

新動藥情報

○●2015年度 第4号●○



一般財団法人生物科学安全研究所

RESEARCH INSTITUTE FOR ANIMAL SCIENCE IN BIOCHEMISTRY & TOXICOLOGY

目 次**文献抄訳**

| | |
|---|----|
| 【感染症】 | |
| 豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス感染豚におけるE型肝炎ウイルス慢性感染 | 1 |
| ウイルス感染における唾液の役割（総論） | 2 |
| 【安全性・副作用】 | |
| ネコへの高用量のブプレノルフィン皮下投与の安全性 | 3 |
| 【残留性・分析法】 | |
| 畜産分野で使用される抗生物質の複雑な生体マトリックスへの残留を検出するための液体クロマトグラフィー・高分解能質量分析計を用いたノンターゲットスクリーニング法の開発 | 4 |
| 【薬剤耐性】 | |
| セフトオフル投与が同一畜舎内で飼育されている投与豚及び非投与豚腸内大腸菌のセフトオフル感受性に及ぼす影響 | 5 |
| 【その他】 | |
| 2頭の乳牛の角傷害に起因する第一胃穿孔症例 | 7 |
| 7犬種の低コバラミン血症犬におけるコバラミン依存代謝産物と血清アルブミン及び α 1タンパク質分解酵素抑制因子との関係 | 8 |
| ネズミはどこへ行った？がんや脳卒中の実験に使った実験動物数の減少の影響 | 9 |
| 酪農場の管理状況がオハイオ州の農場内のヨーロッパムクドリ密度に与える影響 | 10 |
| 小麦粉への葉酸添加による神経管閉鎖不全の予防：ブラジルでの人口に基づく後ろ向き研究 | 11 |
| イギリスにおけるベジタリアンと非ベジタリアンの死亡率 | 12 |
| 体重歴で肥満の影響を明らかにする | 13 |
| クイーンズランドの州都ブリスベン及び南東部の都市の下水中メタンフェタミン濃度の2009年から2015年での変動 | 14 |
| トピックス | |
| 畜産業での抗生物質使用の影響に関するQ&A | 15 |
| 帝王切開で生まれた新生児への膣播種 | 15 |
| 海藻不足が実験室で必要な寒天の供給に影響 | 16 |
| どうして蚊を絶滅できないのか | 17 |
| 2015年に最も苦情の多かった広告 | 18 |

文献抄訳

感染症

豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス感染豚における E 型肝炎ウイルス慢性感染

Hepatitis E virus chronic infection of swine co-infected with Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus.

M. Salines, et al.

Vet. Res., **46**, 55 (2015)

[緒言]

E 型肝炎ウイルス (HEV) には 4 種類の遺伝子型 (G1~G4) がある。G1 及び G2 は主に発展途上国において糞口感染によりヒトで急性肝炎を発症させるタイプである。G3 及び G4 は近年先進国において増加しているタイプで、主に HEV に感染した豚由来の食品を食したヒトに肝炎を発症させる。一方、豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス (PRRSV) は、養豚産地で広く侵潤しているウイルスであり、豚の免疫応答を阻害するため感染豚は他の病原体にも感染しやすくなる。今回、豚における HEV 感染動態に対する PRRSV 感染の影響について調べるため、SPF 豚を使った HEV 及び PRRSV の感染実験を実施した。

[方法と結果]

SPF の雑種離乳仔豚を使用し、HEV 単独感染実験並びに HEV 及び PRRSV の混合感染実験を閉鎖系環境下で実施した。HEV (G3) は経口接種、PRRSV は経鼻接種し、臨床症状の観察の他、血液及び糞便などをサンプリングした。HEV 検査は、リアルタイム RT-PCR 法による糞便及び肝臓中 HEV 遺伝子定量並びに ELISA による血中抗体価測定を実施した。PRRSV 検査は、リアルタイム RT-PCR 法による血中 PRRSV 遺伝子定量を実施した。さらに、各感染実験における HEV 感染動態を比較するために潜伏期間、感染期間、セロコンバージョン (HEV 抗原が陰性となり抗体が陽性となる) 時期、直接伝播率、間接伝播率に関する事象を数理モデル化し、数値化された結果を用いて統計学的比較を行った。その結果、PRRSV 混合感染時は HEV 単独感染時に比べて HEV 潜伏期間は 1.9 倍長く、感染期間は 5 倍長く、セロコンバージョンまでの期間は 1.6 倍長く、直接伝播率は 4.7 倍高く、間接伝播率は 3.3 倍高かった。また、混合感染豚が糞便中に排泄する HEV 量は、単独感染豚のそれより多かった ($p < 0.05$)。

[考察とまとめ]

PRRSV 及び HEV が同時に感染している豚では、免疫応答が遅れ、HEV 感染期間等が延長して慢性化することにより糞便中への HEV 排泄量が多くなり、豚群の HEV 感染率の上昇を招く。また、慢性化することにより出荷時の肝臓中に HEV が存在する

可能性が生じる。これらのことから HEV と PRRSV の混合感染は、ヒトにおける豚肝臓を介した HEV 感染リスクを増加させることに繋がるかもしれない。

◎豚に病原性を示す病原体と PRRSV の混合感染は、畜産上大いに問題となるため日頃から複数の報告を目にするが、本報告はそれらと異なり、豚では臨床症状を示さないがヒトに病原性を示す E 型肝炎ウイルスと PRRSV の混合感染に関する内容であり、PRRSV 感染が公衆衛生上の問題とも関わっている事に気付かされる。また、慢性の感染症と免疫反応の関係も興味深く、感染動態の解析方法も詳しく記載されており参考になる。

(片岡 敦子)

ウイルス感染における唾液の役割 (総論)

Saliva and viral infections.

