血を受けないことが第一であるが、これは確実にできることではない。そこで、犬が蚊の吸血を受けることは避けられないこととし、感染した後の犬糸状虫が成虫に発育するまでの期間に、幼虫の段階でこれを殺滅するための薬剤が開発されてきた。これがいわゆる犬糸状虫症予防薬である<sup>1)</sup>。

しかし、現在においてもなお、予防薬の投与を受けていない犬は存在し、それらには犬糸状

虫成虫の寄生が認められることがある。また、予防薬の投与を受けているにもかかわらず、その投薬方法が不適切であった場合には、犬糸状虫の成虫の寄生を受けた例が知られている<sup>2)</sup>。

犬の飼い主が犬糸状虫症予防の行動を起こすためには、まず、犬糸状虫および犬糸状虫症に関する十分な知識を得ることが必要不可欠である。犬糸状虫と犬糸状虫症に関する知識が欠如していると、犬糸状虫症を予防するという行動には至らず、あるいは予防を開始、すなわち、犬糸状虫症予防薬の投与を開始したとしても、それを適切に継続しないことが予期される。

このように、犬糸状虫および犬糸状虫症に関する知識と犬糸状虫症の予防を行うという行動の発意ならびに継続には、何らかの相関性が存在すると推測される。そこで今回、犬糸状虫と犬糸状虫症に関する飼い主の知識量と犬糸状虫症予防の状況に関するアンケートを実施し、この仮説の検証を試みた。

## アンケート対象および方法

### 1) アンケート対象

本アンケート調査は、埼玉県蕨市内の公園およびその周辺において、犬を連れて散歩をしている犬の飼い主を対象に実施し、100名からの回答の回収を目標に継続した。結果として、102名に調査を依頼した時点で目標数の100名からの同意が得られたため、回収率は98%となった。

### 2) アンケート実施方法

調査期間は平成21年5月10日から5月24日までで、そのうちの主に土曜日と日曜日の朝および夕に実施した。なお、対象者には、調査内容を口頭あるいは紙面にて説明し、同意が得られた場合にアンケート用紙への記入を依頼した。アンケートは無記名とし、個人情報管理への注意を払った。

### 3) アンケートの内容

アンケートの内容は以下のようにした。

#### ① 回答者の背景要因

性別、年齢、犬以外の飼育動物の有無とその種類、現在飼育している犬の品種、現在飼育している犬の頭数、過去に飼育した犬の頭数、現在飼育している犬の飼育形態について調査した。

#### ② 犬糸状虫および犬糸状虫症に関する知識

本調査では、犬糸状虫および犬糸状虫症に関する基本的知識10項目を犬糸状虫および犬糸状虫症の知識として調査した。具体的には、以下の10の設問である。

- (1) 犬糸状虫（フィラリア）とは何だと思えますか？——ウイルス、細菌、真菌（カビ）、寄生虫
- (2) 犬糸状虫（フィラリア）は何から感染すると思えますか？——ダニ、蚊、ノミ、だ液、空気

- (3) 犬糸状虫（フィラリア）に感染する可能性があるのは？——犬のみ，犬と猫のみ，ほとんどすべての哺乳類（人を除く），ほとんどすべての哺乳類と人
- (4) 犬に感染した犬糸状虫（フィラリア）は最終的に主にどの臓器に寄生すると思いますか？——肝臓，すい臓，腎臓，心臓，ひ臓
- (5) 適切な予防を行っていない場合，日本で犬が犬糸状虫（フィラリア）症に罹患する割合は？——すべての犬，1/2 頭，1/3 頭，1/30 頭，1/100 頭，1/150 頭，1/300 頭
- (6) 犬糸状虫（フィラリア）症は薬物を用いた予防によってどのくらい防げると思いますか？——100%，80%，60%，40%，20%
- (7) 犬糸状虫（フィラリア）症の予防が必要な期間は生後どのくらいだと思いますか？——生後1年間，生後5年間，生後10年間，生涯にわたって
- (8) 犬糸状虫（フィラリア）症の予防が必要なのは？——主に屋外で飼う犬，主に屋内で飼う犬，屋外犬と屋内犬の両方
- (9) 関東地方では犬糸状虫（フィラリア）症の予防は何月から開始すべきだと思いますか？——（自由記入）
- (10) 関東地方では犬糸状虫（フィラリア）症の予防は何月まで行う必要があると思いますか？——（自由記入）

### ③ 犬糸状虫症予防の実施状況

「毎年予防薬を与えていた」，「ときに予防薬を与えない年があった」，「与えたことがない」の3件で調査した。

### ④ 予防に関する意識

犬糸状虫症と狂犬病の予防の必要性について，「必要である」，「あまり必要性を感じない」，「必要性を感じない」の3件で調査した。

### ⑤ 狂犬病およびその他の疾病の予防の実施状況

狂犬病およびその他の疾病の実施状況について調査した。

## 成 績

### 1) 犬糸状虫症予防の実施状況

犬糸状虫症予防の実施状況について，「毎年予防薬を与えていた」，「ときに予防薬を与えない年があった」，「与えたことがない」への回答結果は，犬糸状虫症予防「毎年実施群」N=79，「ときどき実施群」N=12，「実施しない群」N=9であった。

### 2) 犬糸状虫症予防の実施状況とアンケート回答者の背景要因との比較

犬糸状虫症の予防は毎年実施しなければ確実な予防とはならないため，ここでは，犬糸状虫症予防「毎年実施群」と「ときどき実施・実施しない群」の2群に分けて，犬糸状虫症予防の

