

学 位 論 文 要 旨

氏名 遠藤 祥郎

題 目：サラブレッドの輸送関連性呼吸器疾患の予防法に関する研究

論文要旨：

輸送熱の主な原因は、扁桃や気管の常在細菌である *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* が気管支 - 肺胞領域に侵入し感染することである。免疫機能を賦活化するためウマに輸送日を含む輸送前 3 日連続で IFN- α を投与すると、輸送熱発症後の臨床症状の改善が良好であったことが報告されているが、当該プロトコルでは輸送熱を完全には予防することができなかった。一方、フルオロキノロン系抗菌薬は広域スペクトルであり、ウマ医療域において長時間作用型の抗菌薬として臨床的に使用されてきた。しかし、フルオロキノロン系抗菌薬を輸送熱の予防のため投与したという報告は見当たらなかった。

一方で抗菌薬の使用には耐性菌出現の問題がある。G-CSF は骨髄中の顆粒球の増殖および末梢血への動因を促進することが知られている。また、輸送熱を発症した群で血清中の G-CSF が有意に高かったという結果が得られているため、G-CSF の上昇は自然な治癒反応の一つであり、輸送熱の原因菌である *S. zooepidemicus* の排除に適した状態であると考えられる。しかしながら、著者らの知る限り輸送中のウマに対する G-CSF 製剤の効果に関する報告は見当たらなかった。このことから、サラブレッドにおいて輸送熱予防に対する抗菌薬および免疫賦活剤の有効性を検討するために以下の 5 検討を実施した。第 1 および第 2 の検討は ERFX の有効性を、第 3 および第 4 の検討は MRFX の有効性を、第 5 の検討はフィルグラスチムの有効性を検討することを目的とした。

第 1 の検討として、IFN- α を併用した ERFX の輸送直前投与の輸送熱予防効果を検証した。その結果、輸送後の直腸温、末梢血中 WBC 数、N/L Ratio および SAA、TBA 中 WBC 数および白血球百分率は対照群と比較して有意に低く、IFN- α を併用した ERFX の輸送直前投与は、IFN- α の単独投与よりも効果的に輸送熱を予防することが明らかとなった。これは ERFX が輸送熱の主因菌である *S. zooepidemicus* の菌数を顕著に減少させた結果、*S. zooepidemicus* の下気道への侵入を軽減したためであると考えられた。これらのことから、IFN- α を併用した ERFX の輸送直前投与は輸送熱予防に対し有効であることが証明された。

第 2 の検討として、IFN- α を併用しない ERFX 単独での輸送直前投与の輸送熱予防効果を、レース未経験の 2 歳馬ではなく成熟した競走用馬で検証した。その結果、輸送後の直腸温、末梢血中の WBC 数および SAA は対照群と比較して有意に低く、ERFX 製剤の輸送直前投与は、IFN- α を併用しなくても効果的に輸送熱を予防することが明らかとなった。また、血漿中のコルチゾルも対照群と比較して有意に低く、これは ERFX が *S. zooepidemicus* の下気道への侵入を軽減した結果、輸送中のウマが受けるストレスが低減されたためと考えられた。本研究により IFN- α を併用しない ERFX 単独での輸送直前投与は輸送熱予防に対し有効であることが

証明された。また、ERFX は レース未経験の 2 歳馬ではなく成熟した競走用馬においても有効であることが示唆された。

第 3 の検討として、IFN- α を併用した MRFX の輸送直前投与の輸送熱予防効果を、ERFX と比較した。その結果、輸送後の血液性状において N/L Ratio および SAA が対照群と比較して有意に低く、ERFX と同様の効果があることが示された。これは MRFX が輸送熱の主因菌である *S. zooepidemicus* の菌数を顕著に減少させた結果、*S. zooepidemicus* の下気道への侵入を軽減したためであると考えられた。これらのことから、輸送後の感染に伴う炎症反応抑制における MRFX の有効性が示された。

第 4 の検討として、IFN- α を併用しない MRFX 単独での輸送直前投与の輸送熱予防効果を MRFX 導入前と比較した。その結果、MRFX 導入後の輸送後の直腸温が導入前と比較して有意に低く、MRFX の輸送熱予防効果が明らかとなった。また、輸送後の治療内容から、MRFX を輸送前に投与すると治療が必要となるウマが減少し、発熱しても軽症で済むことが明らかとなった。以上のことから、MRFX の輸送直前投与は単独でも輸送熱予防に対して臨床的に有効であることが証明された。

第 5 の検討として、G-CSF 製剤の一つであるフィルグラスチムの輸送直前投与後の血液性状における効果を検証した。その結果、輸送後の血液性状において WBC 数および桿状/分葉好中球比は対照群と比較して G-CSF 群で有意に高かった。このことにより、フィルグラスチムを投与した場合、好中球を含む顆粒球が骨髄から動員され、自然免疫を 48 時間以上活性化させ、その結果、*S. zooepidemicus* の侵入を防ぐ可能性が示唆された。以上のことから、輸送中の自然免疫活性化におけるフィルグラスチムの有効性が示された。