P. L. A. M. Corstjens, et al.

Periodontol. 2000, 70(1), 93-110 (2016)

ヒトにおけるウイルスの感染経路は一つではなく、糞便-経口間や、汚染された食品や飲料の摂取、性交渉、ウイルスを含む血液や唾液への暴露、もしくはくしゃみ、せきによる汚染エアロゾルへの暴露等、様々な経路を通じて起こりうる。

ウイルス感染の多くは粘膜を介して起こる。唾液は、細菌のコロニー形成を抑制する役割に加え、様々なウイルス感染から守る役割を持つ。唾液に含まれる多くの生体分子は特定のウイルスに対して抗ウイルス活性を持つ。口腔内から分離される一般的なウイルスは、ロタウイルス、ノロウイルス、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、C 型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス I 型及び II 型、エプスタインバールウイルス並びにインフルエンザウイルスである。

[ノロウイルス]

ノロウイルスはエンベロープを持たない RNA ウイルスで、非細菌性食中毒の多くは本ウイルスが原因である。ノロウイルスは糞便-経口感染で伝播する。糞便で汚染された水や食品の媒介物や、恐らく人と人との接触によっても伝播する。食用貝類生息域の水がノロウイルスで汚染すると、ノロウイルスによる食中毒の大流行につながる。ノロウイルスは血液型抗原に吸着することが知られており、本ウイルスが吸着する O (H) 型及び B 型並びに Le^a 型及び Le^b 型の血液型抗原が唾液に存在するが、唾液によってウイルスが直接伝播したという決定的な証拠はない。一般的に病原体は病院、船や飛行機といった場所での個体間での接触によって伝播し、食品取扱者がキャリアの場合には、食品への接触で伝播する。ノロウイルスは多くの消毒薬に対して耐性があるため、伝播のリスクは高い。

〔狂犬病ウイルス〕

ノロウイルスとは対照的に狂犬病ウイルスは感染した動物からの咬傷で、通常唾液から感染し、脳炎にいたる。しかし、コウモリの場合は糞便や尿にもウイルスが存在するため、探検家が崖を上り下りして、コウモリのコロニーからエアロゾルを吸入した後で感染することもある。狂犬病は犬の狂犬病が地方病となっているか、コウモリが感染している地域で最も流行している。ウイルスは新たに感染した動物の筋繊維のニコチン受容体に結合し、神経から脳へ移動し、神経経路から唾液腺に広がり、最後に唾液へと現れる。狂犬病感染動物が人を噛むと、それが中枢神経に広がり、人の唾液から見つかる。狂犬病の抗原や抗体は、ヒトを含めた感染動物の唾液で検出されるが、検出できるのは感染後期であり、血清学的検査を実施しても実用的価値はほとんどない。抗狂犬病免疫グロブリンやワクチンによる曝露前免疫或いは曝露後免疫を適切に実施することは有効であり、ワクチン接種を受けずに感染した場合の致死率は極めて高い。野生動物へのベイト剤散布等による大規模な動物のコントロールやヒトへの曝露前ワクチン接種により、米国における狂犬病関連の死亡者数は減少し、年間で2名未満となっている。

◎この論文では上記2種のウイルス以外にも、ヒトパピローマウイルス、エプスタインバールウイルス、単純ヘルペスウイルス、C型肝炎ウイルス及びHIVの、唾液を介した伝播について書かれている。 (小川 友香)

安全性・副作用**ネコへの高用量のブプレノルフィン皮下投与の安全性**

The safety of high-dose buprenorphine administered subcutaneously in cats.

M. K. Sramek, M. C. Haas, G. D. Coleman, P. R. Atterson and R. L. Hamlin

J. vet. Pharmacol. Therap., **38**(5), 434-442 (2015)

動物の疼痛管理に対する関心或いは重要性は非常に高くなっているが、ネコにおいては疼痛緩和用オピオイド鎮痛薬のほとんどが承認されておらず、十分な疼痛管理がなされていない。その中でも、ブプレノルフィン塩酸塩は強力な鎮痛作用を示し、作用時間が長く、副作用も少ないことから、臨床現場において広く使用されている。しかし、ブプレノルフィン塩酸塩の安全性は十分に検討されていないことから、以下の実験を実施した。

約4カ月齢のネコを導入し、馴化期間中に血圧、体温、心電図情報を送信するための発信機を外科的に埋め込んだ。馴化後に4試験群に雄雌各4頭、計8頭ずつを振り

分けた。各試験群にブプレノルフィン（0、0.24（常用量）、0.72 或いは 1.20 mg/kg の用量で 1 日 1 回、9 日間連続投与した。試験期間中、臨床症状、飼料及び飲水摂取量、有害事象の有無について毎日観察を行い、身体検査及び臨床病理検査、体温、呼吸数及び血圧測定、心電図観察を行った。最終投与日の翌日に安楽死後、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

ブプレノルフィンを投与した群で 4 例の有害事象が発生したが、ブプレノルフィン投与との関連は確定できなかった。そのうち 2 例は、0.24 及び 0.72 mg/kg 群のネコ各 1 頭において、多動、取り扱いの困難性、見当識障害、興奮、瞳孔散大の症状が観察された。しかし、1.20 mg/kg 群ではそれらの症状は認められなかった。注射部位には軽微な炎症反応が認められた。血液生化学検査では、ブプレノルフィン投与によるクレアチニンキナーゼ活性及び中性脂肪濃度の上昇及び血液尿素窒素濃度の低下が認められた。クレアチニンキナーゼ活性の上昇は、注射部位の炎症反応によるもので、ブプレノルフィンの直接影響ではないと判断した。体重、尿検査結果、呼吸数、心拍数、心電図、血圧、体温、臓器重量にはブプレノルフィン投与と関連する変化は認められなかった。以上のことから、高用量のブプレノルフィンを 1 日 1 回、9 日間連続皮下投与しても、安全性に懸念はないことが分かった。

◎臨床現場で主として使用されている薬剤でも、投与量の再検討を行えば、動物への負担の軽減や効率が良い精度の高い治療を行えるのではないだろうか。（銘苺 愛）

残留性・分析法

畜産分野で使用される抗生物質の複雑な生体マトリックスへの残留を検出するための液体クロマトグラフィー・高分解能質量分析計を用いたノンターゲットスクリーニング法の開発

Development of a suspect and non-target screening approach to detect veterinary antibiotic residues in a complex biological matrix using liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry.