実施状況と背景要因（性別，年齢の平均，過去の飼育犬数の平均，現在の飼育犬数の平均，犬以外の飼育動物の有無，飼育犬種）について両群間で $\chi^2$ 検定を行ったが，いずれの背景要因においても両群間に統計学的な有意差はみられなかった。

### 3) 犬糸状虫症予防の実施状況と犬糸状虫および犬糸状虫症に関する知識との関係

基本的知識1項目の正答を1点，全正答した場合を10点として，回答者の平均点を求めたところ，全対象者の平均は6.0点（標準偏差：2.1点，最小値0点—最大値9点）であった。

犬糸状虫症の実施状況と犬糸状虫および犬糸状虫症の知識との関係を検討するために，犬糸状虫症予防「毎年実施群」と「ときどき実施・実施しない群」の2群における知識の平均点の差をt検定により検討したところ，毎年実施群の平均点は，「ときどき実施・実施しない群」の平均点より有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。

また，犬糸状虫症予防「毎年実施群」と「ときどき実施・実施しない群」の間の犬糸状虫症に関する知識の各項目における正答率の差を検討するために，項目ごとに両群間で $\chi^2$ 検定を行った。その結果，両群の正答率に有意差のあった項目は，犬糸状虫の最終寄生部位，感染の割合，予防が必要な飼育環境，予防が可能な割合，予防開始月，予防終了月の6項目であった。

### 4) 犬糸状虫症予防の実施状況と予防に対する意識

犬糸状虫症予防の実行と予防に対する意識との関係をみるために，犬糸状虫症予防「毎年実施群」と「ときどき実施・実施しない群」の2群間で，犬糸状虫症と狂犬病の予防の「必要」意識を検討した結果，犬糸状虫症予防を「必要」と回答した「毎年実施群」は97%，「ときどき実施・実施しない群」は57%で，両群間に有意差があった（ $p < 0.01$ ）。一方，狂犬病予防に関しては，「必要」と回答した犬糸状虫症予防「毎年実施群」は82%，「ときどき実施・実施しない群」は76%で，両群間に統計学的な有意差はなかった。

### 5) 犬糸状虫症予防の実施状況と他の疾病の予防の実施状況

犬糸状虫症予防「毎年実施群」と「ときどき実施・実施しない群」の2群間で，他の疾病の予防の実施状況をみるために，狂犬病およびその他の疾病の予防の実施状況を比較した。その結果，狂犬病予防の実施率では，犬糸状虫症予防「毎年実施群」が82%であったのに対して，「ときどき実施・実施しない群」は29%で，「毎年実施群」で有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。また，その他の疾病の予防を行っていたのは全体の37%で，そのすべてが混合ワクチンの接種であった。犬糸状虫症予防「毎年実施群」における他の予防の実施率は45%で，「ときどき実施・実施しない群」は1%であった。

## 考 察

本アンケート調査の結果から，犬糸状虫症予防薬を適切に実施するためには，飼い主が犬糸

状虫および犬糸状虫症に関する正確な知識を十分に有する必要があると考えられる。

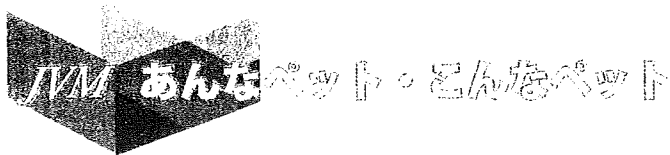
動物病院においては、犬糸状虫症予防薬を処方する際に、その投与方法等を説明しているはずであるが、その指示が必ずしも守られていないのが実情である。これは、1つには、獣医師による説明が十分に理解されていないためと考えられる。

犬の飼い主が犬糸状虫症やその予防に関する確実な知識を習得するためには、獣医療者側の効果的なインフォームド・コンセントと飼い主側のコンプライアンスとアドヒアランスの向上が課題となる。しかし、飼い主のコンプライアンスやアドヒアランスを向上させることも獣医療者の責務と考えるならば、まずは獣医療者側から努力すべきであろう。

医療情報は飼い主に確実に伝わらなければ治療効果には結びつかない。しかし、専門家以外の者が専門的な情報について、どれがどの程度重要であるかを理解することは容易ではない。仮に、飼い主が説明された内容を難しい（難しいだろう）と認識した場合には、すべて獣医療者任せとなる傾向は否めない。こうした状況で、飼い主のコンプライアンスやアドヒアランスを向上させることはできない。それゆえに、情報提供への工夫が重要になる。たとえば、情報提供をする場面で、とくに重要な項目をくり返し伝えたり、「重要である」ことを伝えた後に説明したり、また、飼い主との良好な関係性が保たれている場合には、理解度を確認したりすることも可能であろう。いずれの方法であっても、獣医療者側が「確実に予防する」ことを十分に意識し、インフォームド・コンセントを行うことが必要である。

## 文 献

- 1) 深瀬 徹 (2007) : 犬と猫に用いる駆虫薬 —現状と今後— . 獣医畜産新報, 60, 545-550 (2007)
- 2) 深瀬 徹 : 犬糸状虫症予防薬の不適切な投与を受けた犬に認められた犬糸状虫成虫の寄生. 動物臨床医学, 16, 103-107 (2007)



