

—最新の家畜疾病情報 (XV)—

マ レ ッ ク 病

山本 佑[†] (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所)

1 はじめに

マレック病 Marek's disease (MD) は、鶏にウイルス誘発性腫瘍 (リンパ腫) を発生させることで、養鶏産業における生産性の低下を招く重要な感染症である。MD は、1907 年にハンガリーの研究者マレックにより初めて報告され [14]、その後 MD は世界中で発生していることが判明した。1967 年に MD の原因となるウイルス (MDV) が分離されたことが契機となり [3]、ワクチンの開発がなされた。ワクチンの普及によって MD の発生は大幅に減少したが、現在でも MD の発生は続いている。家畜伝染病予防法により、MD は鶏とうずらを対象とする届出伝染病に指定されている。MD に関する優れた総説は数多く報告されているため [5, 9, 10, 16, 20, 23, 24]、本稿では臨床現場で問題となる MD の病理発生と診断を中心に解説する。

2 近年の MD 発生状況

厚生労働省が公表する近年の食鳥検査成績 (本資料ではブロイラーに限る) を図 1 に示した [12]。ブロイラーは、単年度あたりおよそ 6~6.5 億羽が食鳥処理されている。2001 年度までは、毎年度 50~70 万羽を超える MD による廃棄数が報告されていたが、これ以降の廃棄数は大幅に減少した。これは、同時期に MD ワクチンの卵内接種が普及してきたことが原因の 1 つとされる。ただし、現在の MD の廃棄数は横ばいであり、2004 年度から 2013 年度にかけて、およそ 4 万~18 万羽/年度で推移している。

農林水産省が公表している家畜衛生統計では、全国の家畜保健衛生所で診断された MD の事例数が記載されている (表) [17]。2011~2012 年を除き、毎年数千例の報告がある。

3 MD の病理発生 [5, 9, 16]

MD は、複雑な病理発生機構を有することで古くから多くの研究者の注目を集めてきた。MDV は DNA ウィ

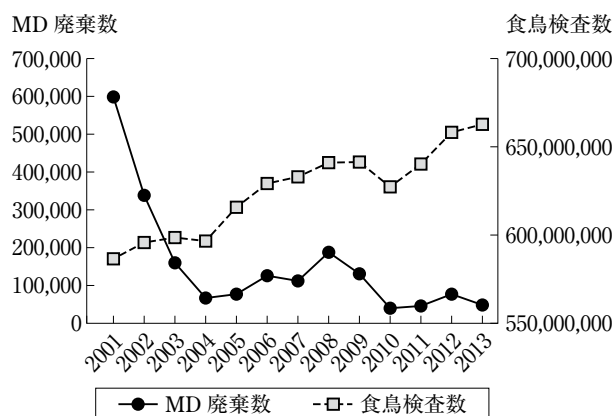


図 1 2001~2013 年度におけるブロイラーの食鳥検査数と MD による廃棄数 [12]

表 2003~2014 年に家畜保健衛生所において診断された MD の事例数 [17]

年	MD 事例数	年	MD 事例数
2003	5,761	2009	7,430
2004	1,054	2010	4,301
2005	2,503	2011	376
2006	2,565	2012	379
2007	1,317	2013	1,181
2008	2,389	2014	2,616

ルスであり、ヘルペスウイルス科、アルファヘルペスウイルス亜科、マルディウイルス属に分類される。マルディウイルス属には、トリヘルペスウイルス 2 (GaHV2, 血清型 1)、トリヘルペスウイルス 3 (GaHV3, 血清型 2)、及びシチメンチョウヘルペスウイルス 1 (MeHV1, 血清型 3) が含まれる [11]。MD における腫瘍は、GaHV2 の腫瘍原性が高いウイルス株によって誘発される。GaHV2 のワクチン株は腫瘍を誘発しない。同様に腫瘍原性を持たない GaHV3 や MeHV1 もワクチン株として使用されている。

MD は、リンパ増殖症候群 lymphoproliferative syndrome としてのリンパ腫が主要な病態である。野外症例のリンパ腫は早くて 30 日齢前後からみられ、特に 90

[†] 連絡責任者：山本 佑 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所)

〒 305-0856 つくば市観音台 3-1-5 ☎・FAX 029-838-7843 E-mail: yyu@affrc.go.jp

～240日齢での発生が一般的である。また、非腫瘍性疾患として、リンパ変性症候群 lymphodegenerative syndrome（早期死亡症候群や免疫抑制）、中枢神経症候群（一過性麻痺や持続性神経病）、血管症候群（動脈硬化症）などのさまざまな病態を起こす。ウイルス株による病原型の違いや鶏の遺伝的素因、ワクチン接種状況、免疫応答状態、飼養環境などさまざまな因子が複雑に病態に関与する。ワクチンを接種された鶏では、リンパ腫及び非腫瘍性疾患の発生は大きく抑制される。