S. Morgan, et al.

Rapid Commun. Mass Spectrom., **29**(24), 2361-2373 (2015)

動物用医薬品は疾患の治療や健康の維持のため幅広く使われている。これらの化合物の大部分は未変化体または代謝物として尿及び糞便と共に排泄される。家畜排泄物の多くは堆肥として農作物の栽培に使用されるため、排泄物中に含まれる動物用医薬

品の環境への影響や薬剤耐性菌の出現が懸念されている。しかし現状として、畜産現場での使用されている抗生物質の網羅的な監視は困難である。

そこで、液体クロマトグラフ・高分解能質量分析計(LC/HRMS)を用いて生体試料より幅広いフラグメントイオンを検出し、構造の推定を行うことにより、使用されている抗生物質と他の潜在的汚染物質を特定するスクリーニング法を検討した。

モデル試料として豚の糞尿を用い、10 mM EDTA 添加マッキルベイン緩衝液 (pH5) による抽出と固相抽出による精製で、分析用試料を調製した。

精製した試料を LC/HRMS で分析し、検出した化合物の精密分子量から 5553 の化合物を同定した。統計解析により化合物のふるい分けを行い、残った質量スペクトルより7つの抗生物質(テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ドキシサイクリン、デモクロサイクリン、アモキシリン、サルファジアジン及びリンコマイシン)とステロイド(メドロキシプロゲステロン)及び鎮痛薬(アセトアミノフェン)の親化合物及び代謝物を同定することができた。LC/HRMS を用いることで、豚の糞尿の様な複雑なマトリックスから数種類の化合物だけでなく、代謝物の存在まで確認できたが、一方、解析法によっては、実際に含まれる化合物を排除してしまう可能性があるので、今後の改良が必要である。

このようなスクリーニング法を開発することで、試料分析時に想定していなかった化合物を見つけ出すことができ、環境及び生物学的マトリックス中の抗生物質や、医薬品としての新興汚染物質の特定につながる。また、次のステップとして、同定された化合物の定量分析も可能になり、これらの化合物の環境への影響評価に有用なデータの蓄積につながることを期待される。

◎ 今後 TPP の影響で、輸入品が増加する可能性がある。食料品の輸入に関しては、従来の定量分析よりも今法のような定性分析の必要性は高まっていくのではないだろうか。
(伴瀬 恭平)

薬剤耐性

セフトロフル投与が同一畜舎内で飼育されている投与豚及び非投与豚腸内大腸菌のセフトロフル感受性に及ぼす影響

Effects of ceftiofur treatment on the susceptibility of commensal porcine *E.coli* comparison between treated and untreated animals housed in the same stable.

A. Beyer

BMC Vet. Res., 11, 265 (2015)

〔緒言〕

健康な家畜が基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL=第三世代セフェム系薬を不活化する酵素) 産生大腸菌 (*E.coli*) を保菌していることが報告されている。本研究では、セフトオフルを投与した豚の糞尿を介して、抗菌活性を有するセフトオフル代謝物が非投与豚に取り込まれるかどうか確認するとともに、同じ畜舎内での投与群と非投与群におけるセフトオフル耐性大腸菌の出現状況の解析を実施した。

〔方法と結果〕

実験 1 は、4 週齢の豚 (体重 8~9.2 kg) を無投与群の A グループ及び投与群の B グループに 6 頭ずつ無作為に割りつけ、B グループにはセフトオフル塩酸塩を 1~3 日目及び 29~31 日目にそれぞれ 1 日に 3 mg/kg 筋肉内投与した。A グループには、薬剤に間接的に暴露された状況での抗生物質の効果を確認するために、45 日目から 47 日まで同薬剤を投与した。糞、畜舎内の塵及び空気中粒子を 0、5、8、14、21、28、34、37、42、50 及び 53 日目にサンプリングし、大腸菌を分離してセフトオフルの最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。その結果、MIC 値は 28 日目までは両グループとも疫学的カットオフ値の 1 mg/L 以下であった。投与群の糞便由来菌では、34 日目に 2 頭が、37 日目には 1 頭が臨床的ブレイクポイント (cbp) である 8 mg/L 以上の MIC を示したが、42 日目には全頭 1 mg/L 以下となった。無投与群では 50 日目に cbp 以上の大腸菌が全頭で認められた。畜舎内の塵からは 8 日目以降大腸菌が検出され、50 日目には両グループのエリア 10 カ所のうち 8 カ所から MIC 値 64 mg/L 以上の大腸菌が検出された。畜舎内の空気中からも cbp 以上を示す大腸菌が検出された。

実験 2 は、6 頭の雌豚 (体重 10~11 kg) を用い、24 時間ごとに 3 回 3 mg/kg のセフトオフルを混餌投与し、さらに 2 週間隔で 3、1 或いは 0.3 mg/kg を筋肉内投与し、尿、糞、畜舎内 5 カ所の塵及び 2 カ所の空気中粒子を 0、1~3、7、9 及び 11 日にサンプリングした。また、経口及び筋肉投与後に数時間間隔で血清を採取した。採取試料中のデスフロイルセフトオフル (DFC、セフトオフルの代謝物) を分析したところ、最高濃度や検出時期はそれぞれ異なるが、血清、尿、糞、畜舎内の塵及び空気中微粒子から DFC が検出された。

〔考察とまとめ〕

本研究により、同一畜舎内で飼育する一部の動物にセフトオフルを投与すると、非投与の動物の腸内細菌の薬剤耐性パターンに影響を与えることが明らかになった。これは、投与された動物が糞や尿中にセフトオフル代謝物を排出し、他の動物がこれらを介して代謝物を摂取したためと考えられた。これらの結果をふまえ、抗生物質は衛生的な環境で慎重に使用するべき薬剤であることが確認できた。

◎ 畜産現場における薬剤耐性菌の出現を防ぐためには、抗生物質の使用法に留意するのみならず、畜舎内の環境整備にも注意が必要であると思われる。他の抗生物質につ

いての同様な調査、また、家畜の腸内細菌についての研究に期待したい。(永田 尚子)

その他

2頭の乳牛の角傷害に起因する第一胃穿孔症例

Rumen perforation caused by horn injury in two cows.