## コタケネズミ

深瀬 徹

### ■ 名 称

学名：*Cannomys badius*

和名：コタケネズミ

英名：bay bamboo rat, lesser bamboo rat

### ■ 分類学

齧歯目 Rodentia, ネズミ亜目 Myomorpha, ネズミ科 Muridae, タケネズミ亜科 Rhizomyinae, コタケネズミ属 *Cannomys* に属する。1 属 1 種である。

タケネズミ亜科には、コタケネズミを含め、3 属 6 種が知られている (表 1)。なお、タケネズミ類は、ネズミ科から分け、タケネズミ科 Rhizomyidae として独立させることもあるが、近年はネズミ科の亜科 (subfamily) としていることが多いようである。

### ■ 形 態

成体は、頭胴長 15 ~ 27 cm, 尾長 6 ~ 8 cm, 体重 500 ~ 800 g ほどになる。

土壌中での生活に適応した形態と考えられるが、ずんぐりとした体型をしており、四肢は短く、爪はよく発達している。また、頸部の骨格筋がよく発達し、これにともなって頬骨弓の幅が広く、頭蓋骨が角張った形状になっている。耳と眼は小さい。

さらに、上顎と下顎の切歯が突出し、とくに上顎の切歯

の突出は著しく、これが一見した場合の外貌上の最大の特徴である。

被毛は、頭部と胴部には密生しているが、尾にはほとんど認められない。

被毛の色は、赤褐色ないし茶褐色を呈するものもあれば、灰色を呈するものもあり、個体により様々である。また、頭頂部や下顎から胸にかけての部分に白色の被毛が存在することもある。

### ■ 生 態

ネパールからバングラディシュ、ミャンマー、タイ、ラオス、ベトナムにかけての地域に分布している。



写真 1 コタケネズミ

Tohru FUKASE: 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎生物学部門 (〒 204-8588 東京都清瀬市野塩 2-522-1)



もう 2 月号になりました。歳をとると毎年が早く過ぎていくように感じられます。10 歳の子どもの 1 年はそれまでの人生の 1/10 ですが、50 歳の人 1 年は人生の 1/50 に相当するため、1 年の長さを短く感じると思います。でも、本当にそういう理由なのでしょうか。なんとなく納得できない感じがしています。

今月は、少し変わった風貌のコタケネズミをご紹介します。齧歯類を輸入するには、現在、感染症法にもとづいて大きな制約があり、コタケネズミを輸入することは実際には不可能であろうと思われます。しかし、まれにですが、日本国内での繁殖個体としてペットショップで販売されているのを見かけます。飼育下で繁殖できるのであれば、私も挑戦してみたいと思っています。

表1 ネズミ科 Muridae, タケネズミ亜科 Rhizomyinae の動物	
属 (genus)	種 (species)
タケネズミ属 <i>Rhizomys</i>	タケネズミ <i>R. sinensis</i>
	シラガタケネズミ <i>R. pruinosus</i>
	オオタケネズミ <i>R. sumatrensis</i>
コタケネズミ属 <i>Cannomys</i>	コタケネズミ <i>C. badius</i>
アフリカタケネズミ属 <i>Tachyoryctes</i>	エチオピアオオタケネズミ <i>T. macrocephalus</i>
	アフリカタケネズミ <i>T. splendens</i>

主に森林に生息するが、民家の庭や畑（とくに茶畑）に営巣することもある。

土壤中に大きなトンネルを作り、巣としている。土壌を掘るには、強靱な切歯と爪を使用する。

日周期活動は夜行性である。しかし、少なくとも飼育下においては、朝と夕方に活発に活動することが多い。コタケネズミはこうした時間帯は地上に現れ、採食を行う。また、餌を巣に持ち帰ることもある。

食性は植食性で、植物の枝や芽、根などを摂取している。とくにタケを好むためにタケネズミ (bamboo rat) の名称があるといわれるが、実際には餌としている植物の種類は多様である。

妊娠期間はおよそ 40 日、1 回の産子数は 1 ~ 2 個体であることが多い。コドモは数か月間にわたって母親のもとで暮らす。

寿命は 3 年以上に及ぶ。

### ■ 飼 育

切歯が突出し、いかにもすぐに咬みつきの外観であるが、性格が温和な個体が多く、ふつうに接する限り、咬むことはほとんどない。この点に関しては、比較的飼育しやすい動物である。

コタケネズミを飼育するには、できる限り大きな容器を使用する。一辺の長さが 50 ~ 60 cm 以上の水槽またはブ

ラスチックケースなどを用いるのがよいだろう。

飼育容器には、理想的には土を入れ、コタケネズミが営巣できるようにする。しかし、現実には、土壌を用いて飼育を行うのは、その交換などが煩雑である。そのため、通常は木製や紙製の床敷（実験動物の飼育用に販売されている）を厚く敷いていることが多い。しかし、この方法は、コタケネズミの飼育法として推奨できるものではない。

なお、1 つの飼育容器には、原則として 1 個体のみを収容する。ただし繁殖を試みる場合、一辺の長さが 1 m 以上の大きさの容器に土壌を用いて飼育するのであれば、雌雄の個体を収容してもよいかもしれない。

飼育下のコタケネズミに適した飼料は不明である。したがって、ある特定の種類の飼料のみを給与せず、様々な植物を与えるのがよく、通常は多種の野菜や果物を与えるべきであろう。

