

産業動物臨床における感染症と免疫システムの関わり

大塚浩通

北里大学獣医畜産学部

(〒034-8628 青森県十和田市東23番町35-1)

【はじめに】

産業動物臨床において、感染症は未だ終息することのない最も被害の大きな疾病群である。乳房炎、肺炎や下痢などの感染症に対しては、予防・治療を目的に抗菌剤が使用される場合が多くみられる。

“感染症が疑われる発熱した症例に対して、抗生物質を投与する”ことは臨床現場では日常的に実施されているかもしれない。抗生物質は細菌に対して殺菌または静菌的に作用する薬剤であるので、炎症反応の原因である細菌の殺菌、または増殖を抑制することで、その反応を沈静化させることを目的に投与されている。抗生物質は解熱剤ではないので、診療における使用目的や使用方法については、配慮が必要である。例えば、ウイルス感染には抗生物質は効果がないが、二次感染予防などといって簡単に抗生物質を投与することがある。しかし抗生物質の多用によって、常在菌が強い薬物耐性を持ってしまい、日和見感染症を発症したときには効果的な抗生物質がなくなる危険性もある。そこで、さらに抗菌性の高い抗生物質を開発して対抗する、イタチごっこを現在もなお行っている。この悪循環が畜産業界をマーケットとした、薬剤メーカーの企業戦略になっている様相も伺える。

近年の食の安全性に対する消費者の意識向上によって、畜産物に対する抗生物質の使用に制約が厳しくなっている。アメリカ食品医薬品局が行った調査によれば、アメリカの店頭で売られている牛肉と鶏肉に比較的高いレベルで抗生物質耐性菌が検出されており、その内容が第101回アメリカ微生物学会年会で発表されて

いる。我々、食肉に関わる獣医師は、食肉を通して生産者と消費者の双方に有益な成果をもたらすことを求められている。そのためには生産現場での感染症発生の減少、抗菌剤の投与の軽減などに努め、健康で薬物汚染の少ない畜産生産を補助し、良質な食肉を消費者に届けることを念頭に置かなければならない。そこで家畜の免疫抵抗性を高く維持するために、改めて牛の生産と免疫システムの関係について知る必要がある。

【産業動物臨床における生産と感染症】

牛の感染症といっても様々な区分ができる。このうち強病原性を持つ微生物の感染と日和見感染の発生原因に多少違いのあることを整理しなければならない。法定伝染病や届け出伝染病に指定されているような病原性の強い感染症は、牛を健康に飼育していても発症する危険性の高い、伝染力の強い病原体の感染が多い。一方、日和見感染とは宿主の感染に対する免疫抵抗性が何らかの原因によって低下した場合に、通常ではほとんど病気を発症さないような病原体（弱毒微生物・非病原微生物・平素無害菌などと呼ばれる）によって引き起こされる感染症のことをいう。人ではストレスの他、副腎皮質ステロイドやその他の免疫抑制剤、長期の抗菌剤の使用などが原因で起こることが知られている。牛において見られる乳房炎、腸炎や肺炎などの感染症の中で、生産病に位置付けされている感染症の多くが日和見感染であり、生体の免疫抵抗性の低下によって発症する疾病である（図1）。

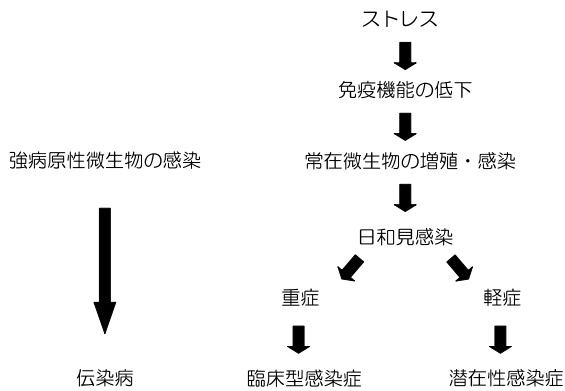


Figure 1. Relationship between immune system and infectious disease in cattle.