U. Braun, C. Gerspach, M. Stettler, D. Grob and T. Sydler

Acta Vet. Scand., 58(1) 5 (2016)

例数は少ないが、角による傷害で第1胃に穿孔が起きる。しかし、腹壁だけの穿孔や、腹膜炎との類症鑑別が難しいので、超音波診断の有効性を臨床例で検討した。スイスでは、フリーストール飼育における乳牛の90%以上には除角が行われているが、角のある牛は他の牛への傷害の重大なリスクとなる。

この論文は、角傷害が胃穿孔につながった2頭のブラウンスイス雌牛の症例報告で、臨床所見、超音波検査所見及び病理所見から、超音波検査の有用性を確認している。

[症例1]

未除角の同居牛25頭とフリーストール飼育されている6歳のブラウンスイス雌牛で、受診の6週前に出産、2週前に他の牛から乳房と左側腹壁に角傷害をうけた。2日前の搾乳時に乳汁への血液の混入が観察され、食欲不振、うめき及び第一胃アトニーが認められた。初診時、一般状態が極めて悪く、食欲不振、頻繁な歯ぎしり、眼球陥凹、強膜の血管の充血、皮膚膨圧、皮膚温の低下、心拍数の著しい増加及び直腸温度の低下が観察された。また、第一胃の緊張は低下し、胃は通常よりも膨張して内容物が硬かった。腸の運動性も低下し、少量の乾燥糞便が直腸に確認された。複数の小さな表在性皮膚創傷が身体の両側に観察された。腹壁の筋性防御も認められた。

[症例2]

未除角の同居牛30頭とフリーストール飼育されている8歳のブラウンスイス雌牛であり、受診の8週前に出産。初診の数日前、畜主が食欲低下と体の左側の皮膚創傷に気づいた。初診時の一般状態は極めて悪く、食欲不振、頻脈、直腸温の低下、眼球陥没、強膜の血管の充血、皮膚の弾力及び皮膚温の低下が観察された。さらに、腸運動は低下し、直腸中の糞便量が減少していたが、腹壁防御は存在した。

両症例に共通の所見として、乏血性ショックの兆候が見られた。

超音波検査では、低エコーの腹水の貯留及び高エコーの病変が認められ、時折、第2胃の尾側にフィブリンの蓄積が観察された。尾側腹腔では、腹水の貯留が左脇腹まで拡張し、腹腔の約3分の1を占めていた。皮膚と筋層は通常の部位では簡単に区別できたが、穿孔した左腹部は腫脹し、筋層と区別することができなかった。どちらの

牛もびまん性線維素性化膿性腹膜炎と診断され、予後不良のため、安楽死と剖検を行った。剖検により、びまん性線維素性化膿性腹膜炎を合併した腹壁と第1胃の穿孔が認められた。

これらの症例は、生前に超音波検査を実施したのち、予後不良となったため剖検で病変を確認できた事例であり、その結果、超音波検査が臨床所見の客観的な解釈を助ける理想的なツールであることが確認できた。また、角傷害による第1胃穿孔を、左体側皮膚創傷及び重度のびまん性腹膜炎の類症鑑別項目として認識する必要があることも確認できた。

◎動物愛護の声が大きくなる現在、除角も駄目という声が聞こえてきますが、未除角であることにより、このような症例が増えるのではないかと心配になりました。

(中本 智秋)

7犬種の低コバラミン血症犬におけるコバラミン依存代謝産物と血清アルブミン及び $\alpha 1$ タンパク質分解酵素抑制因子との関係

Relationship between cobalamin-dependent metabolites and both serum albumin and alpha1-proteinase inhibitor concentrations in hypocobalaminemic dogs of 7 different breeds.
N. Grützner, et al.

Vet. Clin. Pathol., **43**(4), 561–566 (2014)

[緒言]

低コバラミン血症は慢性消化器疾患の犬で見られる。消化器疾患によるコバラミンの吸収不良により、コバラミンを補酵素とする酵素反応が低下するため、ホモシステイン (HCY) とメチルマロン酸 (MMA) 濃度が上昇する。また、低コバラミン血症の犬では、血清アルブミン (Alb) 濃度と $\alpha 1$ タンパク質分解酵素抑制因子 ($\alpha 1$ -PI) 濃度が低下することが報告されている。しかし、犬の低コバラミン血症において、これらのバイオマーカー (HCY、MMA、Alb、 $\alpha 1$ -PI) 間の関連を調べた報告はない。そこで、本研究では、7犬種の低コバラミン血症犬で、HCY、MMA、Alb、 $\alpha 1$ -PI の相関性を調べた。

[方法と結果]

検出限界以下 (<150ng/L) の血清コバラミン濃度を呈して 2008~2011 年にテキサス A&M 大学で治療を受けた 7 犬種 (ビーグル、ボクサー、コッカースパニエル、ジャーマンシェパード、ラブドールレトリバー、チャイニーズシャーペイ、ヨークシャテリア) 285 匹の犬の血清を用いて、HCY、MMA、Alb、 $\alpha 1$ -PI 濃度を測定した。統計学的解析を行い、それぞれの相関関係を評価した。

HCY と Alb 濃度間の相関性が最も高かった。犬種別でみると、チャイニーズシャーペイを除いた全ての犬種で高い相関性がみられた。HCY と $\alpha 1$ -PI 濃度間の相関性も有意に高かった。しかし、犬種別にみると、ヨークシャテリアのみ相関性があったが、他の犬種では相関性がみられなかった。MMA と Alb 濃度間では、ジャーマンシェパードのみ相関性がみられた。MMA と $\alpha 1$ -PI 濃度間の相関性はみられなかった。HCY と MMA 間では、有意な相関性がみられた。犬種別でみると、チャイニーズシャーペイのみ相関性がみられたが、他の犬種では相関性がみられなかった。

[考察とまとめ]

低コバラミン血症の犬において、Alb と HCY と相関性が高かったことから、Alb の減少は、HCY に影響を与えていることが示唆された。また、 $\alpha 1$ -PI と HCY の相関性は、全ての犬の平均で相関性があり、犬種別ではヨークシャテリアのみ相関性があったが、ヨークシャテリアを除いた場合の平均でも、相関性が認められた（データは示していない）ことから、 $\alpha 1$ -PI と HCY の相関性は存在することが示唆された。ジャーマンシェパードでは MMA と Alb に相関性があり、チャイニーズシャーペイでは MMA と HCY に相関性がみられた。これらの 2 犬種では、低コバラミン血症時に犬種特異的な代謝反応を示すのかもしれない。

◎ バイオマーカーの相関性がわかると、病態をより正確に把握できるようになると思われ、また犬種別で相関性が異なる場合があることは、診断時に参考になると思われた。
(志村 圭子)

ネズミはどこへ行った？ がんや脳卒中の実験に使った実験動物数の減少の影響

Where Have All the Rodents Gone? The Effects of Attrition in Experimental Research on Cancer and Stroke.