飲水は、小鳥の飼育に用いる“小判”といわれる容器などに入れ、不断に摂取できるようにしておく。

飼育温度は、20 ~ 23℃ほどが適当であろうと思われる。

### ■ 臨 床

コタケネズミの疾病については、ほとんど知られていない。

診療に際しては、齧歯目、とくにネズミ亜目の動物に対する一般的な方法によって対応する。



## Spontaneous Yersiniosis Due to *Yersinia pseudotuberculosis* Serotype 7 in a Squirrel Monkey

Shin-ichi NAKAMURA<sup>1)</sup>, Hideki HAYASHIDANI<sup>2)</sup>, Taketoshi IWATA<sup>2)</sup>, Mariko TAKADA<sup>3)</sup> and Yumi UNE<sup>1)\*</sup>

<sup>1)</sup>Laboratory of Veterinary Pathology, Azabu University, 1-17-71 Fuchinobe, Sagamihara, Kanagawa 229-8501 and

<sup>2)</sup>Institute of Symbiotic Science and Technology, Tokyo University of Agriculture and Technology, 3-5-8 Saiwai-cho, Fuchu, Tokyo 183-8509 and <sup>3)</sup>Uminonakamichi Seaside Park Administration, 18-25 Oaza Saitozaki, Higashi-ku, Fukuoka 811-0321, Japan

(Received 25 May 2009/Accepted 7 August 2009)

**ABSTRACT.** A captive male Bolivian squirrel monkey (*Saimiri boliviensis*) of less than 1 year of age died following diarrhea and debilitation on the day of death. At necropsy, necrotizing enteritis accompanied with enlarged Peyer's patches, solitary lymphatic follicles and mesenteric lymph nodes, and multiple yellowish-white nodules in the spleen and liver were found. Histopathologically, these lesions were necrotizing inflammation containing Gram-negative bacilli. *Yersinia pseudotuberculosis* serotype 7 was isolated from the spleen and liver. The *virF* gene, which is an essential virulent plasmid (pYV) in pathogenic *Y. pseudotuberculosis* isolates, and the *ypmA* gene, which is a superantigenic toxin, were detected in the isolates. This is the first report of a fatal case of *Yersinia pseudotuberculosis* 7 infection in the world.

**KEY WORDS:** pathogenic *Yersinia*, squirrel monkey, *Yersinia pseudotuberculosis* 7 infection.

*J. Vet. Med. Sci.* 71(12): 1657-1659, 2009

Yersiniosis refers to infections caused by either *Yersinia enterocolitica* or *Yersinia pseudotuberculosis*, which appear as enteritis and sometimes as septicemia in humans and animals [12]. *Y. pseudotuberculosis* is detected in many animal species including wild animals, livestock, and companion animals. Many cases of yersiniosis have been reported in Japan, especially in nonhuman primates with high sensitivity to *Y. pseudotuberculosis* in zoos [8, 10, 19]. This trend is also seen overseas [2, 11, 15, 17]. *Y. pseudotuberculosis* is a Gram-negative bacillus and it has been classified into serotypes O:1 to O:15 based on O-antigen, and 7 pathogenic serotypes, i.e., 1 to 6 and 10. Other serotypes including 7 are derived from the environment, and are known to be non-pathogenic [7, 14]. Most of the strains from Europe belong to serotypes 1a and 3 [18]. In contrast, *Y. pseudotuberculosis* strains belonging to three serotypes (4b, 5a, and 5b) have been isolated from human patients in Japan, and 5 serotypes (1b, 2b, 3, 4b, and 6) have been influenced by animals [3, 5, 16, 18]. The pathogenicity of *Y. pseudotuberculosis* is associated with several virulence factors. Pathogenic strains of *Y. pseudotuberculosis* have a 70-kb virulence plasmid (pYV). Additionally, a high-pathogenicity island (HPI), *Y. pseudotuberculosis*-derived mitogen (YPM), which is a superantigenic toxin, and invasins, which allows efficient entry into mammalian cells, are known to play important roles in causing severe systemic infection [9].

In this study, we report the first instance ever of a fatal case of *Yersinia pseudotuberculosis* 7 infection.

In June 2003, a captive male Bolivian squirrel monkey (*Saimiri boliviensis*) of less than 1 year of age was found moribund and soon died. The monkey had diarrhea

(mucous and bloody stool) on the day of death, and its weight was 380 g. It was the only such case to occur, and was subjected to necropsy. For histopathological examination, specimens of various tissues and organs were fixed in neutral buffered 10% formalin and embedded in paraffin wax. Sections (approximately 3  $\mu$ m) were cut and stained with hematoxylin-eosin (HE) and Gram stain (Brown-Hopps method). Immunohistochemical examination was done using a commercial rabbit anti-*Y. pseudotuberculosis* 1-6 sera (Denka-Seiken, Co., Tokyo, Japan) and an indirect method. Bacteriological examination of the spleen and liver was also done.

At necropsy, there were bloody ascites, swelling of Peyer's patches, mesenteric lymph nodes, and enlargement of the spleen and liver with multi-focal yellowish-white nodules. Pseudomembranous enterocolitis was associated with the Peyer's patches and solitary lymphatic nodules and mucosa of the small intestine, and these were sometimes accompanied by hemorrhages. No other irregularities were seen in the lung, kidney, or heart.