【牛のストレスと日和見感染】

従来から牛の感染症予防を目的に衛生対策やワクチネーションが実施されてきた。確かに、発症の原因が病原性の強い微生物の感染であるのなら、従来のように原因微生物の根絶や感染ルートへの遮断、ワクチネーションによる予防対策を実施することが必要である。しかし宿主の免疫抵抗力の低下が原因で日和見感染しているのであれば、まずは牛の安楽性を優先するため、飼育管理や施設環境対策を徹底して、日和見感染の発生予防に努めるべきである。

生体には防御機構が存在し、病原体が体内に侵入しても免疫細胞が病原体を排除する。そのため免疫細胞が活発に機能して病原体を排除できれば、病原体が侵入し感染しても発病することはない。しかし免疫機能が先天的あるいは後天的に低下していると、病原体を排除できずに発病することとなる。

ストレスとは、何らかの刺激によって起こる機能的ひずみを指し、ストレス下では、免疫機能の低下によって、感染症を発症しやすくなる。実際に、ストレスを加えて、風邪ウイルスを滴下すると、感染率も発症率も高くなる。これは、ストレスによってmitogenに対するT細胞反応性やNK細胞活性の低下などTh1細胞機能が低下し、またT細胞を活性化するIL-2の血清濃度が低下するなど、T細胞、B細胞、NK細胞などの免疫細胞数が減少したり、機能低下を起こ

し抵抗力が低下することが要因といえる。

健康な牛にとっての環境ストレスの要因には、季節、温度、湿度、空気、風量、日光、飼養密度、敷料、一群全体の頭数、牛同士の社会性、人間との関係などがあげられる。表1には牛のストレス要因を列挙した。牛のストレスには野生の牛にも共通するストレスと、家畜特有のストレス要因がある。家畜管理においては、家畜を飼育する施設と管理方法が不適切な場合にはストレスを発生することが多い。現在飼育されている牛では、生産のために抗菌剤ビタミン剤やホルモン剤を給与することが多く、それらの薬剤の過不足もストレス要因になるものと示唆される。

Table 1. Stress factors in cattle.

物理的ストレス	・・・高温、多湿、低温、輸送、騒音、光線
化学的ストレス	・・・糞尿からのアンモニア、硫化水素、 ホルモン剤、抗菌剤
生物学的ストレス	・・・各種抗原（細菌、ウイルス、寄生虫）
生理的ストレス	・・・外傷、闘争、各種疾患、栄養不良、 泌乳量と給与飼料のバランス失調
心理学的ストレス	・・・不安、恐怖、緊張、空腹感

【多頭飼育とストレス】

近年、牧場は多頭飼育する傾向にあり、今後さらに大型牛群が増加することが予測される。特に乳牛での多頭飼育牧場は飼育作業の省力化・簡便化を目的に、フリーストール牛舎で飼育することが多い。しかしフリーストール牛舎では乳牛の行動が自由であるため、様々な弊害もある。この場合に牛群内の社会的序列とその牛群を維持する施設が充実していなければ、牛群内に慢性的なストレスを誘発することになり、そのために感染症が多発したり、病気の発見が遅れて難治化することになる。

大型牧場の管理については従来から様々な取り組みが実施されており、一様に効果を得るところである。しかし大規模牛群は小規模牛群に比べて疾病発生要因が多様で複雑化する可能性も高く、問題点は分散しやすい。牛を多頭飼育するほど、客観的な指標を用いて管理者の観察

の及ばない部分を補助するべきである。また日和見感染を疑う感染症が頻発するようであれば牛群全体の免疫抵抗性の低下に留意して、ストレス要因を早期に見つけだして改善する必要がある。

現代の家畜は多くのストレスを抱えながら生産している。家畜自身では解決できないストレス要因は管理者が解消しなければならない。

【牛の栄養と免疫】

栄養状態は生産性に密接に関与し、また牛の免疫システムに強く影響する要因の一つである。炭水化物や脂質は免疫細胞にとってエネルギーとなり、アミノ酸は免疫細胞を形成するタンパク質を構成している成分である。アルギニンなどのアミノ酸はT細胞を中心とした細胞性免疫応答に深く関与しており、蛋白質の不足状態では免疫抵抗性が低下して感染症を発症しやすいことが指摘されている[1]。また蛋白質栄養の不足をともなった潜在性乳房炎罹患牛に対して蛋白質飼料を増量したところ、罹患乳房の体細胞数が低下したという報告もある[4]。

牛の栄養と免疫機能の関係においては、乳房炎や胎盤停滞の症例で血中ビタミンAやE濃度の低下が観察されることから、乳牛の感染症の発症にビタミン不足が大きく関与していると考えられている[5]。そこで以前からビタミンAやEといったビタミン製剤を牛に給与して、免疫機能向上させるよう取り組まれている。また最近では、牛への免疫活性物質についてもいくつか報告されている[6, 11, 12]。しかし牛の免疫抵抗性を高めるためにはこれらの賦活製剤を給与するだけでなく、十分な栄養、ストレスのない安楽な環境を確保することが必要である。牛の免疫機能を正常に維持するためには、炭水化物、タンパク質、脂肪の3大栄養素、微量元素やビタミンを含めた5大栄養素、あるいは水の給与を含めた6大栄養素を生産能力に合わせて充足するべきである。また体内の酸素が

