

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

紀南家畜保健衛生所
○山本敦司 吉川克郎

【背景および目的】

平成 17 年（2005）に副作用情報として顔面腫脹を呈する鶏の報告があり、それまでも数件の報告がなされている。^{2)、3)、4)、5)、6)}この顔面腫脹を引き起こす肉芽腫は、不活化ワクチンに含まれるオイルアジュバントに起因するアジュバント肉芽腫であると解明されている。アジュバント肉芽腫とは、アジュバントワクチンを接種したときに起こる肉芽腫のことである。通常はその後徐々に小さくなって癒痕化し、次第に吸収され、消失する。しかし、接種失宜等により、鶏が顔面腫脹を呈し、問題となることもある。

最近では、孵卵場でワクチン接種済の大雛を導入する採卵養鶏農家が主流であり、初生雛から各ワクチンを接種し、育雛する採卵養鶏農家は少数派になりつつあり、このような事例がおこることも少ないと思われた。

今回、管内 1 養鶏場において、不活化ワクチン接種が原因と思われる多数のアジュバント肉芽腫が発生したので、その概要と、今後のワクチン接種に対する農家指導を目的として実施した再現試験について報告する。

【発生概要】

平成 24 年 6 月中旬、採卵鶏 1600 羽飼養する管内 1 養鶏場において死亡鶏はないが顔が腫れている採卵用育成鶏が多数見られるとの通報があり、立入検査を実施した。鶏種はボリスブラウンで、育成鶏舎 520 羽中約 100 羽に顕著な顔面腫脹が認められた（写真 1, 2, 3, 4）。死亡鶏はなかった。鳥インフルエンザ簡易検査で陰性を確認後、当初、頭部腫脹症候群等を疑い病性鑑定を実施した。

【材料および方法】

1. 野外発生事例

顕著な顔面腫脹を呈したボリスブラウン（98 日齢）3 羽、他に血清 10 検体、気管スワブ 10 検体、クロアカスワブ 10 検体を材料に、細菌検査、ウイルス検査、抗体検査および病理組織学的検査を実施した（表 1）。

表 1 野外発生事例の材料と検査方法

○材	料	ボリスブラウン	98 日齢	: 発症鶏 3 羽
----	---	---------	-------	-----------

- 血清、気管・クロアカスワブ : 各 10 検体
- 細菌検査 心、肺、肝、脾、全血、顔面腫脹部皮下スワブを血液寒天、DHL 寒天、チョコレート寒天にスタンプ。37℃ 24～48 時間、好気・微好気培養。
- ウイルス検査
- ・ウイルス分離 気管スワブ、クロアカスワブを 10 日齢発育鶏卵接種。37℃ 6 日間孵卵。
 - ・PCR 検査 気管スワブ、気管乳剤上清、腎乳剤上清から RNA 抽出。トリメタニューモウイルスの RT-PCR 検査。
 - ・抗体検査 鳥インフルエンザ : ゲル内沈降反応
トリメタニューモウイルス : 中和試験
- 病理組織学的検査 HE 染色、PAS 染色、脂肪染色 (ズダン III)

ワクチネーションプログラム

H24.3.15	7d	ND・IB	生	飲水投与
H24.3.30	22d	POX	生	翼膜接種
H.24.4.3	26d	IBD	生	飲水投与
H24.5.25	78d	ND・IB・IC(*)	オイル	皮下接種
H24.6.14	98d	サルモネラ	オイル	皮下接種

この時、顔面腫脹に気づく

* : 用法・用量 : 5 週齢以上の鶏の頸部中央部の

皮下に 1 羽当たり 0.5mL を注射する。

採卵鶏又は種鶏を廃鶏として食鳥処理場へ出荷する場合は、本剤は出荷前 20 週間は使用しないこと。

2. 再現試験

ボリスブラウン (504 日齢) 40 羽 (I)、ジュリア (446 日齢) 40 羽 (II) を用いて、各 8 区の試験区を設定し、成鶏用飼料を不断給餌で 28 日間飼養した。試験期間中は臨床症状を観察し、試験前、試験中間、試験後に採血し、接種部位の違いによる抗体上昇への影響をみるため NDHI を実施した。試験終了後、症状を呈した試験鶏を病性鑑定に供した (表 2)。

