

## —日本で使用されている動物用ワクチン (Ⅲ)— 猫用ワクチンの概説

### 1 猫白血病ウイルス感染症ワクチン

堀内雅之<sup>†</sup> (農林水産省動物医薬品検査所)

#### 1 はじめに

猫白血病ウイルス (*Feline leukemia virus*: FeLV) はレトロウイルス科オルトレトロウイルス亜科ガンマレトロウイルス属に属するウイルスで、逆転写酵素及びエンベロープを有する1本鎖2分節RNAウイルスである。野外から分離されているFeLVは、エンベロープ糖蛋白の違いに関して、主に、FeLV-A、FeLV-B及びFeLV-Cの3つのサブグループに干涉試験による分類がなされている [1]。このうちFeLV-BとFeLV-Cは猫体内での増殖能力は低く、また、単独では猫間での伝播も成立しない [2, 3]。しかし、FeLV-Aが随伴することによって体内での増殖及び伝播も可能となる。また、FeLV-Aは猫間の感染で抗原変異が少ないが、FeLV-B及びFeLV-Cは頻繁に抗原変異を起こしていることが報告されている [4]。

FeLVは猫白血病ウイルスという名のとおおり、リンパ系腫瘍を引き起こし得る、腫瘍原性を持ったウイルスであるが、その感染は必ずしも白血病を起こすとは限らない。FeLV感染症はリンパ系及び骨髄系細胞の増殖性または変性性疾患が基礎となり、白血病の他に、免疫抑制、貧血、汎白血球減少症、糸球体腎炎など多彩な臨床像を呈する。FeLVに暴露された猫の全てが上述した臨床像をとるということは無く、その多くは免疫により回復するが、FeLVが骨髄内で増殖する持続感染の状態となると転帰は悪く、また、ウイルスの排泄を続けることになる。FeLVに対する特異的な抗ウイルス薬は無く、上述した臨床症状に対しては対症療法しか存在しないため、いかにしてFeLV持続感染とさせないかが重要である。

現在、“猫白血病ウイルスによる持続性ウイルス血症の予防”を効能・効果として有するワクチンは、組換え型の単味及び混合ワクチン並びに非組換え型不活化混合ワクチンが国内で使用されている (表1)。

#### 2 ワクチンの概要

FeLV組換え型ワクチンは、1996年6月に我が国初の動物用組換え型ワクチンとして承認された。このような組換え型ワクチンに関して、FeLV感染腫瘍細胞から特定の抗原を回収・精製して利用する研究の報告がある他 [5]、FeLV-Aのエンベロープ糖蛋白であるgp70に特定のアジュバントを加えたワクチンに関する研究が報告されており [6]、その有用性が確認されている。同様にFeLV不活化ワクチンについてもその有効性などが確認されている [7]。

#### 3 製法及び使用方法

##### (1) 製法

組換え型ワクチンに主成分として使用されている免疫原は、gp70精製抗原あるいはp45精製抗原となっている。両者ともに遺伝子組換え大腸菌に特定の蛋白を発現させ、回収、精製したものである。いずれの免疫原もFeLV-Aのエンベロープ蛋白である。組換え型ワクチンは、単味ワクチンと混合ワクチンとに分かれるが、前者は精製した抗原を利用する事による他動物種由来材料 (培養に用いる血清など) を含まないなどの利点を生かしたもので、後者は多種混合ワクチンとすることでその利便性を高めたものであると考えられる。

非組換え型ワクチンは、FeLVを培養細胞で増殖させて得たウイルス液を不活化したものを有効成分としている。現在、非組換え型のFeLV不活化単味ワクチンはわが国で使用されておらず、混合ワクチンの1成分として使用されている。

国内で使用されている、組換え型、非組換え型のFeLVワクチンは全てアジュバントを添加したワクチンである。

##### (2) 用法及び用量

用法及び用量は表1にまとめたとおりである。製品に

<sup>†</sup> 連絡責任者：堀内雅之 (農林水産省動物医薬品検査所第一部)

〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1 ☎032-321-1939 FAX 032-329-1769 E-mail: horiuchi@nval.maff.go.jp

