

総説

新生期の子牛に対する呼吸器病ワクチン接種

森 一紗^{1,2†}

¹酪農学園大学獣医学群

〒069-8501 北海道江別市文京台緑町 582

²ラレマンドバイオテック株式会社

〒105-0014 東京都港区芝二丁目 3-3

Email: kmori@lallemand.com, mori.kazsa@gmail.com

Tel: 070-4023-0779

【要約】

牛呼吸器病は子牛における主要な死因の一つである。呼吸器病原細菌は鼻腔内に常在し、新生期の子牛はこれらの細菌に対する保護を初乳に依存する。しかしながら、鼻腔内常在菌に対する移行抗体価は生後1ヶ月齢には低値を示すことが報告されている。この時期は免疫システムが未熟なことから、呼吸器病のリスクが高まることが考えられ、早期のワクチン接種により対策をとることが望ましい。

我々は過去の報告において、生後1週齢のホルスタイン種子牛に *H. somni*, *P. multocida*, *M. haemolytica* 混合不活化ワクチンを接種し、2-4週間後にブースター接種することで、ワクチン接種後の抗体価が対照群と比較して有意に高かったことを報告した。さらに我々は、初回ワクチン接種時の抗体価（移行抗体価）が低い個体、消瘦した個体において、早期ワクチン接種後の抗体反応が減弱することを明らかにした。ウイルスワクチンは生後2、5週齢での2回接種で、生ワクチン、不活化ワクチンともに抗体反応を認めなかった。

以上のことから、3種混合呼吸器病不活化細菌ワクチンは早期接種による抗体反応が期待され、その効果は移行抗体によって阻害されないことが示唆された。新生子牛の抗体反応は抗原の種類により異なる可能性があり、また子牛の呼吸器病の予防にあたっては、ワクチン接種と同時に飼養管理の改善が必要不可欠である。

キーワード：牛呼吸器病、早期ワクチン接種

はじめに

牛呼吸器病は子牛における主要な死因の一つである [36]。その予後は悪いことが知られ、呼吸器病を発症した子牛では増体が低下すること、生後3ヶ月齢までに呼吸器病の治療を受けた子牛では、その後3ヶ月間の死亡率が2.5倍高いことが報告されている [19, 37, 38]。近年、薬剤耐性を示す細菌の分離頻度が増加し、抗菌

剤使用の軽減が求められる中で、牛呼吸器病の予防に向けた抗菌剤以外のアプローチが望まれている [3, 39]。

牛呼吸器病には *Histophilus somni*, *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis* など鼻腔内の常在細菌の関与が報告されている [1]。加藤ら [17] は主要な牛呼吸器病起因菌が健康牛の上部気道に常在し、罹患牛と比べても分離率にほとんど差がないことを報告している。上部気道には線毛があり、細菌が増えるのにあまり都合の良い場所ではないため、

受理：2021年4月16日

これらの細菌は居心地の良い肺に侵入しようとする。宿主は通常ならば免疫機能によりその侵入を排除することが出来るが、環境要因、輸送ストレス、同時感染など何らかの原因により免疫機能が低下すると、これらの常在細菌は増殖し、気管支や肺へ侵入、呼吸器病を引き起こす [9, 11, 34]。出生直後、子牛は初乳によって得た移行抗体により、病原細菌からの保護を受ける [14]。しかしながら、例えば呼吸器病の主要な原因細菌である *M. haemolytica* の抗体価は、ホルスタイン種では生後 5 週齢に最低値を示し、その後、子牛自身の能動免疫によって上昇することが報告されている [12]。この時期は免疫システムが未熟なことから、呼吸器病のリスクが高まることが考えられ、早期のワクチン接種により対策をとることが望ましい。本稿では、新生期の子牛における呼吸器病予防としての早期ワクチン接種について、未発表のデータなども交え論述する。

呼吸器病ワクチンの早期接種

移行抗体が減少する時期にワクチン接種の効果を十分に得るには、移行抗体価がまだ高い時期にワクチンを接種する必要がある。それにもかかわらず、移行抗体存在下のワクチン接種はその効果が減弱するとされ、従来避けられてきた。Hodgins らは生後 2, 4 週齢に *M. haemolytica* の生ワクチンを 2 回接種したホルスタイン種子牛では、生後 6, 8 週齢に同ワクチンを 2 回接種した子牛と比較して抗体反応が減弱したことを報告している。このことはホルスタイン種子牛において生後 5 週齢で *M. haemolytica* に対する抗体価が最低値を示すことと一致する [12]。不活化ワクチンは移行抗体の影響を受けにくいとされる一方で [21]、生後 1 ヶ月齢に *M. haemolytica* 不活化ワクチンの接種を 1 回のみ受けたホルスタイン種子牛において、抗体価の上昇が認められなかったことが報告されている