C. Holman, et al.

PLOS Biol., 14(1) e1002331 (2016)

医薬品の非臨床試験（前臨床試験）では、実験動物を使った毒性試験などが行われますが、この非臨床試験の報告に多くの欠陥があるようです。臨床試験では、研究中の患者の死亡数等は厳格に報告されているのですが、非臨床試験では、使用した動物数がいつの間にか変わっている事例が多々あるようです。この論文の著者達は、2000年から2013年に発表された、げっ歯類を使ったがん及び脳卒中の治療に関する522の非臨床試験を報告している100の論文を精査しました。その結果、「方法」に記載されている動物数と「結果」に記載されている動物数が異なるにもかかわらず、そのことを明示していない論文が3分の2に上ることが明らかになりました。また、動物数

を記載していた論文のうち 30% (53 試験) で解析から除外した動物があったのですが、解析から除外した理由を記載してあった論文は 14 件にすぎませんでした。さらに彼らは、コンピュータシミュレーションを使って、一定のバイアスを持って試験の解析から除外した動物数が試験の結論に及ぼす影響を解析し、単なる偶然であったものが統計的に有意と結論される可能性が 175% 高まってしまうと推察しています。

◎ 私くらいの年代には懐かしい、ピート・シーガーの名曲「花はどこへ行った」(Where have all the flowers gone?) をもじった論文表題で、論文の冒頭に、曲名をネタにしたことについてのピート・シーガーへのお詫びの文章が掲載されています。粋な計らいをした PLOS Biology の編集者にも感心します。「花はどこへ行った」は反戦歌として知られていますが、この論文著者も、前臨床試験の現状に対する強い批判を込めているのでしょう。この論文以外にも、ずさんな動物実験が数多く行われているという論文が、最近いくつか報告されています。動物福祉の観点からはもちろんのこと、正しい結論を導き出すためにも、正確な動物実験の実施について、改めて認識する必要があります。(宮崎 茂)

酪農場の管理状況がオハイオ州の農場内のヨーロッパムクドリ密度に与える影響

Dairy cattle management factors that influence on-farm density of European starlings in Ohio, 2007-2009.

G. A. Medhanie, et al.

Prev. Vet Med., 120(2), 162-8 (2015)

ヨーロッパムクドリは、侵襲的な渡り鳥で、新しい環境に容易に適応する。酪農場内では飼料作物や家畜飼料をあさるため、農場経営に多大な経済的損失を与える。さらに、ヨーロッパムクドリは腸管出血性大腸菌等ヒトに重篤な症状を引き起こす病原体を農場内に拡散することが知られている。本研究はヨーロッパムクドリをひきつける酪農場管理要因と環境要因を特定することを目的に実施された。

2007年に31、2008年に54、2009年に65の計150の酪農場を夏と秋の計2回訪問し、酪農場の管理状況及びヨーロッパムクドリの密度を調査した。ヨーロッパムクドリの農場内密度は、搾乳牛1頭当たりのムクドリの羽数で表した。各農場の調査年、飼料の保管と給与方法、畜舎構造、糞尿の保管と処理方法などとムクドリの農場内密度との関連について分析した。

農場内密度は2007年の方が2008年と2009年より有意に高かった。気候の違い、他の特定できない要因がムクドリの農場内密度に影響を与えたのだろう。また、いずれの調査年においても、ムクドリの農場内密度には農場間で有意差が見られたことから、

農場ごとの飼養管理法が大きく影響しているのではないかと推測された。そこで、飼養管理法とムクドリ密度との関連について詳細に解析したところ、牛舎外で給餌する農場ではムクドリの農場内密度は有意に高かった。さらに、糞尿を毎日除去する農場では、1週間に1度除去する農場よりムクドリの農場内密度ゼロの割合が高かった。

酪農経営において、ヨーロッパムクドリの農場内密度に影響を与える要因を見つけることは酪農生産者の対策策定において有益な情報となり、ムクドリから人間や牛への病原体の伝播を減らすこととなる。

◎野生動物が農場経営に与える損害を減らすためのヒントが隠されており、有益な研究だった。
(馬場 光太郎)

小麦粉への葉酸添加による神経管閉鎖不全の予防：ブラジルでの人口に基づく後ろ向き研究

Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil.

L. M. P. Santos, et al.

Bull. World Health Organ., **94**(1) 22-29 (2016)

葉酸は、ヒトの抗貧血因子としてほうれん草から見つかったビタミンB複合体の一種で、ほうれん草のような緑色野菜や肝臓などに多く含まれています。葉酸は核酸塩基（プリン及びピリミジン）の生合成に必須な物質で、欠乏すると、悪性貧血などを起こします。また、胎児の正常な発育にも必要で、妊婦の葉酸摂取量の不足が胎児の神経管閉鎖不全(neural tube defects)の原因の一つと考えられており、WHO/FAOでは、妊婦の1日あたりの推奨摂取量を400 µg以上としています。このため、70カ国以上で小麦粉などへの葉酸添加が義務づけられており、カナダ、チリ、南アフリカ、アメリカでは、小麦粉への葉酸添加により胎児の神経管閉鎖不全の発生が減少したことが確認されています。

ブラジルでは、小麦粉やとうもろこし粉(maize flour)への葉酸添加(0.15 mg/100 g)が2004年から法制化されました。この論文は、ブラジルの中央部、南東部及び南部地域の出産に関する統計情報から、葉酸添加前の2001年から2004年及び添加開始後の2005年から2014年における神経管閉鎖不全の発生状況を比較しました。その結果、ブラジルにおいても、小麦粉等への葉酸添加開始後に神経管閉鎖不全の発生率が有意に低下していることが明らかになりました。