表1 猫白血病ウイルスワクチンの概要

一般的名称	商品名	製造販売者	効能に対する主成分	アジュバント	用法・用量
<b>組換え型ワクチン</b>					
猫白血病（アジュバント加）ワクチン（組換え型）	リュウコゲン	ビルバックジャパン	大腸菌発現組換え猫白血病ウイルスp45精製抗原	・水酸化アルミニウム ・精製サポニン	1mlずつを9週齢以上の猫の皮下に15～21日間隔で2回注射する。
猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症・猫汎白血球減少症・猫白血病（組換え型）混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	ファイライン-4	微生物化学研究所	組換え大腸菌発現猫白血病ウイルスgp70精製抗原	・無水マンニトール ・オレイン酸エステル 加スクワラン液	1mlを約2カ月齢以上の猫の皮下または筋肉内に3週間隔で2回注射する。
猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症3価・猫汎白血球減少症・猫白血病（組換え型）混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	ファイライン-6	微生物化学研究所	組換え大腸菌発現猫白血病ウイルスgp70精製抗原	・無水マンニトール ・オレイン酸エステル 加スクワラン液	0.5mlを約2カ月齢以上の猫の皮下に3週間隔で2回注射する。
猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症3価・猫汎白血球減少症・猫白血病（組換え型）・猫クラミジア感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	ファイライン-7	微生物化学研究所	組換え大腸菌発現猫白血病ウイルスgp70精製抗原	・無水マンニトール ・オレイン酸エステル 加スクワラン液	1mlを約2カ月齢以上の猫の皮下に3週間隔で2回注射する。
<b>非組換え型ワクチン</b>					
猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症・猫汎白血球減少症・猫白血病・猫クラミジア感染症混合（油性アジュバント加）不活化ワクチン	フェロバックス5	共立製薬	猫白血病ウイルス1161E株	・エチレン-無水マレイン酸コポリマー ・アクリル酸-スチレンコポリマー ・エマルシゲンSA	8週齢以上の猫に1ml（1バイアル）ずつ2～4週間隔で2回筋肉内または皮下に注射する。

過去5年間検定実績の無い製品を除外した。

よって接種対象及び接種間隔が若干異なるほか、1製剤だけ用量が0.5mlと少なくなっている。接種経路は、通常皮下注射となっている。

#### 4 使用上の注意

本ワクチンに特徴的な使用上の注意として、発症前や潜伏感染状態の猫に対して用いた場合の記述がある。リュウコゲンにおける添付文書の記載では、そのような場合接種しても防御できない場合がある（一部抜粋・略）となっており、ファイライン-4、同-6、同-7の添付文書における記載では、そのような場合に注射しても病気の進行を止めることはできない（一部抜粋・略）、フェロバックス5の添付文書の記載では、そのような場合猫に本剤を注射しても病気の進行を止めることはできないので留意すること、となっている。いずれの製品でも、発症前・潜伏感染状態の猫に対する効能・効果を持っておらず、移行抗体消失後の若齢猫が感染源に接触する前に獲得免疫を賦与させる事が肝要であると考えられる。

その他使用上の注意は多項目に渡るため、使用に当たっては添付文書を参照の上使用されたい。

#### 5 おわりに

FeLV感染症に対するワクチンは、FeLVがレトロウ

イルスであるため抗原性が変異しやすいことなど様々な障害がある中、先ず遺伝子組換え型ワクチンが承認され、その翌年に非組換え型ワクチンが承認された。人におけるレトロウイルス感染症である、ヒト後天性免疫不全ウイルスやヒトTリンパ球向性ウイルス1などに対するワクチンが未だ製品化されない中、獣医領域でこれら製品が開発されていることは画期的なことであると考えられる。どのような感染症にも言えることではあるが、FeLVそれ自体やその感染症の病理発生に関して不明な点は多く、今後の研究が期待されている。研究の進歩に伴いより効果的なワクチンの開発が期待されるが、それらは、小動物臨床領域で重要な疾病であるFeLV感染症に対する利益のみならず、人のレトロウイルスに対するワクチン研究にもつながる可能性を有している。また、どの製品も比較的新しいワクチンであるため、使用されることに伴い、猫群内におけるFeLVが変化してゆく可能性も排除できないため、ワクチン開発の研究だけが重要ということは無く、実際に臨床現場で猫に接する、諸先生方の報告・研究といったものが、特に重要になってくるものと考えられる。