不足すると、免疫細胞の代謝が停滞するので、新鮮な酸素を供給することも必要である。

現在、本国で飼育している改良の進んだ牛は、生産性の高さから栄養不足をともないやすく、免疫機能を高く維持するために繊細な飼養管理が要求させている。特に成牛では生産を満たさない第一胃発酵によって、栄養不足にいたることが多く、免疫抵抗性が低下する危険性の高いことを考慮しなければならない。

【生産性と免疫】

ストレス要因に加えて生理的な免疫機能の低下が大きく関与して感染症の発生機序を複雑にしている。成牛の中でも乳牛は、分娩時に免疫機能が著しく低下する[7]。これは、乳牛では肉牛に比べて分娩後の高泌乳による栄養消費が激しく、それに関わる代謝や内分泌の劇的な変化が起こりやすいため、免疫機能が低下しやすいことが挙げられる。また子牛では出生時に免疫機能が低い状態であり、成長とともに免疫システムが成熟することが知られている。子牛の中でも、黒毛和種は病弱であるが、黒毛和種の子牛自身の免疫抵抗性が他の品種に比べ低下していることも報告されている[2, 9]。また加齢も侵入した病原体を直接攻撃する細胞性免疫応答を著しく低下させ、免疫システムのバランス異常を引き起こす原因になる(表2)。

Table 2. Instinct factors to immune system in cattle on the production.

成牛	分娩、泌乳量、産次数、年齢、体形、性質
子牛	月齢、低体重、特定の血統、品種

牛の免疫抵抗力を高めるためには、ワクチネーションプログラムが優先されることが多いものの、牛の生理的な免疫機能の変化を理解し、免疫機能を抑制する様々なストレス要因をできるだけ取り除いた上で、ワクチネーションを実

施すべきであろう。

家畜の生産性向上とは一頭当たりから得られる生産量をできるだけ多くすることであり、家畜の能力と能力を引き出す管理技術が合致した場合に目標を達することができる。生産の目標として、乳用牛であれば泌乳量と乳質の向上、肉用牛のなかでも黒毛和種であれば良好な脂肪交雑と枝肉重量を多く得ることである。しかし現在の牛は、遺伝改良によって泌乳量の増加や肉質の向上など牛の生産能力が向上したと同時に、牛本来の特性を大きく変化させた。

我々が生産性を追及して牛に与えた生産能力は、飼育者に高い管理技術を課すことになった。給与飼料の品質、給与方法から、牛を飼育する施設にいたるまで、牛を健康に飼育するためには細かな配慮が必要であり、何れかに不具合があった場合には牛の安楽性が妨げられ、免疫抵抗性を低下させて感染症を発症しやすくなるものと考えられる。現在飼育されている牛は、本来野性種が持っている生理的能力に比べて、一部に能力が特化しているものの、一部に劣っている可能性がある。

【臨床型感染症と潜在性感染症】

生産現場で発生する感染症は、明らかな臨床症状を示した段階になって疾病として判断され、処置されている。一方、明らかな臨床症状を現わしていないものの、生産性を減ずる状態を潜在性疾患として位置付けている。臨床現場では潜在性ケトosisや潜在性乳房炎などが、潜在性疾患として一般的に知られている。潜在性ケトosisでは、明らかな臨床症状を示さないものの血液ならびに尿中のケトン体が上昇しており、牛の免疫抑制への関与も指摘されている [3, 10]。また潜在性乳房炎は全身症状を示していないものの、乳質が悪化しており、乳中から細菌が分離されることもある乳房炎の総称である。潜在性乳房炎の発生要因にビタミンEの欠乏も挙げられている [8]。現在、乳牛

は泌乳量が飛躍的に増加したために、分娩後に乳牛のエネルギーや様々な栄養素が不足しやすく、潜在性疾患を発症しやすいものと示唆される。また我々は、感染症の既往歴がある肥育牛では、ビタミンAを制限給餌する20カ月齢前後において、感染症の臨床症状を示していなくても、血中のリンパ球の減少やサイトカイン産生能が低下していることを観察している。潜在性感染症は微生物が生体に感染していたり、血中を循環している場合でも、明らかな臨床症状を示さない感染症であり、免疫抵抗性が低下した場合に発生しやすい (図1)。

乳牛や肥育牛の飼育環境には免疫機能を低下させるストレス要因が数多くあり、常に日和見感染を発症する危険性がある。現代の生産現場では様々な疾病が潜在的に存在し、牛の免疫抵抗性を低下させている可能性が高い。獣医師の多くは臨床型感染症を対象に診療しているものの、臨床型感染症の発生があった場合には予備群である潜在性感染症の発生を疑う必要がある。