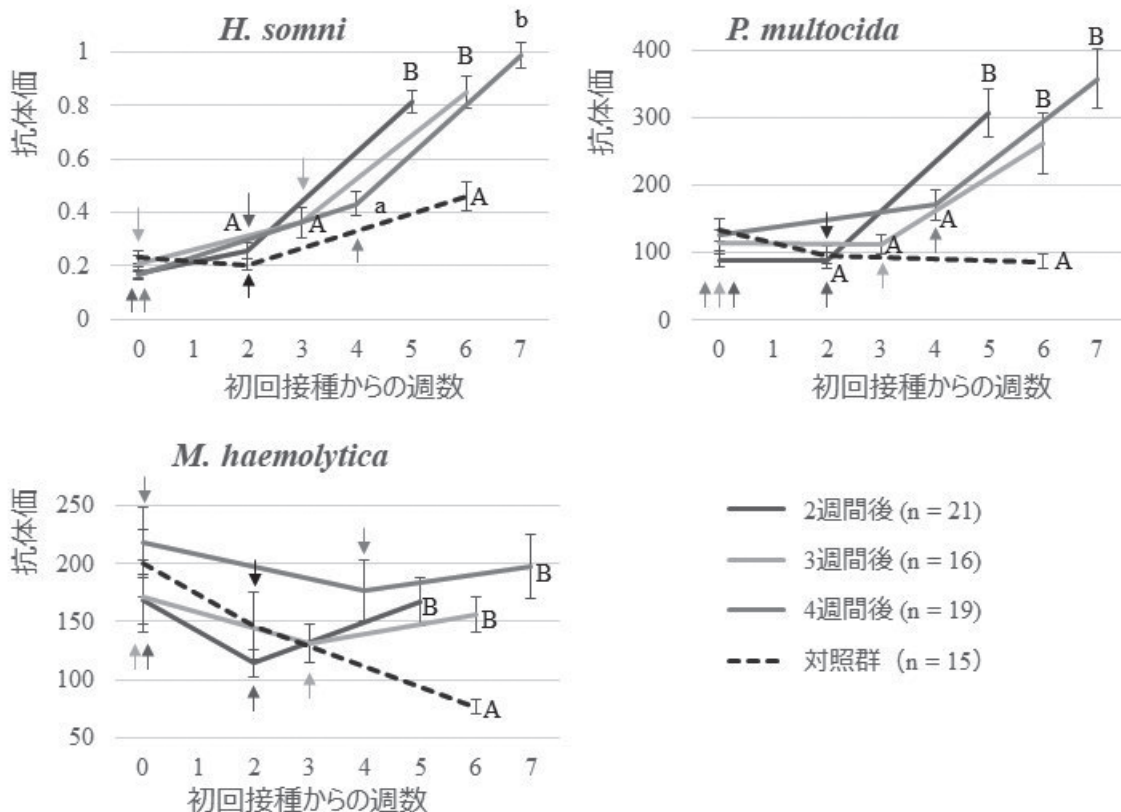


図1 新生期ホルスタインへの不活化細菌ワクチン(キャトルバクト3)接種。生後5~12日齢に初回1mlを接種、その後各2, 3, 4週間後に1mlをブースター接種した。対照群には生後約3週齢に1回1mlのみの接種とした。Moriらの報告 [20] を引用改変。矢印: ワクチン接種、A-B: $p < 0.01$, a-b: $p < 0.05$

[16]。

しかしながら、移行抗体存在下の新生子牛であっても、B細胞はメモリー細胞への分化など機能的な能力を持つことが明らかにされている[10]。加えて、不活化ワクチンはその抗原刺激能の弱さから、一般には複数回の接種が必要とされる[2]。*M. haemolytica* 不活化ワクチンには単回接種で効果が報告されている製品もあるが、これは鼻腔内に常在する *M. haemolytica* による慢性的な抗原の刺激があるためと考えられる[16]、抗原刺激の経験が少ない新生期の子牛においては、鼻腔内常在菌に対するワクチンであってもブースター接種を実施することが望ましい。