#### 参考文献

[1] Sarma PS, Log T : Viral interference in feline

- leukemia-sarcoma complex, *Virology*, 44, 252-258 (1971)
- [2] Jarrett O, Russell PH : Differential growth and transmission in cats of feline leukaemia viruses of subgroups A and B, *Int J Cancer*, 21, 466-472 (1978)
- [3] Jarrett O, Golder MC, Toth S, Onions DE, Stewart MF : Interaction between feline leukaemia virus subgroups in the pathogenesis of erythroid hypoplasia, *Int J Cancer*, 34, 283-288 (1984)
- [4] Russell PH, Jarrett O : The specificity of neutralizing antibodies to feline leukaemia viruses, *Int J Cancer*, 21, 768-778 (1978)
- [5] Nick S, Klawns J, Friebel K, Birr C, Hunsmann G, Bayer H : Virus neutralizing and enhancing epitopes characterized by synthetic oligopeptides derived from the feline leukaemia virus glycoprotein sequence, *J Gen Virol*, 71, 77-83 (1990)
- [6] Marciani DJ, Kensil CR, Beltz GA, Hung CH, Cronier J, Aubert A : Genetically-engineered subunit vaccine against feline leukaemia virus : protective immune response in cats, *Vaccine*, 9, 89-96 (1991)
- [7] Hines DL, Cutting JA, Dietrich DL, Walsh JA : Evaluation of efficacy and safety of an inactivated virus vaccine against feline leukemia virus infection, *J Am Vet Med Assoc*, 199, 1428-1430 (1991)

## 2 猫免疫不全ウイルス感染症ワクチン(不活化ワクチン)

堀内雅之 (農林水産省動物医薬品検査所)

### 1 はじめに

猫免疫不全症ウイルス (*Feline immunodeficiency virus* : FIV) は、レトロウイルス科オルトレトロウイルス亜科レンチウイルス属に属するウイルスで、逆転写酵素及びエンベロープを有する+鎖RNAウイルスである。

FIV感染症は、発熱、リンパ節腫大、抗体陽転などを特徴とする急性期、臨床症状を示さない無症状期、全身のリンパ節腫大が再度現れる持続性リンパ節腫大期、免疫異常に伴う口内炎や歯肉炎などが出現するエイズ関連症候群期、各種日和見感染、骨髄抑制などのエイズ期の5つの病期に分類され [1, 2]、特にエイズ関連症候群期と診断されてからは1年以内、エイズ期と診断されてからは1~3カ月以内に死亡すると報告されていることから、後期ほど予後が悪いと報告されている。インターフェロンや逆転写酵素阻害剤を用いる治療法が研究されているが、現在までのところ確立されたものはない。一方、無症状期の経過は、数年に渡るものから、生涯無症状のままというものまで様々であると報告されている [3-5]。

FIVは主に咬傷などで起きた傷口から侵入して感染し、粘膜を介した接触感染効率はあまり良くないと考えられている [6, 7]。感染を防ぐ上で最も重要な対策はFIV感染猫との接触の機会を無くすことであり、屋内飼育猫に比べて野外に出ることが可能な猫の感染率は高いと報告されている [8]。よって本感染症を予防し、国内の感染率を減らしていくためには屋内飼育が推奨されるものと考えられる。しかし、一度屋外に出る事に慣れてしまった猫を屋内飼育に変える事の難しさや、飼育者の考えなどもあり、屋内飼育を徹底するのは容易なことでは