表 2 再現試験方法

○試験鶏	I ボリスブラウン	504 日齢	計 40 羽
	II ジュリア	446 日齢	計 40 羽
○試験区分 (写真 5、注)		I	II
① 頸部 肩部 寄り 背側	皮下	ワクチン 0.5mL	5 羽 5 羽

②	頸部	肩部	寄り背側	皮下	生食 0.5mL	5羽	5羽
③	頸部	肩部	寄り背側	筋肉	ワクチン 0.5mL	5羽	5羽
④	頸部	肩部	寄り背側	筋肉	生食 0.5mL	5羽	5羽
⑤	頸部	頭部	寄り背側	皮下	ワクチン 0.5mL	5羽	5羽
⑥	頸部	頭部	寄り背側	皮下	生食 0.5mL	5羽	5羽
⑦	頸部	頭部	寄り背側	筋肉	ワクチン 0.5mL	5羽	5羽
⑧	頸部	頭部	寄り背側	筋肉	生食 0.5mL	5羽	5羽

※ワクチンは発生農家のオイルアジュバントワクチンを使用。

- 試験期間 28日間
- 調査項目 臨床症状 NDHI（試験の前、中間、後の3回）
試験後は発症鶏を中心に野外発生事例と同様に病性鑑定。

注：頸部肩部寄り背側とは、両肩関節と背線の交差付近
頸部頭部寄り背側とは、頭蓋後頭部の関節付近

【成績】

1. 野外発生事例

1) 剖検所見

野外発生事例の剖検所見では、両側又は左側の顔面腫脹部皮下及び頭部皮下に粟粒大の黄白色結節が多数認められた（写真6）。鼻腔には特異所見なし（写真7）。

2) 細菌、ウイルス、抗体検査

病原体の関与は認められなかった。

3) 病理組織学的検査

HE染色では顔面腫脹部及び頭部皮下組織で皮下粘膜組織に肉芽腫が多数形成され、リンパ球高度浸潤、偽好酸球浸潤、結合組織増生、線維芽組織細胞増生し、一部肉芽組織様を呈した（写真8, 9）。肉芽腫中心部には壊死巣も見られた（写真10）。

腫脹部以外には特異な所見は認められなかった。

脂肪染色では顔面腫脹部及び頭部皮下組織で多数の肉芽腫において、中心部の壊死巣にズダンⅢ陽性顆粒認められた（写真11）。これは、オイルアジュバントの影響によるものと推察された。

4) 診断

以上のことから、オイルアジュバントワクチン接種による顔面

及び頭部皮下組織のアジュバント肉芽腫と診断した。

今回の事例の発生原因は、①ワクチンによる副反応、②ワクチン接種時の失宜（本来鶏の頸部中央部皮下に接種すべきであるところを、筋肉あるいは頸部の上部（頭側）に接種）のいずれかと考えられるが、この時点でどちらによるかについては確定できていない。よって、これらを含めて今後のワクチン接種に対する農家指導を目的として、再現試験を実施した。

併せて、薬事法第77条の4の2第2項に基づき、副作用等の報告を実施した。

2. 再現試験

1) 臨床症状（2鶏種共通）

接種2日目より顔面腫脹が頭部皮下接種の⑤区において認められ始め、最終的に⑤区のみで全羽に顔面腫脹が認められた（写真12, 13）。また、産卵率もワクチン接種区（①③⑤⑦）全てにおいて2週間で0%となったが、その後2週間で回復した。