我々は野外での試験[20]において、新生期のホルスタインに *H. somni*, *P. multocida*, *M. haemolytica* 混合不活化ワクチン(キャトルバクト3、微生物化学研究所、宇治)を2回接種することで、*H. somni*, *P. multocida* の血清抗体

価が有意に上昇したこと、3つの細菌全てに対して、ワクチン接種後の抗体価が1回のみ接種の対照群と比較して有意に高かったことを報告した(図1)。本試験においてはまた、生後7日齢未満に初回ワクチン接種を受けた個体では *M. haemolytica* に対する抗体反応が減弱することから、ホルスタイン種子牛においては生後7日齢以降での初回ワクチン接種が推奨されること、そして、初回ワクチン接種時の抗体価(移行抗体価)が高くともワクチン接種の効果が減弱しないことを示唆した(図2)。これらのことは、移行抗体存在下の新生子牛であっても、不活化ワクチンをブースター接種することで、ワクチン接種の効果が十分に得られる可能性を示している。しかし本試験においては、7日齢以降にワクチン接種を2回受けた個体でも、ワクチン接種後の *M. haemolytica* 抗体価の平均が個体保護の目安となる陽性限界値(200)を下回り(図2a)、初回ワクチン接種を生後2週齢、

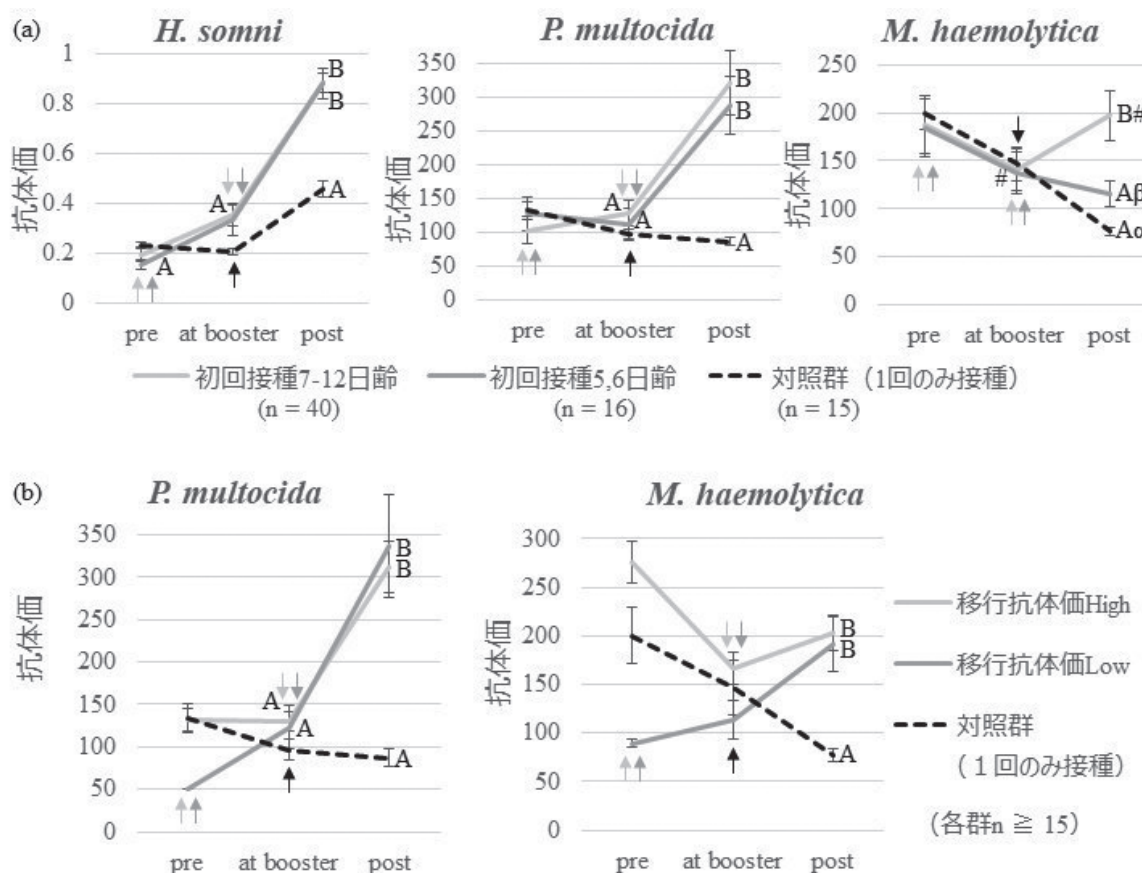


図2 新生期ホルスタインへの不活化細菌ワクチン(キャトルバクト3)接種における(a)初回ワクチン接種日齢と(b)初回ワクチン接種時の抗体価(移行抗体価)の影響。Moriらの報告[20]を引用改変。矢印: ワクチン接種、A-B: $p < 0.01$, a-b: $p < 0.05$, $\alpha\text{-}\beta$: $p < 0.1$, #-#: $p = 0.51$