鶏におけるMDVの最初の感染は、ふ化後に環境中のウイルスを吸入した肺で起こる。その24～36時間後に、ウイルスはマクロファージなどの貪食細胞によって、ファブリキウス嚢や胸腺、脾臓などのリンパ組織に達する。ウイルス感染後3～8日頃に、MDVは主としてBリンパ球に細胞溶解性感染を起こす。組織学的には、各リンパ組織においてヘルペスウイルス性の核内封入体を伴う壊死巣が観察される。この際、病変が重度で死亡する病態を早期死亡症候群と呼ぶ。

一過性麻痺は、臨床的に数日間の頸部や脚の弛緩性麻痺を主徴とする。血管内皮傷害や血管炎に伴う脳の浮腫、リンパ球やマクロファージによる囲管性細胞浸潤が病態に関与している。ウイルス感染後8～18日頃に臨床症状が観察されている。通常、症状及び脳病変は消退するが、まれに持続的なリンパ球浸潤が起こる場合もある。

MDVは皮膚の羽包組織にも到達し、羽包上皮細胞において核内封入体を伴う持続的な細胞溶解性感染を起こす。実験では、感染後11～14日頃より羽包組織でウイルス抗原が検出されている[4]。羽包上皮細胞で産生されるウイルスは細胞遊離性 cell-free ウイルスであり、ウイルスは上皮細胞の剝離（フケ）とともに外界へ排泄される[2]。ウイルスは野外環境下で数カ月間感染性を保持するため、羽を介したウイルス排泄は、野外でのウイルスのまん延に重大な役割を担う。なお、鶏の羽包上皮細胞以外の細胞で増殖するMDVは、直接接触する細胞にのみ感染を広げる細胞随伴性 cell-associated ウイルスである。細胞随伴性ウイルスは細胞外に放出されず、感染細胞が破壊されると感染性を失う。

Bリンパ球への細胞溶解性感染に引き続き、MDVはTリンパ球（主としてCD4+細胞）への潜伏感染が主体となり、潜伏感染Tリンパ球は体内を巡り始める。体内のMDVに対する抗体は、ウイルスが潜伏感染する細胞には無効である。潜伏感染した細胞では、基本的にウイルスの増殖はなく、MDVのゲノム（全遺伝情報）がわずかに存在している。感染後3～4週経過すると、一部の潜伏感染Tリンパ球が腫瘍化（形質転換）を起こす。ただし腫瘍化は必発ではない。組織学的に、腫瘍はT細胞性リンパ腫である（図2）。

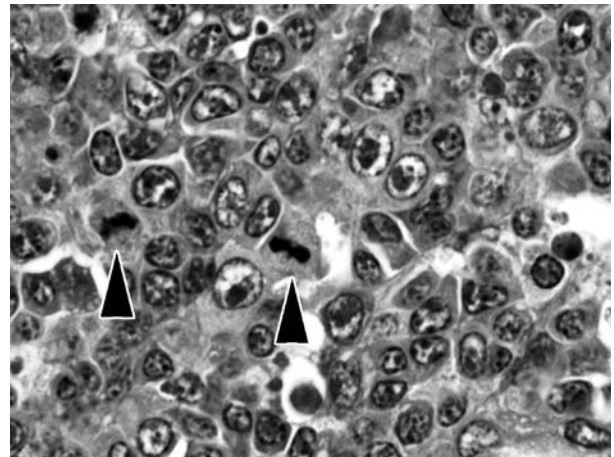


図2 マレック病発症鶏におけるリンパ腫の組織像
矢頭は腫瘍細胞の有糸分裂像を示す。

MDにおけるリンパ腫細胞は、体内のさまざまな臓器（肝臓、腎臓、心臓、脾臓、腺胃など）に浸潤するほか、末梢神経や皮膚、眼球に浸潤しやすい。末梢神経の重度の病変は、肉眼的な形態異常を伴い、臨床的に脚麻痺や翼麻痺として観察される。腫瘍細胞の浸潤巣では、若干の炎症細胞（T及びBリンパ球など）の浸潤を伴うことも特徴である。腫瘍化したリンパ球では、MDVの腫瘍化に関わる癌関連タンパクMDV EcoRI-Q（MEQ）の蓄積が認められる[13, 20]。