本研究により、ERFX および MRFX の輸送直前投与はそれぞれ単独でも輸送熱予防に対して臨床的に有効であることが証明された。また、輸送中の自然免疫活性化におけるフィルグラスチムの有効性が示された。

学位論文審査の結果の要旨

氏 名	遠藤 祥郎
審 査 委 員	主 査：鹿児島大学 教 授 帆保 誠二
	副 査：山口大学 教 授 田浦 保穂
	副 査：鹿児島大学 教 授 三角 一浩
	副 査：鹿児島大学 准教授 島添 孝
	副 査：鹿児島大学 准教授 三浦 直樹
題 目	サラブレッドの輸送関連性呼吸器疾患の予防法に関する研究
<p>審査結果の要旨：</p> <p>輸送関連性呼吸器疾患（輸送熱）の主な原因は、扁桃や気管の常在細菌である <i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i> が気管支肺胞領域に侵入し感染することである。フルオロキノロン系抗菌薬は広域スペクトルであり、ウマ医療域において長時間作用型の抗菌薬として臨床的に使用されてきた。しかし、フルオロキノロン系抗菌薬を輸送熱の予防のため投与したという報告は見当たらなかった。</p> <p>一方、G-CSF は骨髄中の顆粒球の増殖および末梢血への動因を促進することが知られている。しかしながら、輸送中のウマに対する G-CSF 製剤の効果に関する報告は見当たらなかった。このことから、サラブレッドにおいて輸送熱予防に対する抗菌薬および免疫賦活剤の有効性について検討することを本研究の目的とした。</p> <p>第 1 章において IFN-α を併用した ERFX の輸送直前投与の輸送熱予防効果を検証した。その結果、輸送後の直腸温、末梢血中の WBC 数、N/L Ratio および SAA、また TBA 中の WBC 数および好中球の百分率は対照群と比較して有意に低く、IFN-α を併用した ERFX の輸送直前投与は、IFN-α の単独投与よりも効果的に輸送熱を予防することが明らかとなった。</p> <p>第 2 章において IFN-α を併用しない ERFX 単独での輸送直前投与の輸送熱予防効果を、レース未経験の 2 歳馬ではなく成熟した競走馬で検証した。その結果、輸送後の直腸温、末梢血中の WBC 数および SAA は対照群と比較して有意に低く、ERFX 製剤の輸送直前投与は、IFN-α を併用しなくても効果的に輸送熱を予防することが明らかとなった。また、血漿中のコルチゾルも対照群と比較して有意に低く、輸送中のウマが受けるストレスが低減されたためと考えられた。</p>	

第 3 章において IFN- α を併用した MRFX の輸送直前投与の輸送熱予防効果を, ERFX と比較した。その結果, 輸送後の血液性状において N/L Ratio および SAA が対照群と比較して有意に低く, ERFX と同様の効果があることが示された。

第 4 章において IFN- α を併用しない MRFX 単独での輸送直前投与の輸送熱予防効果を, MRFX 導入前と比較した。その結果, MRFX 導入後の輸送後の直腸温が導入前と比較して有意に低く, MRFX の輸送熱予防効果が明らかとなった。また, 輸送後の治療内容から, MRFX を輸送前に投与すると治療が必要となるウマが減少し, 発熱しても軽症で済むことが明らかとなった。

第 5 章において G-CSF 製剤の一つであるフィルグラスチムの輸送直前投与後の血液性状における効果を検証した。その結果, 輸送後の血液性状において WBC 数および桿状/分葉好中球比は対照群と比較して G-CSF 群で有意に高かった。このことにより, フィルグラスチムを投与した場合, 好中球を含む顆粒球が骨髓から動員され, 自然免疫を 48 時間以上活性化させ, その結果, *S. zooepidemicus* の侵入を防ぐ可能性が示唆された。

これらの研究成果は, 「Effects of pre-shipping enrofloxacin administration on fever and blood properties in adult Thoroughbred racehorses transported a long distance.」, 「Effects of pre-shipping marbofloxacin administration on fever and blood properties in healthy Thoroughbreds transported a long distance.」, 「Comparison of the Occurrence of Transportation-associated Fever in 2 Years Old Thoroughbreds before and after Introduction of Prophylactic Marbofloxacin Administration.」及び「Effects of low-dose G-CSF formulation on hematology in healthy horses after long-distance transportation.」として獣医学分野の国際的な学術雑誌に公表された。

以上のように, 本研究によって, ERFX および MRFX の輸送直前投与はそれぞれ単独でも輸送熱予防に対して臨床的に有効であることが証明された。また, 輸送中の自然免疫活性化におけるフィルグラスチムの有効性が示され, 将来につながる興味深い研究成果であった。

以上により, 本論文は博士 (獣医学) の学位に値するものと判定された。