3 週齢と遅らせても、抗体反応に改善を認めなかった (図 3)。早期ワクチン接種によって新生期の子牛が抗体反応を示すために必要な条件は、未だ明らかになっていなかった [20]。

移行抗体と体格がワクチン接種の 効果に及ぼす影響

我々は早期ワクチン接種の効果に影響を及ぼす要因を明らかにするため、さらなる調査を実施した。調査は前述の試験 [20] と同一の酪農場のホルスタイン種新生子牛 (n = 100) を用いた。生後 7-23 日齢に *H. somni*, *P. multocida*, *M. haemolytica* 混合不活化ワクチン (キャトルバクト 3、同前) を初回接種し、3 週間後にブースター接種を実施した。各ワクチン接種時とブースター接種の 3 週間後に採血し、抗体価を測定した。3 つの細菌それぞれについて、ワクチン接種後の抗体価が個体保護の目安となる陽性限界値 (*H. somni*: 0.604, *P. multocida*: 100, *M. haemolytica*: 200) を上回る、または等しい個体を positive、下回る個体を negative と分類し

た [26]。各ワクチン接種時には体重と体高を測定し、体重 (kg) は体高 (m) の二乗で除し BMI を算出した。初回ワクチン接種時の抗体価、各ワクチン接種時の BMI を positive と negative 個体の間で比較した。

結果を図 4 に示す。*H. somni*-positive 個体、*M. haemolytica*-positive 個体では、初回ワクチン接種時の抗体価がそれぞれの negative 個体と比較して有意に高く ($p < 0.01$)、これは *P. multocida* でも同様の傾向を示した。さらに、初回及びブースター接種時の BMI は、3 つの細菌全てにおいて positive 個体が negative 個体に対し高値を示した (図 4) (論文投稿中)。

宿主体内での抗原の増殖が前提となる生ワクチンは、移行抗体存在下ではその増殖が阻害されるため、効果が減弱することが予想される。一方で不活化ワクチンについては、抗原の増殖がそもそも想定されないことから、移行抗体の干渉を受けにくいと考えられる [21]。Çokçalışkan ら [6] は移行抗体を保有する子牛に口蹄疫ウイルスの不活化ワクチンをブース