はなく、また、FIV感染猫を非感染猫と同居させざるを得ない場合など、感染機会との隔離が困難なケースが存在すると考えられる。

### 2 ワクチンの概要

本稿で扱うFIV感染症不活化ワクチンは、FIV感染症罹患猫が持続性リンパ節腫大期以降の病期を発症すると致死的な転帰をたどることや、感染の機会との隔離が困難な場面が想定されることの2点から、臨床上的意義があるものと考えられる。FIV感染症ワクチンに関してウイルス全粒子不活化ワクチン、ウイルスと感染細胞を丸ごと不活化したワクチン、ウイルス粒子の一部を用いたペプチドワクチン、DNAワクチン、ベクターワクチンなどの多種多様な研究が行われてきたが、現在本邦で承認されているワクチンは1製剤のみである。その概要を表1に示す。

FIVは群特異抗原やエンベロープ蛋白の遺伝学的な差異により、AからF型のサブタイプがこれまで報告されている。本邦においてはA型、B型、C型およびD型のサブタイプの存在が報告されており、2008年にNakamuraら [9] によって行われた全国の血清学的、遺伝学的・系統発生的な調査によると、FIV感染症不活化ワクチンが接種されていない猫1,770例の内23.2%の猫が血清反応陽性であり、末梢血中プロウイルスのシーケンスと系統発生的解析により、サブタイプA型が30.2%、B型が42.2%、C型が5.5%、D型が22.1%であったと報告されている。本製剤は異なる2つのサブタイプの不活化FIVが主成分となっていることが特徴であるが、その内、FIVペタルマ株はサブタイプA、FIV静

表1 猫免疫不全ウイルス感染症ワクチンの概要

一般的名称	商品名	製造販売者	主成分	アジュバント	用法・用量
猫免疫不全ウイルス感染症（アジュバント加）不活化ワクチン	フェロバックSFIV	北里研究所	・猫リンパ球継代細胞持続感染猫免疫不全ウイルスペタルマ株 ・猫リンパ球継代細胞持続感染猫免疫不全ウイルス静岡株	・エチレン-無水マレイン酸コポリマー ・アクリル酸-スチレンコポリマー ・エマルシゲンSA	8週齢以上の猫に、1回1mlずつを2～3週間間隔で3回、皮下注射する。免疫の持続を目的として本ワクチンを追加注射する場合は、最後の注射から1年以上の間隔をあけて1mlを1回皮下注射する。

過去5年間検定実績のない製品を除外した。

岡株はサブタイプDに属する。この製品は、主成分である不活化FIVサブタイプと異なるサブタイプであるサブタイプBに対しても防御能を賦与すると報告されている[10]。

### 3 製法及び使用方法

#### (1) 製法

本製剤は、FIVペタルマ株持続感染猫リンパ球継代細胞FL6-SF株とFIV静岡株持続感染猫リンパ球継代細胞Shiz-SF株を増殖させ、ホルマリンで不活化したものをそれぞれ混合し、アジュバントを加えて製造されている。

#### (2) 用法及び用量

用法及び用量は、「8週齢以上の猫に、1回1mlずつを2～3週間間隔で3回、皮下注射する。免疫の持続を目的として本ワクチンを追加注射する場合は、最後の注射から1年以上の間隔をあけて1mlを1回皮下注射する。」である。初年度の投与回数が、他の猫用ワクチンの多くは2回となっているのに対し、本製剤では3回となっていることに留意されたい。

### 4 使用上の注意

他の多くのアジュバントを加えた不活化猫用ワクチンと同様、ワクチン接種部位関連肉腫に関する注意が記載されている。本ワクチンは接種回数が多いため、接種部位を注射の都度変えて行うなどの注意が必要である。その他使用上の注意が添付文書に記載されているため、接種される際は添付文書をよく参照されたい。

### 5 おわりに

本製剤は2007年6月に、その効能または効果を「猫免疫不全ウイルスの持続感染の予防」として承認されており、比較的新しい製品である。本製剤が対象とするFIVは抗原変異を起こしやすく、進化のスピードが速いと考えられているレトロウイルスであるため、実際に野外で使用されていくことが本邦のFIVサブタイプ分布に与える影響については今後注意深く観察していかなければならない。また、ワクチンが使用されることは、FIV感染症の診断にも影響を及ぼす。現在市販されている各