近年、国内外で成鶏におけるMDの発生が散発的に報告されているが、この原因は明らかではない[10, 22]。米国では、病原型の強いMDV野外株が確認されており、感染実験において一部のワクチンでは予防効果に乏しかったことが報告されている[21, 22]。ほかに、ワクチン失宜や一時的な免疫抑制、他の環境要因などが関与した可能性も指摘されている[10, 22]。

また、鶏以外の鳥種におけるMDの発生が報告されている。日本では、うずらのほか、野性のマガンでMDが報告されている[1, 7]。また、北海道の野生水禽（ガン、カモ類）では、MDVが広くまん延している可能性が指摘されている[15]。海外では、カンムリシヤコ、ムナグロシヤコ、七面鳥などでMDもしくはMD様疾病が報告されている[6, 8, 19]。

4 診 断

MDは古くから存在しているにもかかわらず、MDの確固たる診断法はいまだ定まっていない。

MDVは野外環境で広くまん延している。ワクチン接種は腫瘍形成を抑制するが、MDV野外株の感染や体内における増殖は防げない。したがって、MDの診断において、鶏からのウイルスの分離や遺伝子検出、感染後抗体の検出に診断的な意義は乏しい。農林水産省の病性鑑定指針によると、MDは病理組織検査により診断される

[18]. 病理組織検査は、顕微鏡を用いた観察による判定となるため、診断担当者に一定の経験が求められる。

基本的には、発症日齢やワクチン歴、肉眼病変などを参考に、病理組織検査において、体内におけるリンパ腫を確認することでMDは診断される。ただし、病理組織検査においてリンパ腫を見出したとしても、それがMDと確定させる特異的な組織所見は存在しない。発生状況も勘案し、MDを示唆する所見を総合的に評価する。

腫瘍化したリンパ球は、一般的に細胞異型性が強く、有糸分裂像も多い点で、正常なリンパ球と区別される(図2)。末梢神経におけるリンパ腫細胞の浸潤はMDを強く示唆する重要な所見であるため、解剖時に末梢神経を複数箇所から採材して組織検査を行うことが必要である。また、皮膚や眼球、脳におけるリンパ腫細胞の増殖もMDを示唆する。MDの腫瘍組織では、異型性や多形性の強い腫瘍細胞に加え、若干の炎症細胞の浸潤を伴うため、腫瘍組織を構成する細胞の形態に不均一さがある。ただし、細胞形態は検査材料の保存状態などにも影響されるため判定が難しい場合がある。

末梢神経を検査できない場合、もしくは末梢神経に病変がない場合は、抗CD3抗体を用いた免疫組織化学的検査によって、腫瘍細胞がTリンパ球に由来するかを判定することが診断に有用である。ただし、鳥類組織におけるリンパ球抗原の免疫組織化学的検出は標準化されていない面があるほか、厳密には腫瘍細胞がTリンパ球由来であってもMDに特異的な所見とは言えない。

鑑別診断として問題となるのは、鶏白血病 lymphoid leukosis である [16]。鶏白血病ウイルスも野外環境で広くまん延しており、しばしばレトロウイルス誘発性リンパ腫を形成するため、病理組織検査では鑑別が難しい場合がある。一般的に、鶏白血病は、発症日齢がMDよりもやや高く、組織学的にはB細胞性リンパ腫である点でMDと区別される。またファブリキウス囊の腫瘍化が多い傾向がある。海外では、細網内皮症ウイルスによるリンパ腫も鑑別診断に含めることがあるが、日本における本症の発生実態は明らかでない。

一過性麻痺や早期死亡症候群などの非腫瘍性疾患の診断には、個々のまれな事例に対して総合的な評価が必要である。

5 予防と対策

MDのワクチン(生ワクチン)は、リンパ腫の発生率を著しく低下させることができる非常に有効な対策法である。ワクチン接種後の鶏が腫瘍原性を持つMDV野外株に感染しても、体内でのウイルス増殖が抑制されることで腫瘍の発生も抑制される。ただし、ワクチンは、ワクチン接種鶏群における腫瘍の発生を完全になくすこ

とはできない。ワクチンの効果を高く維持するためには、ワクチンの適切な接種とともに、ワクチンによる免疫効果が現れる時期までの隔離飼育や、飼育設備の洗浄消毒などの適切な飼養衛生管理が重要である [10]。MDは人獣共通感染症ではなく、公衆衛生的な問題はない [16]。

6 おわりに

現在の日本では、MDに対するワクチンの普及と、飼養衛生管理技術の向上などが、MDの発生防止に大きな効果を上げている。育種により鶏のMDに対する抗病性も向上している。しかしながら、いまだに一定数のMDの発生が続いている点や、確定診断に困難さを伴う点が問題である。国外ではMDV野外株の病原性が増強しつつあることが報告されており [21]、日本でも同様の事象が起こる可能性がある。新しいワクチンや診断技術の開発、また腫瘍化に関するウイルス学的研究や病理発生機構の解明に向けた研究が進展することが期待される。