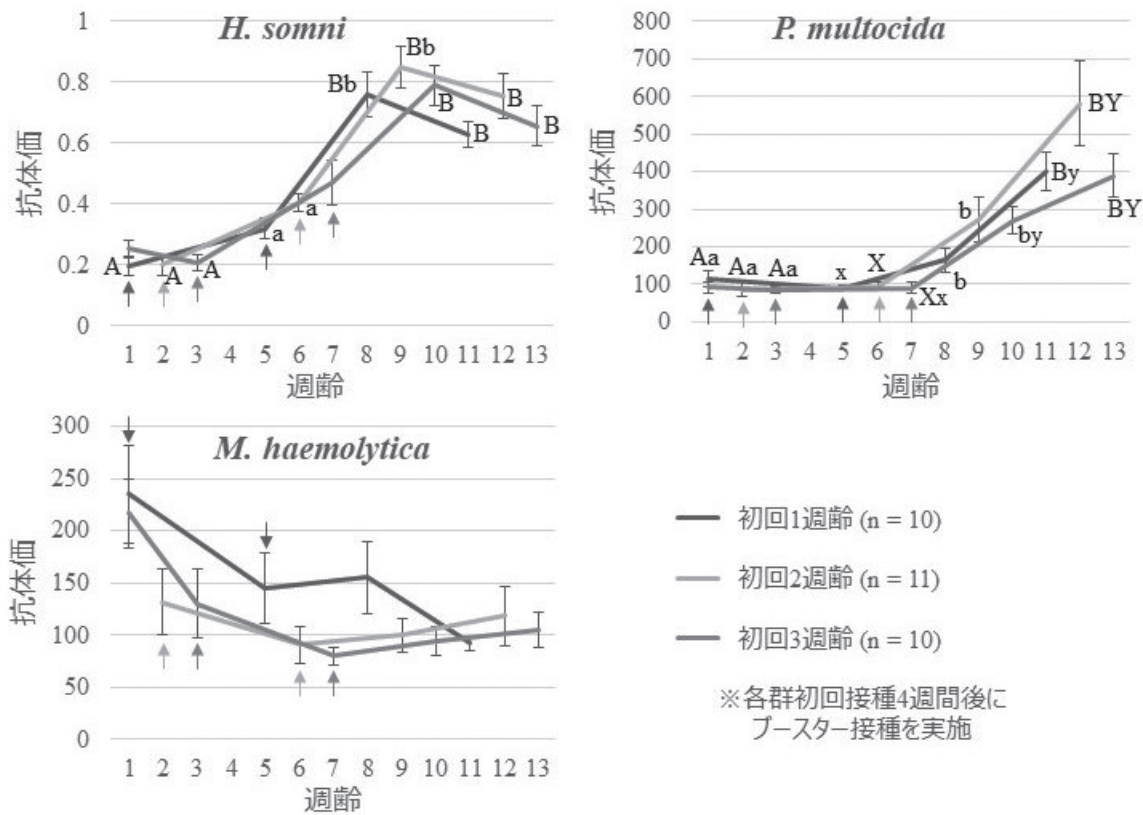


図3 新生期ホルスタインへの不活化細菌ワクチン (キャトルバクト 3) 接種における初回ワクチン接種週齢の影響。初回接種を 1 週齢から 2、3 週齢へと遅らせても抗体反応の改善は認めなかった。Mori らの報告 [20] を引用改変。矢印: ワクチン接種、A-B, X-Y: $p < 0.01$, a-b, x-y: $p < 0.05$

ター接種したところ、接種後 120 日にわたって抗体価が陽性限界値を上回ったことを報告している。また、Kang ら [15] は抗原 IgG 複合体の形成が B 細胞の免疫記憶に寄与することを明らかにしている。抗原 IgG 複合体は初乳に含まれる IgG によっても形成されることが考えられ、同様に B 細胞の免疫記憶に寄与する可能性がある。従って、移行抗体存在下のワクチン接種であってもその効果は十分に期待され、移行抗体は不活化ワクチンの効果をむしろ促進することも考えられる。さらに、牛の初乳には IgG 以外にも子牛の免疫系の発達に重要な成分が含まれ [33]、例えば初乳に含まれる白血球は、新生子牛の免疫系の発達を刺激し、抗原提示能力の発達を促進することが知られている [29]。これらのことは、早期ワクチン接

種による抗体反応のために、良質な初乳の適切な給与が必要であることを示唆している。

本試験ではまた、削瘦した個体において抗体反応が減弱することが明らかになった。大塚ら [22] は、体幅が狭い哺乳子牛において、末梢血単核球 IL-4、IL-12 の発現が低下するなど、細胞性免疫と体液性免疫機能が低下している可能性を報告している。IL-4 はナイーブ CD4 T 細胞の Th2 細胞への分化を誘導し、B 細胞における IgG1 および IgE への免疫グロブリンクラススイッチを促進することが知られている [13]。加えて、Th2 細胞は体液性免疫を誘導し、細胞外生物に対する抗体産生をアップレギュレートすることが報告されている [18]。さらに、5 歳未満のヒトの子供においても、体重不足と発育不全が、二次免疫抑制と感染症への感受性