Histopathologically, nodules seen in the liver and spleen were foci of necrosis accompanied by infiltration of neutrophils and macrophages containing Gram-negative bacilli (Figs. 1, 2, and 3). Lesions in both the small and large intestine were characterized by small and large foci of necrosis with ulceration and erosion of the mucosa, mainly Peyer's patches and solitary lymphatic nodules (Fig. 4). Occasionally the lesions extended to the submucosa. There was also desquamation of the mucosal epithelium and congestion, haemorrhage and accumulations of nuclear debris and numerous bacterial colonies in the lesions. Severe neutrophil infiltration was apparent. The mesenteric lymph nodes were markedly expanded by the influx of edema fluid and by large numbers of neutrophils and macrophages mixed with bacterial colonies. Necrotic foci with neutrophils and

\* CORRESPONDENCE TO: UNE, Y., Laboratory of Veterinary Pathology, School of Veterinary Medicine, Azabu University, 1-17-71 Fuchinobe Sagamihara, Kanagawa 229-8501, Japan.  
e-mail: une@azabu-u.ac.jp



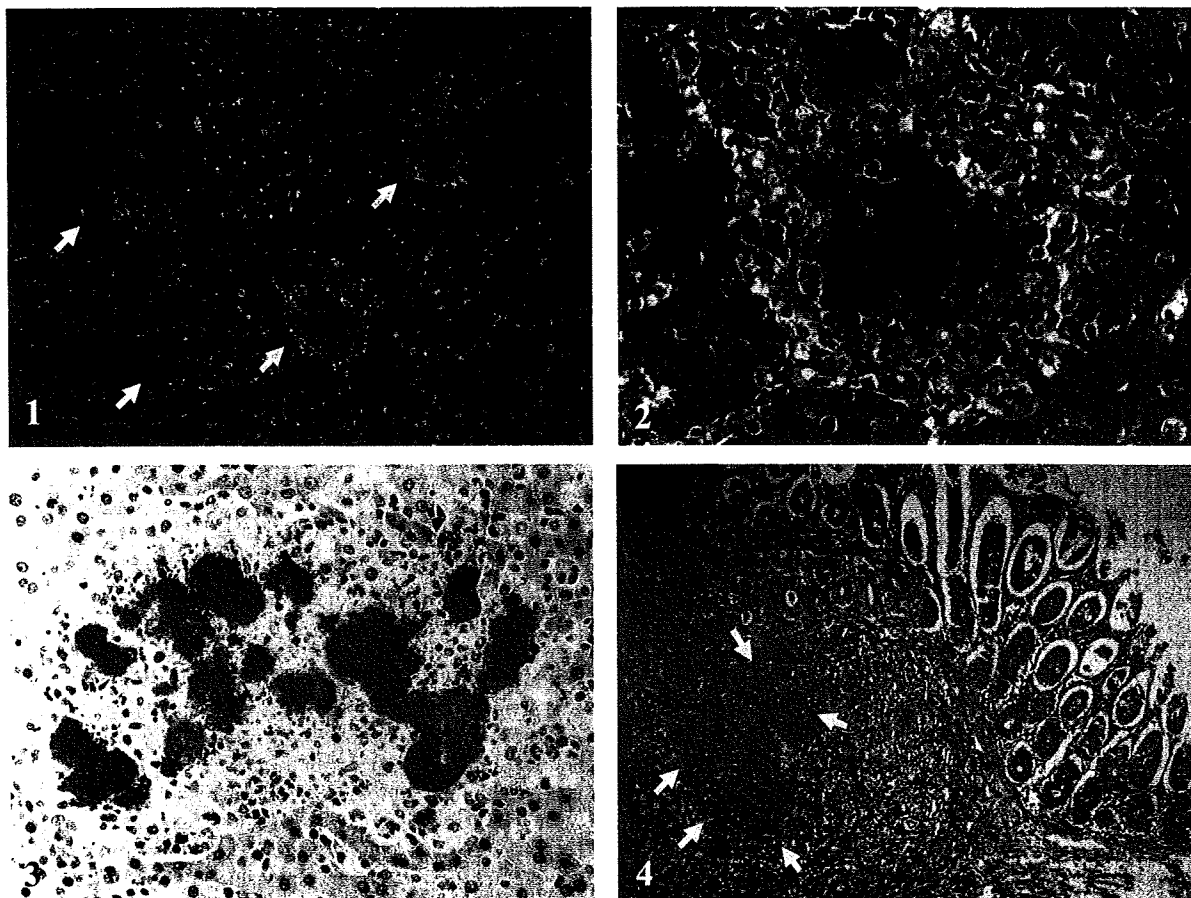


Fig. 1. Liver. Multi-focal necrosis accompanied by infiltration of neutrophils and macrophages included numerous bacterial colonies (arrows). Hematoxylin and Eosin (HE).  $\times 100$

Fig. 2. Higher magnification of necrotizing foci in the liver. HE.  $\times 400$

Fig. 3. Liver. Bacterial masses in the multi-focal necrosis were Gram-negative bacilli. Gram stain.  $\times 200$

Fig. 4. Peyer's patch. A lymphoid follicle of Peyer's patch replaced by numerous bacterial colonies and inflammatory cells (arrows). HE.  $\times 100$

lymphocytes were seen in the kidneys, but there were no bacterial colonies. Other findings included swelling and vacuolar degeneration of hepatocytes, myocardial degeneration, and pulmonary edema. Bacterial colonies seen in lesions were immunohistochemically negative to slightly positive for anti-*Y. pseudotuberculosis* 1–6 sera.