【おわりに】

牛の感染症の予防、または軽症化を考える上で、牛自身の免疫抵抗性を高く維持することが必要である。生産性の向上を目的に多くの遺伝改良をした結果、健康に飼育するために高い管理技術を必要とする牛が増えた。近年、政府の多頭飼育政策によって一牛群が大型化した結果、牛一頭に対する畜主の観察も希薄になったものと示唆される。特にフリーストール牛舎では牛の生存競争も起こり、様々なストレス要因が加わる。四季に富んだ本国では生産能力の高くなった現代の牛を、一定の気候で通年飼育することはできない。これら牛自身の能力と飼育環境の変化が現代日本の牛の免疫抵抗性を低下させ、日和見感染が発生する機会を増加させたと考えられる。感染症に対する処置として抗菌剤の使用は非常に有効であるため、今もなお予

防・治療するため新たな抗生物質が開発され海外から輸入されているが、我々、生産産業動物に携わる獣医師は安易に抗菌剤を使用するだけでなく、もう一度牛の免疫抵抗性に目を向けて抗菌剤の投与を軽減する努力をする必要もある。

【引用文献】

1. Daly, J. M., Reynolds, J., Sigal, R. K., Shou, J. and Liberman, M. D. 1990. Effect of dietary protein and amino acids on immune function. *Crit. Care. Med.* 18, S86-93.
2. 猪熊 壽, 斉藤雄実, 大西堂文. 1996. 黒毛和種及びヘレフォード種子牛における末梢単核球サブクラスとマイトゲン反応. *日獣会誌* 49, 443-445.
3. Kandfer-Szerszen, M., Filar, J., Szuster-Ciesielska, A. and Rzeski, W. 1992. Suppression of interferon response of bovine leukocytes during clinical and subclinical ketosis in lactating cows. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 99, 440-443.
4. 小比類巻正幸, 大塚浩通, 西川聡子, 増井真知子, 林 智人, 川村清市. 2005. 栄養不足をともなった乳房炎における飼養管理改善後の白血球ポピュレーション. *家畜診療*. 503, 283-289.
5. LeBlanc, S. J., Herdt, T. H., Seymour, W. M., Duffield, T. F. and Leslie, K. E. 2004. Peripartum serum vitamin E, retinol, and beta-carotene in dairy cattle and their associations with disease. *J. Dairy Sci.* 87, 609-619.

6. Matsuda, K., Ohtsuka, H., Ichijho, T. and Kawamura, S. 2006. Effect of dietary administration of bananas on immunocytes in f1 hybrid calves. *J. Vet. Med. Sci.* 68, 75-77.
7. Meglia, G. E., Johannisson, A., Agenas, S., Holtenius, K. and Waller, K. P. 2005. Effects of feeding intensity during the dry period on leukocyte and lymphocyte sub-populations, neutrophil function and health in periparturient dairy cows. *Vet. J.* 169, 376-384.
8. Ndiweni, N., Field, T. R., Williams, M. R., Booth, J. M. and Finch, J. M. 1991. Studies on the incidence of clinical mastitis and blood levels of vitamin E and selenium in dairy herds in England. *Vet. Rec.* 129, 86-88.
9. 大塚浩通, 小松勝一, 今内 覚, 福田茂夫, 菊佳男, 吉野知男, 小岩政照, 川村清市. 2002. 黒毛和種とホルスタイン種の子牛における末梢白血球の比較. *日獣会誌* 55, 789-795.
10. 佐藤 繁, 河野充彦, 小野秀弥. 2005. 乳牛の潜在性ケトーシスにおける β ヒドロキシ酪酸と血糖, 遊離脂肪酸およびASTとの関係. *日家畜臨床会誌* 28, 7-13.
11. 佐藤 繁, 岡田啓司, 鈴木利行. 2006. 乳牛の末梢血液中の好中球およびリンパ球機能に及ぼす活性卵白粉末の影響. *日獣会誌* 59, 464-466.
12. 吉田 哲, 中西信夫, 山田浩司. 2006. 植物多糖体C-UPⅢによる成牛および子牛の単球の貪食能の活性化. *日獣会誌* 59, 315-319.

Relationship between Immune System and Infectious Disease on the Food Animal Clinic

Hiromichi Ohtsuka

Faculty of Veterinary Medicine and Animal Sciences, Kitasato University
(35-1, Higashi 23, Towada, Aomori, 034-8628, Japan)