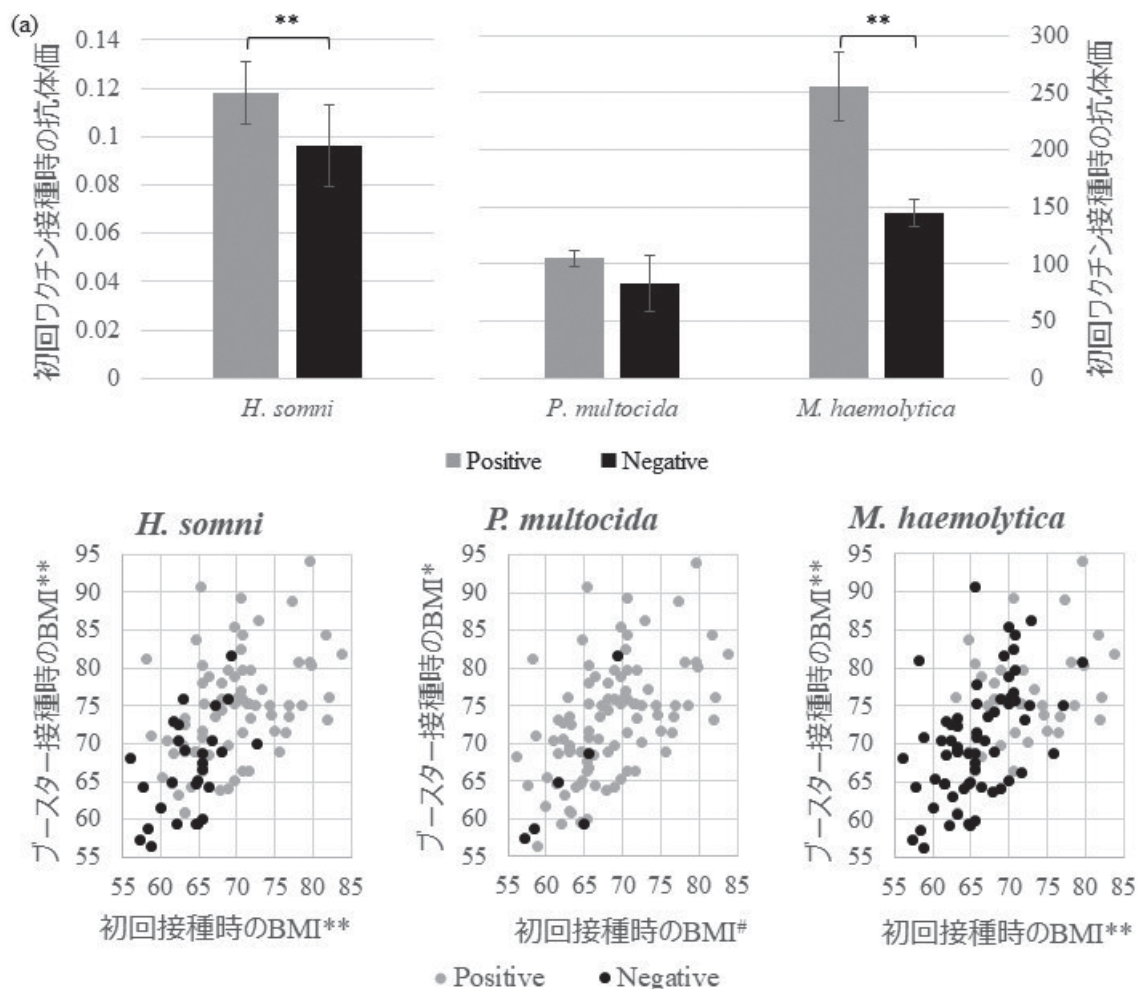


図4 Positive個体、Negative個体の (a) 初回ワクチン接種時の抗体価 (移行抗体価) と (b) 各ワクチン接種時のBMI。Negative個体ではワクチン接種時の抗体価とBMIが低い。アスタリスク (*) 及びシャープ (#) はPositiveとNegative個体の間で有意差があることを示す。論文投稿中のデータを改変。**: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$, #: $p < 0.10$

の増加を通じて、死亡率の上昇と関連していることが明らかにされている [23]。以上のことから、削瘦した子牛では免疫機能が低下しており、ワクチン接種の効果が減弱することが考えられる。

ウイルスワクチンの早期接種

我々はさらに、ウイルスワクチンを用いて抗体反応を調査した。試験は前述の試験 [20] と同一の酪農場で実施した。ホルスタイン種子牛を用い、初回ワクチン接種を生後2週齢、ブースター接種を5週齢に実施した。各ワクチン接種直前と生後8週齢に採血を実施、抗体価を測定した。生ワクチンとして牛伝染性鼻気管炎ウイルス (IBR)・牛ウイルス性下痢ウイルス1型及び2型 (BVD1, BVD2)・牛パラインフルエンザウイルス3型 (PI3)・牛RSウイルス (RS)・牛アデノウイルス7型 (AD7) 混合ワクチン (キャトルウィン -6、微生物化学研究所、同前) を (ただし本ワクチンに含まれる BVD1・2型抗原は不活化抗原である)、不活化ワクチンとして IBR, BVD1, BVD2, PI3, RS 混合 (アジュバント加) 不活化ワクチン (キャトルウィン -5K、微生物化学研究所、同前) を用いた。接種ワクチンによって、LL 群 (初回: 生ワクチン、ブースター: 生ワクチン)、LK 群 (初回: 生ワクチン、ブースター: 不活化ワクチン)、KL 群 (初回: 不活化ワクチン、ブースター: 生ワクチン)、KK 群 (初回: 不活化ワクチン、ブースター: 不活化ワクチン) の4群を作成し、対照群には不活化細菌ワクチン (キャトルバクト 3、同前) を同様のスケジュールで接種した。各群は10頭以上とし、生ワクチンは2ml、不活化ワクチンは1mlを筋肉内注射した。