Only *Y. pseudotuberculosis* 7 was isolated from the spleen and liver. Microbiological features of isolates were described in a previous report [9]. Briefly, serotyping of isolates was performed by slide agglutination with rabbit immune sera and polymerase chain reaction (PCR) as described by Bogdanovich *et al.* (2003) [1]. The presence of the virulence genes *virF*, *inv*, *ypm* (*ypmA*, *ypmB*, and *ypmC*) and *irp2* were confirmed by PCR. The *virF* and *irp2* genes were used as markers for the presence of pYV and HPI, respectively. An isolated strain had *virF*, *inv* and *ypmA*, but not *ypmB*, *ypmC*, or *irp2*.

This animal had localized necrotizing enteritis in the lymphoid organs and enlarged spleen and liver accompanied with multi-focal necrosis with intralesional Gram-negative bacilli. These lesions were typical of those seen in other squirrel monkeys infected with *Y. pseudotuberculosis*. A diagnosis of yersiniosis was confirmed by isolation of *Y. pseudotuberculosis* in pure culture and PCR from the spleen and liver. On the basis of these findings, this case was diagnosed as yersiniosis due to *Yersinia pseudotuberculosis* serotype 7, and we concluded that the monkey died of sepsis caused by *Yersinia pseudotuberculosis* serotype 7.

To our knowledge, this is the first reported fatal case due to *Y. pseudotuberculosis* serotype 7 infection. This serotype has been isolated from healthy dogs, moles, and wild mice, but did not have pathogenic plasmids, and it was thought to be a non-pathogenic strain [4, 6, 13]. The PCR analysis demonstrated that this strain also had pYV and *ypmA* genes.

The pathological findings of this case were not different from those of other serotypes. Also, this case did not show immunological deterioration or ateliosis. These results suggest that the strain serotype 7 isolated in the present study has the same degree of pathogenicity as other pathogenic serotypes.

In Japan, *Y. pseudotuberculosis* has been isolated from human patients and from various animals including wild animals, livestock, and companion animals, and various serotypes have been isolated. Because there have been no reports about *Y. pseudotuberculosis* serotype 7 isolated from human patients and animals, additional pathological and epidemiological studies are necessary, and we should pay attention to the possibility of fatal infection in humans and other animals by serotype 7.

**ACKNOWLEDGMENT.** We are grateful to professor K. Shirota of the Azabu university for his advices.

#### REFERENCES

1. Bogdanovich, T., Carniel, E., Fukushima, H. and Skurnik, M. 2003. Use of O-antigen gene cluster-specific PCRs for the identification and O-genotyping of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis*. *J. Clin. Microbiol.* **41**: 5103–5112.
2. Buhles, W. C. Jr., Vanderlip, J. E., Russell, S. W. and Alexander, N. L. 1981. *Yersinia pseudotuberculosis* infection: study of an epizootic in squirrel monkeys. *J. Clin. Microbiol.* **13**: 519–525.
3. Fukushima, H. 2000. *Yersinia pseudotuberculosis*. pp. 321–335. In: Food and Water-Borne Infection and Food Poisoning (Sakazaki, R. ed.), Chuohoki, Tokyo (in Japanese).
4. Fukushima, H., Gomyoda, M. and Kaneko, S. 1990. Mice and moles inhabiting mountainous areas of Shimane Peninsula as sources of infection with *Yersinia pseudotuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* **28**: 2448–2455.
5. Fukushima, H., Maruyama, T., Kaneko, K. and Inoue, M. 1989. Yersiniosis and the ecology of *Yersinia*. *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.* **42**: 829–840 (in Japanese).
6. Fukushima, H., Matsuda, Y., Seki, R., Tsubokura, M., Takeda, N., Shubin, F. N., Paik, I. K. and Zheng, X. B. 2001. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *J. Clin. Microbiol.* **39**: 3541–3547.
7. Hayashidani, H. 2005. *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *Modern Media.* **51**: 211–216.
8. Hirai, K. 1974. *Yersinia pseudotuberculosis* infection occurred spontaneously in a group of Patas monkeys (*Erythrocebus patas*). *Jpn. J. Vet. Sci.* **36**: 351–355.
9. Iwata, T., Une, Y., Okatani, A. T., Kato, Y., Nakadai, A., Lee, K., Watanabe, M., Taniguchi, T., Elhelaly, A. E., Hirota, Y. and Hayashidani, H. 2008. Virulence characteristics of *Yersinia pseudotuberculosis* isolated from breeding monkeys in Japan. *Vet. Microbiol.* **129**: 404–409.
10. Kageyama, T., Ogasawara, A., Fukuhara, R., Narita, Y., Miwa, N., Kamanaka, Y., Abe, M., Kumazaki, K., Maeda, N., Suzuki, J., Gotoh, S., Matsubayashi, K., Hashimoto, C., Kato, A. and Matsubayashi, N. 2002. *Yersinia pseudotuberculosis* infection in breeding monkeys: detection and analysis of strain diversity by PCR. *J. Med. Primatol.* **31**: 129–135.
11. MacArthur, J. A. and Wood, M. 1983. Yersiniosis in a breeding unit of *Macaca fascicularis* (cynomolgus monkeys). *Lab. Anim.* **17**: 151–155.
12. Mair, N. S. 1973. Yersiniosis in wildlife and its public health implications. *J. Wildl. Dis.* **9**: 64–71.
13. Maruyama, T. 1982. Yersiniosis as a zoonosis. *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.* **35**: 2–8 (in Japanese).
14. Nagano, T. and Tsubokura, M. 1996. Serogroups of *Yersinia pseudotuberculosis* and related some problems. *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.* **49**: 509–515 (in Japanese).
15. Rosenberg, D. P., Lerche, N. W. and Henrickson, R. V. 1980. *Yersinia pseudotuberculosis* in a group of *Macaca fascicularis*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **177**: 818–819.
16. Sasaki, A., Shimada, A., Awakura, T., Umemura, T., Nagano, T., Sanekata, T. and Tsubokura, M. 1996. Pathology of spontaneous infection with *Yersinia pseudotuberculosis* in a common squirrel monkey. *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.* **149**: 819–821 (in Japanese).
17. Taffs, L. F. and Dunn, G. 1983. An outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* infection in a small indoor breeding colony of red-bellied (*Saguinus labiatus*) tamarins. *Lab. Anim.* **17**: 311–320.
18. Tsubokura, M. 1987. *Yersinia pseudotuberculosis*. *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.* **40**: 317–323 (in Japanese).
19. Une, Y., Isobe, K., Baba, T., Hayashidani, H. and Nomura, Y. 2003. *Yersinia pseudotuberculosis* in squirrel monkeys. *Jpn. J. Zoo. Wildl. Med.* **8**: 19–26 (in Japanese).