なお、葉酸は過剰摂取しても直接の有害性は無いことが確認されていますが、過剰摂取は悪性貧血の徴候をマスキングしてしまうため、悪性貧血を治療せずに放置した

場合は永続的な神経障害を招くことがあります。このため、WHO/FAOでは、人為的に葉酸を強化する際には1日に摂取する総葉酸量が1,000 µg/ヒトを超えないようにする必要があると勧告しています。妊婦では1日あたり400~1,000 µgが推奨摂取量です。

◎小麦粉等への葉酸添加の安全性及び神経管閉鎖不全予防効果は科学的に確認されており、先天異常学会(Teratology Society)の会長がBritish Defects Research A, Clinical and Molecular Teratology 誌のEditorial 欄に葉酸添加に関する決議を投稿しています。この原文 (http://jts.umin.jp/new/TS%20resolution%20folic%20acid2015_150721.pdf) 及び日本先天異常学会による翻訳 (http://jts.umin.jp/new/honyaku_150721.pdf) が、学会ウェブサイトで公開されています。(宮崎 茂)

イギリスにおけるベジタリアンと非ベジタリアンの死亡率

Mortality in vegetarians and comparable nonvegetarians in the United Kingdom.

P. N. Appleby, et al.

Am. J. Clin. Nutr., **103**(1) 218-230 (2016)

宗教上の理由や動物福祉の観点から肉を食べない食事を実践する人たちをベジタリアン(菜食主義者)と呼びますが、ベジタリアンにも幾つかの種類があります。魚介類を含めた動物肉はもちろん、卵、乳、ハチミツも摂取しないビーガン(完全菜食主義者)、乳製品とハチミツは食べるラクト・ベジタリアン、卵とハチミツは食べるオボ・ベジタリアン、動物肉だけを避け、乳製品、卵、ハチミツは食べるラクト・オボ・ベジタリアンに分類されます。ベジタリアンの割合は国によって異なり、アメリカでは国民のおよそ5%がベジタリアンで、ビーガンは2%程度ですが、インドでは30%以上がベジタリアンといわれています。

ベジタリアンでは幾つかの慢性疾病の罹患率が少ないといわれていますが、ベジタリアンと非ベジタリアンの死亡率に違いがあるかどうかはよく分かっていませんでした。著者らは、イギリスで行われた2つの前向き研究での60,310人のデータを、動物肉を普通に食べる人(regular meat eater)、肉を食べる頻度の少ない人(low meat eater)、魚は食べるが獣肉は食べない人(fish eater)、ベジタリアン(ビーガンを含む)の4つに分類して、18の死因における死亡率を比較しました。その結果、regular meat eaterの循環器系疾病での死亡率はfish eaterに比べて高いこと、fish eaterは悪性腫瘍による死亡率も低いこと、リンパ造血系腫瘍での死亡率はベジタリアンで低いこと、他の多くの疾患では、meat eaterの死亡率が低いことなど、疾患によって食習慣による死亡率が異なることが明らかになりました。しかし、全体の死亡率については、食習慣による差はありませんでした。

©IARC（国際がん研究機関）が、加工肉を「ヒトに対して発がん性がある」、レッドミートを「ヒトに対しておそらく発がん性がある」と分類したことが話題になりましたが、これはあくまで「ハザード」の問題で、リスクは摂取量との積になります。肉を食べる人もベジタリアンも、栄養のバランスを考えて食べられる食品を偏りなく食べることが重要です。ただ、ビーガンはビタミンB12 欠乏になりやすいので、サプリメントでの補充が必要になります。（宮崎 茂）

体重歴で肥満の影響を明らかにする

Revealing the burden of obesity using weight histories.

A. Stokes, et al.

Proc. Natl. Acad. Sci., **113**(3): 572-577 (2015)

肥満と健康との関係については膨大な研究データがありますが、肥満と死亡リスクとの関連についての多くの研究は、調査時点での体重（著者らは snapshot と表現しています）のみで解析を行っています。調査開始時点で体重情報（BMI）を入手し、以後の健康状態を追跡調査するという手法です。これまでの手法では、調査開始時に肥満ではない人が、過去に全く肥満経験がないのか、過去に肥満ではあったけれども現在は肥満ではないのかは区別できません。著者らは、調査開始時に「正常体重」であった人の死亡率に、肥満が原因で何らかの疾患に罹患して体重が「正常体重」まで減少した人の死亡率のバイアスがかかってしまうと、肥満のリスクを正しく評価できないと考え、いくつかのモデルで過去の統計情報を再解析しました。その結果、年齢調整死亡率は過去に肥満であった人が最も高く、生涯にわたって正常体重であった人が最も低いことが確認できました。また、糖尿病や循環器系障害の発症率は、調査開始時の BMI が過去の最大値より低い人の方が、調査開始時に生涯最大の BMI であった人より高くなることも明らかになりました。これらの結果から、過去の調査は肥満の死亡率への寄与を低く見積もっており、各人の生涯での BMI の最大値をパラメーターとして解析すべきであることが明らかになりました。

◎肥満歴のある人は、その後に体重をコントロールしても、肥満歴のない人に比べて死亡率が高いということでしょうか。とにかく、太りすぎないことが大切です。もっとも、西欧人の肥満は日本人とは比較にならないですが。（宮崎 茂）

クイーンズランドの州都ブリスベン及び南東部の都市の下水中メタンフェタミン濃度の2009年から2015年での変動

Trends in methamphetamine residues in wastewater in metropolitan and regional cities in south-east Queensland, 2009–2015.