結果を図5に示す。LL 群、LK 群、KL 群、KK 群のいずれにおいても、ワクチンに含まれる6つのウイルス抗原全てについて、抗体価の上昇は認められなかった。各群と細菌ワクチンを接種した対照群との間で、ワクチン接種後の抗体価に差は認めなかった (図4) (未発表データ)。

生ワクチンには注射ワクチンと鼻腔粘膜ワクチンがあり、このうち鼻腔粘膜ワクチンには、出生直後より投与が可能な、移行抗体陽性牛で

の効果が確認されているものもある。これは、牛の初乳には粘膜免疫において主要な働きをする IgA がほとんど含まれず、移行抗体の粘膜免疫への浸透が軽微なためである [4, 5, 32]。一方で生の注射ワクチンは移行抗体の影響を受けやすいとされ [21]、Downey ら [8] は子牛に BVD2 型改変生ワクチンを2回接種したところ、ワクチン接種時の移行抗体が抗体反応に負の影響を及ぼしたことを報告している。本試験でも同様に、移行抗体の影響で抗体反応が認められなかったことが考えられる。

本試験では不活化ワクチンを2回接種した KK 群においても、同様に抗体価の上昇を認めなかった。Patel ら [27] は生後2週齢と6週齢の子牛に不活化の牛 RS ウイルスワクチンを筋肉内投与したところ、血清ウイルス中和抗体価の上昇が認められなかったことを報告している。また、前述の3種混合呼吸器病不活化細菌ワクチンを用いた試験 [20] では、初回ワクチン接種を7日齢未満に受けた子牛において、*H. somni*, *P. multocida* への明瞭な抗体反応が認められた一方、*M. haemolytica* に対する抗体価はブースター接種後も低下した (図2a)。これらは、免疫機能が未熟な新生期の子牛においては、抗原の違いにより抗体反応が異なること示唆しており、生後2週齢では不活化のウイルス抗原に対する抗体反応を示すための免疫機能が十分に発達していない可能性がある。加えて、Patil ら [28] は移行抗体存在下の子牛において、四価油乳化アジュバントおよび水酸化アルミニウムアジュバント添加の不活化口蹄疫ワクチン接種の効果を比較したところ、本試験で用いた不活化ウイルスワクチン (キャトルウィン 5k) にも含まれる水酸化アルミニウムアジュバントではなく、油乳化アジュバントでより大きな効果が誘発されたことを報告している。従って、新生期のワクチン接種においては、抗原とアジュバントの種類ごとに、その効果を検証する必要がある。

抗体反応が認められないことは、すなわちそれがワクチン接種の効果を否定するものではない。van der Sluijs [31] らは、移行抗体存在下のホルスタイン交雑種子牛に、生後2週齢で RS, PI3, *M. haemolytica* 混合不活化ワクチンを1回のみ接種したところ、抗体価の上昇は認めら