種FIV感染症診断薬は、全てFIVに対する抗体を検出するものであり、本ワクチンを接種された猫の血清中抗体は陽転すると報告されている[11, 12]。本ワクチンが本邦に先行して販売されている米国では、American Association of Feline Practitioner や Academy of Feline Medicine は本ワクチン接種前に抗体検査をすることを推奨している。本製剤接種猫の血清中抗体とFIV感染猫血清中抗体が識別可能であるという報告もあるが[13]、いわゆるベッドサイドテストではないため、実用化が待たれる。現行の診断薬で陽性と判定する際にはワクチン接種歴の確認が必要であると考えられる。

本製剤は、レトロウイルスの中でもレンチウイルスに対して存在するヒトの製剤をも含めて唯一のワクチンである。本ウイルス感染症の予防に関して突破口を開いた意義は大きく、今後もさらなる研究が期待される。

### 参考文献

- [1] Ishida T, Tomoda I: Clinical staging of feline immunodeficiency virus infection, *Nippon Juigaku Zasshi*, 52, 645-648 (1990)
- [2] Pedersen NC, Yamamoto JK, Ishida T, Hansen H: Feline immunodeficiency virus infection, *Vet Immunol Immunopathol*, 21, 111-29 (1989)
- [3] Ishida T, Taniguchi A, Matsumura S, Washizu T, Tomoda I: Long-term clinical observations on feline immunodeficiency virus infected asymptomatic carriers, *Vet Immunol Immunopathol*. 35, 15-22 (1992)
- [4] Kahler SC: FIV diagnosis not an imminent death sentence, *J Am Vet Med Assoc*, 209, 1832 (1996)
- [5] Addie DD, Dennis JM, Toth S, Callanan JJ, Reid S, Jarrett O: Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus, *Vet Rec*, 146, 419-424 (2000)
- [6] Yamamoto JK, Sparger E, Ho EW, Andersen PR, O'Connor TP, Mandell CP, Lowenstine L, Munn R, Pedersen NC: Pathogenesis of experimentally induced feline immunodeficiency virus infection in cats, *Am J Vet Res*, 49, 1246-1258 (1988)
- [7] Yamamoto JK, Hansen H, Ho EW, Morishita TY, Okuda T, Sawa TR, Nakamura RM, Pedersen NC: Epidemiologic and clinical aspects of feline immunodeficiency virus infection in cats from the continen-

- tal United States and Canada and possible mode of transmission, J Am Vet Med Assoc, 194, 213-220 (1989)
- [8] Ishida T, Washizu T, Toriyabe K, Motoyoshi S, Tomoda I, Pedersen NC : Feline immunodeficiency virus infection in cats of Japan, J Am Vet Med Assoc, 194, 221-225 (1989)
- [9] Nakamura Y, Nakamura Y, Ura A, Hirata M, Sakuma M, Sakata Y, Nishigaki K, Tsujimoto H, Setoguchi A, Endo Y : An Updated Nation-Wide Epidemiological Survey of Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Infection in Japan, J Vet Med Sci, 電子版 (2010)
- [10] Kusuhara H, Hohdatsu T, Okumura M, Sato K, Suzuki Y, Motokawa K, Gemma T, Watanabe R, Huang C, Arai S, Koyama H : Dual-subtype vaccine (Fel-O-Vax FIV) protects cats against contact challenge with heterologous subtype B FIV infected cats, Vet Microbiol, 108, 155-165 (2005)
- [11] Andersen PR, Tyrrell P : Feline immunodeficiency virus diagnosis after vaccination, Anim Health Res Rev, 5, 327-330 (2004)
- [12] Levy JK, Crawford PC, Slater MR : Effect of vaccination against feline immunodeficiency virus on results of serologic testing in cats, J Am Vet Med Assoc, 225, 1558-1561 (2004)
- [13] 楠原 一, Levy J, Crawford PC, 本川賢司, 玄間 剛, 渡辺理恵, 荒井節夫, 宝達 勉 : 猫免疫不全ウイルス (FIV) ワクチン (Fel-O-Vax FIV) 市販後の米国内における FIV 感染猫の血清学的鑑別, 第 144 回日本獣医学会学術集会 (2007)

### 3 猫クラミジア感染症ワクチン (混合不活化ワクチン)

成嶋理恵<sup>†</sup> (農林水産省動物医薬品検査所)