F. Y. Lai, et al.

Med. J. Aust., **204**(4), 151-152 (2016)

https://www.mja.com.au/system/files/issues/204_04/10.5694mja15.01054.pdf

分析技術の進歩により、各種の化学物質を高感度に定量できるようになったため、下水中の化学物質を分析することにより、多くのことが分かるようになってきました。

オーストラリアでは、最近、高度に精製された結晶メタンフェタミン（覚せい剤の一種、結晶が透明なのでアイス（ice）と呼ばれている）の乱用が増えているようです。この論文では、オーストラリアのクイーンズランド州で、州都ブリスベンと郊外の町の下水中のメタンフェタミンを分析し、使用量（乱用量）の見積りに応用しています。方法は単純で、下水中のメタンフェタミンを液体クロマトグラフ質量分析計で定量し、人口1,000人当たり1日に何mg使用しているかを算出しました。その結果、郊外の町に比べて大都市の方がメタンフェタミンの乱用量が3倍ほど多いことが分かりました。また、2010年から2015年にかけて、大都市でも郊外の都市でも乱用量がおよそ3倍に増えていることが分かりました。論文著者は、この調査法では、乱用者数が増えているのかそれとも1人当たりの使用量が増えているのかは解析できないが、メタンフェタミンの使用量をリアルタイムに調べる有効な手段だと考察しています。

◎分析技術の高度化により、排水（下水）中の化学物質を高感度で特異的に検出できるようになってきました。覚せい剤については、オーストラリアのお隣のニュージーランドでは、国レベルの覚せい剤調査が始まるようです (<http://www.sciencemediacentre.co.nz/2015/12/22/testing-for-drugs-down-the-drain-in-the-news/>)。また、通常の医療に用いられている医薬品が尿などに排泄されて環境中に蓄積していることも明らかになってきています (http://www.eurekalert.org/pub_releases/2015-10/lul-dri101915.php)。

（宮崎 茂）

トピックス**畜産業での抗生物質使用の影響に関する Q&A**

Questions and answers on the effects of the use of antibiotics in livestock farming.

2016.1.21 付け、ドイツ BfR 情報

(http://www.bfr.bund.de/en/questions_and_answers_on_the_effects_of_the_use_of_antibiotics_in_livestock_farming-128259.html)

ドイツの食品に関するリスク評価機関である連邦リスク評価研究所（BfR）が、畜産分野で使用される抗生物質の影響に関する Q&A をバージョンアップしました。

食用動物の疾病の予防や治療には、抗生物質を始め各種の医薬品が使われていますが、畜産物への残留を防ぐために、医薬品の使用から出荷までの休薬期間が定められています。したがって、畜産物中に残留した動物用医薬品による消費者の健康リスクは、極めて低く管理されています。一方、畜産分野で使用されている抗生物質に対して耐性を示す細菌が出現します。畜産分野で使用されている抗生物質がヒトの医療における耐性菌問題にどの程度寄与しているかよくわかっていませんが、畜産現場で出現した薬剤耐性菌が畜産物を介してヒトに感染する可能性はあります。BfR は畜産現場での抗生物質の使用を可能な限り減らすため、農場の衛生管理がきわめて重要であると考えています。このような前書きに続いて、「抗生物質とは何か、また畜産分野でどのようなものが使われているか」、「畜産分野でどのくらいの抗生物質が使われているのか」、「薬剤耐性とはどういうことか」など、13 の Q&A で、ドイツ政府が行っている実態調査結果などを基に詳しく説明しています。たとえば、「消費者が食品中の薬剤耐性菌から身を守る方法は」という Q に対して、「サルモネラやカンピロバクターなどの食中毒細菌の感染を防ぐための注意と同じであり、輸送、貯蔵及び調理を衛生的に行う必要がある。また、肉は 70°C、2 分間以上加熱しなければならない。」と説明しています。

◎ 新動薬情報 2015 年度第 3 号でご紹介した水産業での事例と同様に、畜産現場での抗生物質使用量を減らすためには、一般的な衛生管理の徹底と有効なワクチンに開発が重要でしょう。
(宮崎 茂)

帝王切開で生まれた新生児への膣播種

“Vaginal seeding” of infants born by caesarean section.

2016.2.23 付け British Medical Journal, Editorials

(<http://www.bmj.com/content/352/bmj.i227>)

広がりにつつある新生児への膣播種（viginal seeding）について、臨床医達が British Medical Journal 紙上で、以下のように懸念を表明しています。

私たちの腸管の中や皮膚表面には多くの微生物が生息しており、これらの微生物叢は私たちの健康へも大きな影響を及ぼしていると考えられています。新生児の微生物叢は、新生児が生後すぐに接触した微生物に影響を受けます。通常分娩で生まれた新生児の微生物叢は母親の膣の微生物叢に似ているのに対し、帝王切開で生まれた赤ちゃんの微生物叢は、母親の皮膚の微生物叢に似ています。

一方、多くの国で帝王切開による出産が全出産の4分の1以上を占めており、帝王切開で生まれた子供は、肥満、喘息、自己免疫病のリスクが高いという疫学調査もあります。このため、母親の膣粘膜をガーゼで拭いて新生児の体表に塗る膣播種を行う臨床医や、医師に膣播種を求める親が増えているそうです。

しかし、私たちの微生物叢と健康との関連についてはまだまだわからないことが多く、膣播種の効果も未確定です。一方、健康な母親の膣粘膜には、新生児敗血症の原因であるB群レンサ球菌のほか、性器ヘルペスの原因である単純ヘルペスウイルス、クラミジア、ナイセリアなどの病原微生物が生息していることがあります。したがって、膣播種によって新生児にこれらの感染症を起こしてしまう危険性があります。妊婦の20~30%がB群レンサ球菌を保菌しているという調査もあります。

膣播種の効果が未確定ですので、あえて危険を冒して膣播種を行うことは避けるべきです。

◎これと関連して、我々ヒトの微生物叢にはヒトの細胞数の10倍の細菌がいるという定説は誤りで、ヒトの細胞数と細菌数はほぼ1:1であるという論文報告がありました（Nature News, <http://www.nature.com/news/scientists-bust-myth-that-our-bodies-have-more-bacteria-than-human-cells-1.19136>）。私たちが持っている微生物叢の役割は重要ですが、過大評価するのは考えものです。新動薬情報2014年度第3号でご紹介した便移植の危険性についても参考にしてください。（宮崎 茂）

海藻不足が実験室で必要な寒天の供給に影響

Lab staple agar hit by seaweed shortage

2015.12.8 付け、Nature News

(<http://www.nature.com/news/lab-staple-agar-hit-by-seaweed-shortage-1.18970>)