そこで、頭部皮下接種の⑤区と、対照として頭部筋肉接種の⑦区の各3羽を病性鑑定に供した。

2) 剖検所見

⑤区：左右眼瞼周囲が腫脹し、その内部は粘液貯留し、硬化したチーズ様物及び黄白色粟粒大の結節を多数認めた（写真14, 15）。

⑦区：特異所見なし

3) 病理組織学的検査

⑤区のHE染色は、眼瞼周囲の腫脹部で肉芽腫が多数形成されており、野外発生事例と同様であった（写真16, 17）。

⑦区：特異所見なし

4) 抗体検査

ワクチン接種鶏全てNDHI価が、ブースター効果により×4096以上となり接種部位の違いによる効果の差異は判断できなかった。

5) 再現試験まとめ

以上の結果及びその後の状況から、頸部背側皮下の肩部寄りへの接種では、顔面腫脹を伴う事例は発症しにくいと考えられた（写真18）。

6) 他農場聴き取り

管内で同様のワクチン接種をしている農場 1 戸では現在のところ顔面腫脹は認められていない。

7) 当該農場その後

当該農場では、ビタミン添加等ストレス低減を指示したところ、悪化することなく、通報時が症状のほぼピークであり、徐々に治まった。また、産卵率においても、特に変わりなく経過したとのことであった。

当所としては、今後の導入での同ワクチン接種時には、先ほどの内容を遵守するよう指導したところ、別のロットで 9 月末にワクチン接種をしたが経過は順調であるとのことだった。

【考察】

鶏では不活化オイルアジュバントワクチン接種後に頸部や胸部の筋肉にしこり（微小結節）ができたり、顔面が腫脹して、オイルアジュバントに起因する肉芽腫あるいは肉芽腫性炎と診断された報告がある。そのような事例ではワクチンを頸部中央部の皮下に接種すべきところを誤って筋肉内に接種、あるいは頭側に近い頸部皮下に接種しており、ワクチン接種失宜が原因であるとしている。

今回の事例では、78 日齢で ND・IB・IC (A,C 型) の混合不活化ワクチンが接種されており、98 日齢で 520 羽中約 100 羽で顕著な顔面腫脹が認められた。しかし、ワクチンは皮下に接種されており、接種部位も頸部頭側ではないことから、接種失宜かどうかの判断はできなかった。また、ワクチンの使用説明書に副反応でまれに顔面腫脹が認められる場合があると記載されており¹⁾、また、以前の副作用情報にも頸部上部の皮下に注射すると、摂餌の際ワクチン液が頭部に流れ、頭部が腫脹することがあるとの記載もされているので²⁾、副反応の可能性もある。

いずれにしても、今回見られた肉芽腫が過去の報告と組織的に酷似しており、不活化ワクチン接種から肉芽腫形成までの時間経過について、つじつまが合うこと、脂肪染色でズダンⅢ陽性顆粒が認められたことから、不活化ワクチンに含有されるオイルアジュバントに起因するアジュバント肉芽腫と診断した。

今後もワクチン接種時には鶏の状態をよく観察し、適切なワクチン接種について遵守するよう、引き続き指導していき、養鶏農家の経営安定につなげていきたい。

最後に、再現試験にあたり試験鶏や資材にご協力いただいた畜産試験場養鶏研究所に深謝いたします。

【参考文献】

- (1)一般財団法人化学及血清療法研究所：オイルバックス® NB₂AC 使用説明書
- (2)藤井武ら：採卵育成鶏における *Mycoplasma gallisepticum* 不活化ワクチン接種失宜によると思われる顔面腫脹の発生、鶏病研究会報第 27 巻第 3 号、149-153（1991）
- (3)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、動衛研研究報告第 109 号、4-5（2003）
- (4)川鍋真理：鶏の浅胸筋および皮下組織にみられたアジュバント肉芽腫、動衛研研究報告第 109 号、21-22（2003）
- (5)農林水産省動物医薬品検査所：副作用情報データベース（2005）
- (6)岩手県農林水産部：種鶏に認められたアジュバント肉芽腫、平成 19 年度岩手県家畜衛生年報、131（2007）