# 北海道のスズメ (*Passer montanus*) 大量死事例より分離された *Salmonella* Typhimurium DT40 の病原性と病理発生に関する検討

添田琴恵\*<sup>1</sup> 政岡智佳\*<sup>2</sup> 鈴木 智\*<sup>2</sup> 仁和岳史\*<sup>2</sup> 加藤行男\*<sup>2</sup> 石原ともえ\*<sup>3</sup> 宇根有美\*<sup>1</sup>

## 要約

我々は、2005～2006年冬に北海道で確認されたスズメ大量死の原因を *Salmonella* Typhimurium ファージ型40 (以下ST40) と特定した。ST40は、今まで国内で検出されたことのない型であったことから、その病原性の解明に、ブンチョウを用い、ST40と人の食中毒由来STを用いて感染実験を行った。その結果、ST40はブンチョウに対し用量依存性に致死的に働き、人由来STより高い病原性を示すことが確認された。

## はじめに

2005～2006年冬に北海道でスズメが大量死し、その数は1,500羽を越えた。我々はこの大量死の原因を究明するために、流行当時および2007年冬の小規模流行時の検体を入手、疫学的、病理学的および微生物学的に検索し、STが原因であると特定した<sup>1)</sup>。また、本STのファージ型が、今まで人および動物を含めて国内で検出されたことが

ないDT40であることを明らかにした<sup>2)</sup>。そこで、スズメ由来ST40の病原性を検討し、スズメのサルモネラ症の病理発生を明らかにすることを目的として、スズメと同じフィンチ類に属し、入手しやすいブンチョウを用いて、次の実験を行った。

## 実験1

ブンチョウ(成鳥)を4群に分け、ST40を単回経口接種した。その結果、1群対照(生食)と2群(3.1 log<sub>10</sub> CFU, n=3)に死亡例はなかった。3群(5.1 log<sub>10</sub> CFU, n=6)は8日～19日目までに全羽死亡、4群(7.1 log<sub>10</sub> CFU, n=3)では2羽死亡した。死亡個体では接種後7日目から下痢を発症したが、他の個体には臨床症状はみられなかった。すべての死亡個体で肉眼的に肝臓・脾臓の腫大と肝臓に針頭～粟粒大の白色結節形成がみられ、組織学的に肝臓の多発性巣状壊死、チフス結節の形成、全身諸臓器の血管内に無反応性の菌塊形成とともに血栓形成が観察された。なお、スズメで高率に観察された偽膜性そ嚢炎はみられなかった。STは肝臓、脾臓、そ嚢、腸管と死亡直前のクロアカスワブから分離された。生き残った個体の臓器、クロアカスワブからSTは分離されず、ST関連病変もなかった。

## 実験2

ST40の病原性を明らかにするため、人の食中毒患者より分離されたST(以下HST)を対照とし、それぞれブンチョウの幼鳥2羽、成鳥4羽に単回経口接種した。その結果、1群(ST40, 5.1 log<sub>10</sub> CFU)は安楽死もしくは死亡が3/6、発症のみが2/6、2群(HST, 4.7 log<sub>10</sub> CFU)では成鳥1羽が発症したが死亡例はなかった。両群とも肝臓に壊死巣がみられたが、HSTでは微細な壊死巣が数

\*<sup>1</sup> Kotoe SOEDA (写真左・コメント), Yumi UNE (写真右): 麻布大学獣医学部病理学研究室 (〒229-8501 神奈川県相模原市淵野辺 1-17-71)

\*<sup>2</sup> Yukio KATO, Tomoka MASAOKA, Satoru SUZUKI, Takeshi NIWA: 麻布大学獣医学部公衆衛生学第2研究室

\*<sup>3</sup> Tomoe ISHIHARA: 神奈川県衛生研究所微生物部 (〒253-0087 神奈川県茅ヶ崎市下町屋 1-3-1)



外国では、野鳥が原因と考えられるST40の人における食中毒事例が毎年報告されており、公衆衛生の観点からもST40のさらなる研究が必要であると考えています。今回、研究内容をまとめる場を頂けたことを嬉しく思うとともに、研究をご指導して下さった宇根先生、協力して下さった方々に深謝致します。