寒天（agar）は *Gelidium* 属の海藻（テングサ）由来の多糖類で、水や栄養素と混合して比較的堅いゲルを形成できることから、細菌の培養など生物学分野での研究や検査に幅広く用いられていますが、最近その供給に異変が起きているそうです。乱獲の

影響で原料となる海藻の収穫量が減少し、価格もおよそ3倍に上昇しており、実験用の agar を供給している Thermo Fisher や Millipore Sigma などの試薬メーカーは、製品の出荷量を制限しているそうです。

第2次世界大戦前は日本が *Gelidium* 属海藻の主要な生産国でしたが、現在はモロッコ産が大部分を占めています。モロッコ政府は、海藻の減少に対応して2000年代には14,000トンほどだった海藻収穫量をおよそ6,000トンに制限し、海外への輸出も制限しています。*Gelidium* 属の海藻は、岩場で波による気泡が多く生じる場所で繁殖するので、養殖も難しいようです。また、agarの代用となる多糖類の探索も行われていますが、agarに代わりうる物質は見つかっていません。

◎ 研究室だけでなく、公衆衛生や臨床検査室での日常検査業務に影響が出ないように、世界レベルでの対応が必要な問題です。 (宮崎 茂)

どうして蚊を絶滅できないのか

Why can't we just kill all mosquitoes

2016.2.5 付け、CNN 情報

(<http://edition.cnn.com/2016/02/05/health/zika-virus-kill-all-mosquitoes/index.html>)

2014年に日本で70年ぶりにデング熱が発生した際は、蚊の駆除のために代々木公園などに殺虫剤を散布する姿が、たびたびテレビに流れました。最近では、ブラジル等で流行しているジカ熱対策のため、IAEAが放射線を利用して蚊の繁殖を防ぐ技術を開発途上国に提供するとの報道がありました。蚊は、デング熱やジカ熱だけでなく、チクングニア熱、日本脳炎、マラリアなど、多くの感染症の病原体を媒介するベクターで、これらの感染症の流行を防ぐためには、蚊の駆除が重要です。蚊の駆除には殺虫剤の散布が一般的ですが、薬剤耐性をもった蚊の出現が懸念されるため、他の駆除法が検討されています。IAEAが技術提供しようとしている、放射線によって雄の蚊の繁殖能力を失われる技術もその一つです。その他の有望な技術の一つが、蚊の腸管粘膜を障害する細菌を散布するというものです。また、遺伝子組換え技術を利用して、子孫にとって致死的な遺伝子を雄の蚊に組み込む技術も検討されています。

一方、蚊も生態系の重要な一員であることも忘れてはいけません。蚊の幼虫は水生の補食動物の重要な餌なので、蚊が絶滅すれば生態系に大きな影響を及ぼす可能性があります。

将来、より効果的な蚊の駆除法が開発されても、身近な水たまりを無くす、防虫スプレーの利用、長袖上着の着用など、平凡ではあるけれども効果的な工夫との組み合わせが重要だろうと研究者は強調しています。

◎ 私たちは複雑な生態系に助けられながら生活しています。「特効薬」は生態系などに予想外の影響をもたらす可能性もあります。一つの解決法に頼るのではなく、多方面から対策を考えることが重要でしょう。 (宮崎 茂)

2015年に最も苦情が多かった広告

2015's most complained about ads

2016.2.23 付け、ASA (Advertising Standard Authority、イギリス広告基準局) 情報
(<https://www.asa.org.uk/News-resources/Media-Centre/2016/2015-most-complained-about-ads.aspx#.Vt98Ga9unIV>)

イギリスには広告基準局 (Advertising Standard Authority、ASA) という機関があり、消費者に誤解を抱かせるような広告を審査し、結果によっては広告を禁止しています。この ASA が、2015年に消費者から苦情が多かった広告のトップ10を発表しました。ただ、苦情が多かった広告が不適切と判断されたわけではありません。トップ10のうち不適切との裁定が下ったのは1件だけです。興味深いのは、英国心臓財団 (British Heart Foundation) が放送した、父親が心臓病で死亡したと教室で語っている少年の映像が第6位に、保健省 (Department of Health) の禁煙キャンペーンが第8位に入っていることですが、どちらも不適切とは判定されていません。ASAの担当者は、消費者からの苦情は、「不快である」とか「攻撃的である」と言った視点からのものが多いですが、ASAの判断基準は、消費者に誤解を抱かせる (mislead) かどうかであると言っています。心臓財団や保健省の広告が苦情の多い広告トップ10に入ったということは、ある意味効果があったということなのかもしれません。

◎ 日本広告審査機構 (JARO) も ASA を参考にして設立されたということですが、その厳格さにはずいぶん差があるようです。たとえば、「有機農産物は無農薬だから安全」というような表現は不適切であると ASA は裁定していますし、世界的に有名な企業の乳酸菌製品の健康強調表示もたびたび不適切と裁定されています。それにしても、機能性表示食品制度は・・・。(宮崎 茂)

編集後記

新動薬情報、2015年度第4号をお届けします。

先日、食品安全委員会が開催した「食品安全の明日をともに考える国際シンポジウム」を聴講してきました。食品安全に関する現在の取り組み状況と今後の方向性について、興味深い講演を聞くことができました。講演者のお話も興味深かったのですが、一番面白かったのは、「消費者も勉強しなければいけないというが、情報が溢れている中で何を題材に勉強したらいいのか」という聴衆からの質問に、国立医薬品食品衛生研究所の畝山さんが、「国が出す情報を信じてください」と回答したところでした。「〇〇が危ない」などという本がよく売れ、「国の言うことは信用できない」という風潮がありますが、国が行っているリスク評価やリスク管理は、最新の科学的知見に基づいて行われています。食品安全委員会では、ウェブサイトで食品の安全性に関する情報を発信していますが、最近では、タイムリーに分かりやすい情報が提供されるようになってきました。食の安全について疑問があったら、先ず食品安全委員会のウェブサイトをチェックしてみてください。

編集委員長 宮崎 茂

新動薬情報 2015年 第4号

編集：新動薬情報編集委員会

編集委員 委員長 宮崎 茂

委 員 山本 譲、山口 真樹子、永田 尚子、薄井 典子、佐藤 彩乃、
馬場 光太郎