参考文献

- [1] Asakawa M, Nakade T, Murata S, Ohashi K, Osa Y, Taniyama H : Recent viral diseases of Japanese ananid with a fatal case of Marek's disease in an endangered species, whitefronted goose (*Anser albifrons*), Ducks: habitat, behavior and diseases, Hambrick J and Gammon LT Eds, 37-48, Nova Science, New York (2013)
- [2] Calnek BW, Adldinger HK, Kahn DE : Feather follicle epithelium: a source of enveloped and infectious cell-free herpesvirus from Marek's disease, Avian Dis, 14, 219-233 (1970)
- [3] Churchill AE, Biggs PM : Agent of Marek's disease in tissue culture, Nature, 215, 528-530 (1967)
- [4] Couteaudier M, Denesvre C : Marek's disease virus and skin interactions, Vet Res, 45, 36 (2014)
- [5] Davidson F, Nair V : Marek's disease: an evolving problem, Elsevier academic press, London (2004)
- [6] Deuchande R, Murphy A, Otter A, Baigent S, Wood A, Irvine RM : Marek's disease in turkeys, Vet Rec, 171, 602 (2012)
- [7] 船橋史憲 : わが国におけるウズラ疾病の現状, 鶏病研報, 30, 9-13 (1994)
- [8] Haesendonck R, Garmyn A, Dorrestein GM, Hellebuyck T, Antonissen G, Pasmans F, Ducatelle R, Martel A : Marek's disease virus associated ocular lymphoma in Roulroul partridges (*Rollulus rouloul*), Avian Pathol, 44, 347-351 (2015)
- [9] Hirai K : Marek's Disease, Springer, Berlin (2001)
- [10] 井土俊郎 : マレック病の発生動向と予防対策に関する考察, 鶏病会報, 44, 103-112 (2008)
- [11] King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ : Virus taxonomy, classification and nomenclature of

- viruses, ninth report of the international committee on taxonomy of viruses, Elsevier academic press, San Diego (2012)
- [12] 厚生労働省：食肉検査等情報還元調査 (<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001024512>), (cited February 1, 2016)
- [13] Lupiani B, Lee LF, Cui X, Gimeno I, Anderson A, Morgan RW, Silva RF, Witter RL, Kung HJ, Reddy SM : Marek's disease virus-encoded Meq gene is involved in transformation of lymphocytes but is dispensable for replication, Proc Natl Acad Sci U.S.A., 101, 11815-11820 (2004)
- [14] Marek J : Multiple Nervenentzündung (Polyneuritis) bei Hühnern, Dtsch Tierarztl Wochenschr, 15, 417-421 (1907)
- [15] Murata S, Hayashi Y, Kato A, Isezaki M, Takasaki S, Onuma M, Osa Y, Asakawa M, Konnai S, Ohashi K : Surveillance of Marek's disease virus in migratory and sedentary birds in Hokkaido, Japan, Vet J, 192, 538-540 (2012)
- [16] Niar V : Neoplastic diseases, Diseases of poultry, Swayne DE ed, 13th ed, 513-673, Wiley-blackwell, Ames (2013)
- [17] 農林水産省：監視伝染病の発生状況 (http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/kansi_densen/kansi_densen.html), (cited February 1, 2016)
- [18] 農林水産省：病性鑑定指針 (<http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/eisei/byouseikantei/>), (cited February 1, 2016)
- [19] Pettit JR, Taylor PA, Gough AW : Microscopic lesions suggestive of Marek's disease in a Black Francolin (*Francolinus f. francolinus*), Avian Dis, 20, 410-415 (1976)
- [20] 高木道浩, 村田史郎, 今内 覚, 大橋和彦：マレック病ウイルス癌遺伝子 (Meq) と病原性との関連, 鶏病会報, 50, 199-205 (2014)
- [21] Witter RL : Increased virulence of Marek's disease virus field isolates, Avian Dis, 41, 149-163 (1997)
- [22] Witter RL, Gimeno IM : Susceptibility of adult chickens, with and without prior vaccination, to challenge with Marek's disease virus, Avian Dis, 50, 354-365 (2006)
- [23] 湯浅 襄：マレック病, 鶏病診断, 堀内貞治 編, 137-158, 家の光協会, 東京 (1982)
- [24] 湯浅 襄：マレック病の病理発生と防疫対策上の問題点, 鶏病会報, 47, 211-222 (2012)