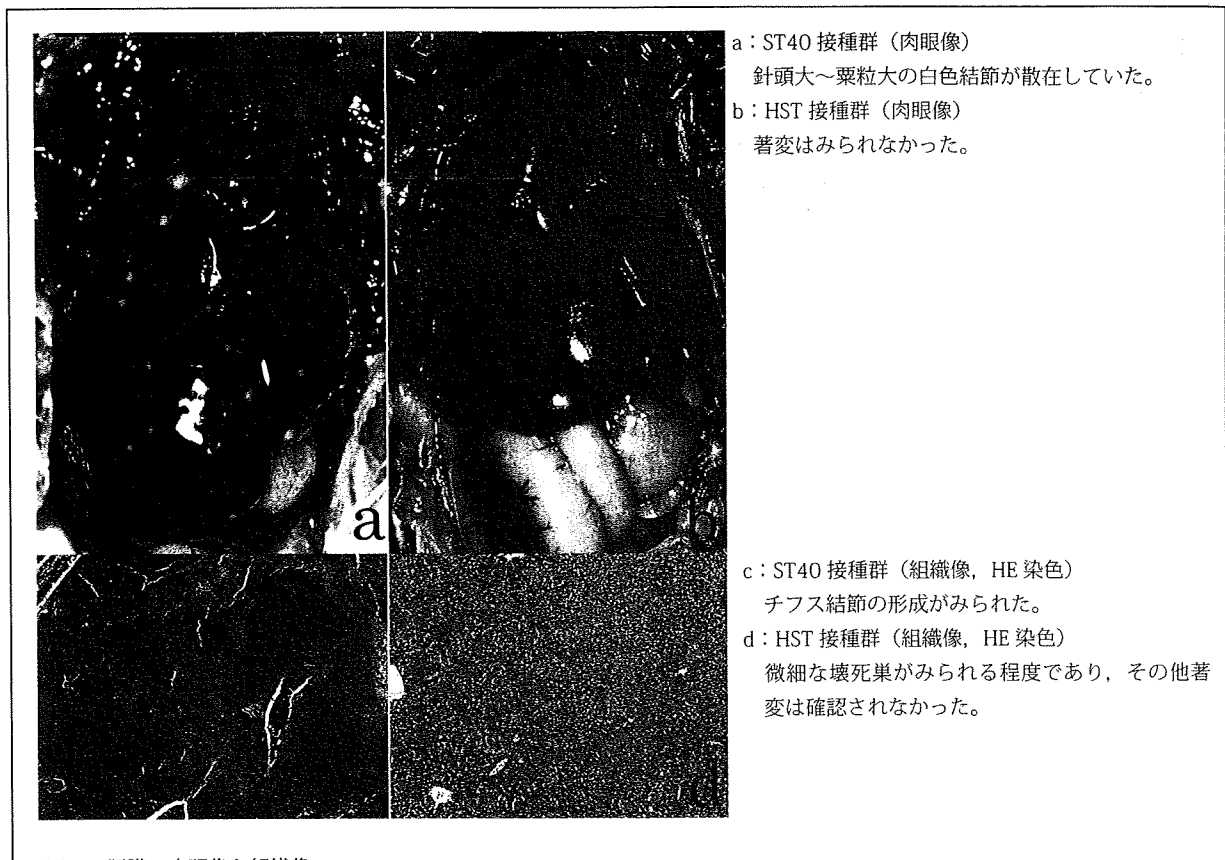


図1 肝臓の肉眼像と組織像

個みられる程度であった。ST40 では巣状壊死が散発し、チフス結節がみられる個体もあり、壊死の程度は ST40 より高度であった (図 1)。死亡個体の病理像は実験 1 と同様であった。すべての死亡個体の臓器から ST が分離されたが、生き残った個体の臓器および実験に供した全個体のクローカスワブから ST は検出されなかった。

### 考 察

実験 1 より、ST40 はブンチョウに対し用量依存性に致死性に働き、死亡個体の病理像は炎症反応に乏しく、急性病変がほとんどであったことから、早期に敗血症化し、死に至るものと考えられた。実験 2 の結果よりブンチョウでは死亡率および発症率ともに、HST より ST40 が高く、また肝臓病変も ST40 で高度であったことから、単にブンチョウなどのフィンチ類が ST に高感受性ではないことがわかり、ST40 は少なくとも人由来 ST より病原性が高い

と判断された。さらに、実験を通して生き残った個体からは ST が分離されなかったことから、ブンチョウ体内では感染維持がなされず、保菌動物にはならないものと推察した。今回、そ嚢炎が認められなかったことを除けば、スズメのサルモネラ症とほぼ同様の病理像が実験により再現された。なお、そ嚢炎が認められなかったのは、接種回数や量、早期に死に至ることや生息環境の違い、種差などが考えられる。スズメサルモネラ症の特徴病変であるそ嚢炎の病理発生機序や、自然界で ST40 がどのように維持され、集団発生に結びつくのか、さらなる検討が必要である。

### 引用文献

- 1) 宇根有美, 加藤行男, 川上和人ほか (2007) : 獣畜新報 60, 384-385.
- 2) Une,U., Sanbe,A., Kato,Y. et al. (2008) : *Jpn. J. Infect. Dis.* 61, 166-167.