#### 1 はじめに

猫に結膜炎を引き起こす猫のクラミジア感染症は、猫から人への感染が確認されていることから人獣共通感染症としても重要な疾病である。

病原体の *Chlamydomphila felis* は、偏性細胞内寄生性で血清学的には単一と考えられている。

本病の潜伏期は2~3週間であり、発症すると結膜炎、時として角膜炎を呈する。また、粘性の目やにと鼻汁、くしゃみなど上部呼吸器症状が見られ、稀に肺炎を引き起こす。診断法は、一般に結膜上皮擦過物塗抹標本の直接蛍光抗体法による病原体の検出や結膜擦過物や鼻汁から病原体遺伝子の検出である。近年、わが国でも抗体陽性率が20%前後との報告 [2] や、結膜炎と鼻炎を主徴とする猫26頭のうち26.9%でクラミジアが検出されたとの報告 [3] があり、日本の猫でクラミジアが蔓延していることが示唆されている。

#### 2 ワクチンの概要

わが国においては、猫クラミジア感染症に対する混合不活化ワクチンとして、現在までに2製剤が承認されている。その詳細については表1を参照されたい。

#### 3 製法及び使用方法

*Chlamydomphila felis* を浮遊型L細胞 (マウス線維芽細胞由来株化細胞) などで培養、増殖させて得たクラミジア液を不活化させたものを原液とし、他の不活化ワクチン成分と混合した後、油性アジュバントを加えたワクチンである。2製剤それぞれの使用方法についても表1に示した。

#### 4 使用上の注意

本剤の注射後、一過性の副反応 (発熱, 元気・食欲減退, 下痢, 注射局所の腫脹, 搔痒, じんま疹, アナフィ

表1 猫クラミジア感染症ワクチンの概要

一般的名称	製品名	製造販売者	製造用クラミジア株	用法・用量
猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症3価・猫汎白血球減少症・猫白血病・猫クラミジア感染症混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン	“京都微研” フィライン7	微生物化学研究所	Fe/C-P 8株	1 mlを約2カ月齢以上の猫の皮下に3週間隔で2回注射する。
猫ウイルス性鼻気管炎・猫カリシウイルス感染症・猫汎白血球減少症・猫白血病・猫クラミジア感染症混合 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン	フェロバック ス5	共立製薬	Cello株	8週齢以上の猫に1 ml (1バイアル) ずつ2~4週間隔で2回筋肉内または皮下に注射する。

<sup>†</sup> 連絡責任者: 成嶋理恵 (農林水産省動物医薬品検査所検査第一部)

〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1 ☎042-321-1841 FAX 042-321-1769 E-mail: narusima@nval.maff.go.jp

ラキシーなど)が認められる場合がある。ワクチンに含有される *Clamydophila felis* は死菌であり、誤って人に注射した場合でも感染性はない。

人への誤注射の場合には、患部の消毒などの適切な処置をとり、必要があれば医師の診察を受けること。その際、動物用油性アジュバント加ワクチンを誤って注射した旨を医師に告げるとともにワクチンの使用説明書を示すこと。

## 5 おわりに

ワクチン接種は、*Clamydophila felis* 感染症の予防に有効である。また、感染猫の隔離と治療により蔓延を防ぐことが重要である。

海外においては、より少ない抗原量での免疫が期待さ

れる生の *Clamydophila felis* 抗原を含有する混合ワクチンが開発されている。

## 参考文献

- [1] 福士秀人：猫のクラミジア病，動物の感染症，小沼 操 他編，第二版，248，近代出版，東京（2002）
- [2] Pudjiatmoko, Fukushi H, Ochiai Y, Yamaguchi T, Hirai K : Seroepidemiology of Feline Chlamydiosis by Microimmunofluorescence Assay with Multiple Strains as Antigens, *Microbiol Immunol* (10), 755-759(1996)
- [3] Mochizuki M, Kawakami K, Hashimoto M, Ishida T : Recent Epidemiological Status of Feline Upper Respiratory Infections in Japan, *J Vet Med* **82**, 801-803(2000)