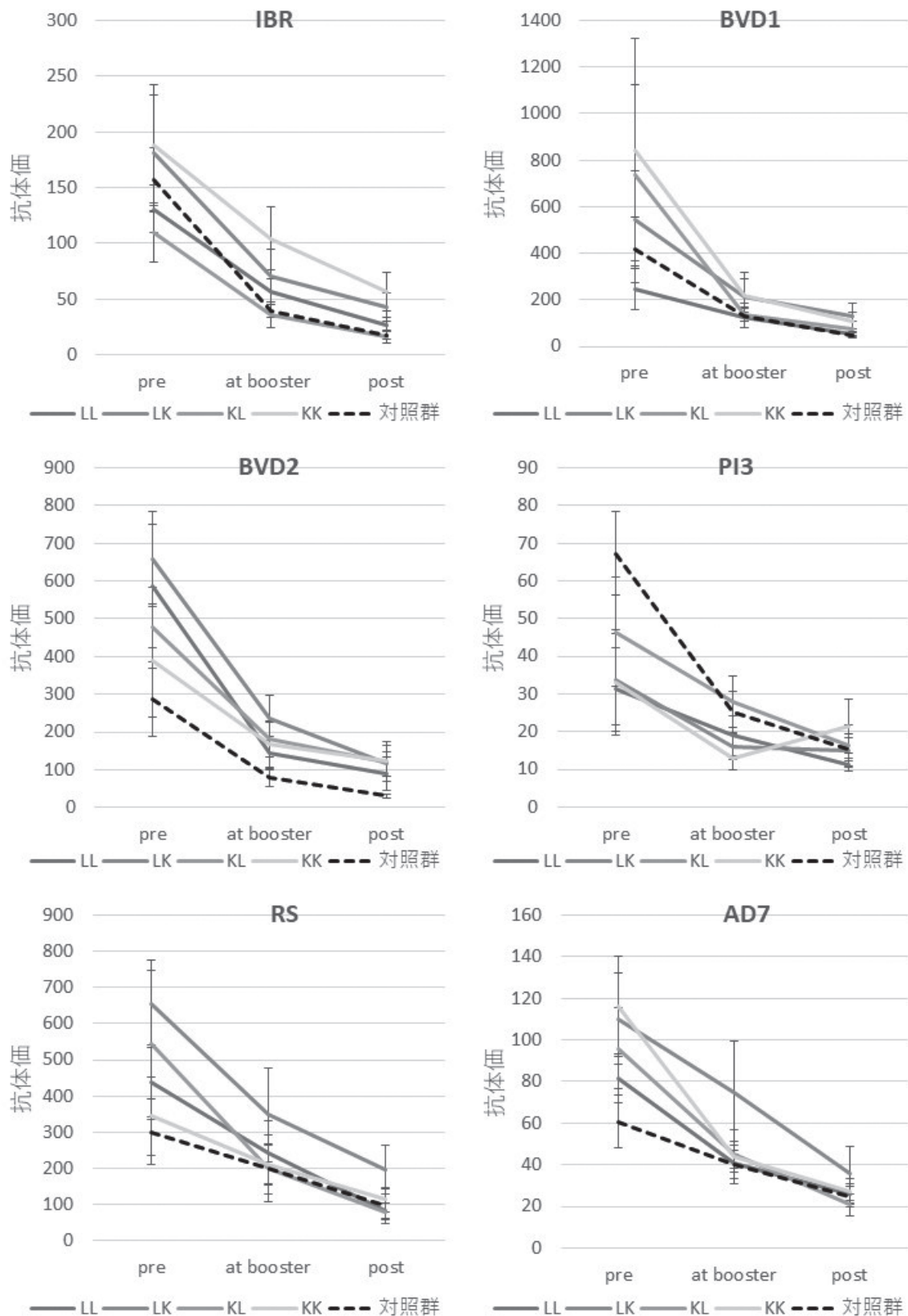


図5 新生期ホルスタインへのウイルスワクチン接種による抗体価の推移。生後2週に初回ワクチン接種 (pre)、生後5週にブースター接種 (at booster)、生後8週に採血を実施 (post)。各群n > 10。未発表データ。IBR：牛伝染性鼻気管炎ウイルス、BVD1, BVD2：牛ウイルス性下痢ウイルス1型及び2型、PI3：牛パラインフルエンザウイルス3型、RS：牛RSウイルス、AD7：牛アデノウイルス7型

れなかったものの、細胞性免疫応答を誘発すると共に、鼻汁からのウイルス排泄が減少し、肺組織から分離されるウイルスが減少したことを報告している。我々の試験では細胞性免疫の調査は実施しなかったが、それが誘発されている可能性は充分にある。

黒毛和種子牛での早期ワクチン接種

乙丸ら [25] は黒毛和種子牛に生後 1 週齢、4 週齢で、*H. somni*, *P. multocida*, *M. haemolytica* 混合不活化ワクチン（キャトルバクト 3、同前）を 2 回接種したところ、ワクチン接種後の抗体価が無接種群と比較して有意に高く、また呼吸器病発症率が有意に低かったことを報告している。従って、新生期の 3 種混合呼吸器病不活化細菌ワクチン接種は、黒毛和種子牛でも同様に効果が期待できると考えられる。

黒毛和種子牛はホルスタイン種と比較して、初乳中の IgG 濃度が高く、免疫細胞の数や機能が低いことが報告されている [33]。このことを裏付けるように、ホルスタイン種子牛では生後 5 週齢に最低値を示す *M. haemolytica* の抗体価は、黒毛和種では生後 8 週齢に最低値を示す [24]。すなわち、黒毛和種子牛では、移行抗体が減少し呼吸器病のリスクが高まる時期が遅いことが推定され、またワクチン接種によって *M. haemolytica* への抗体反応が可能となる日齢がホルスタイン種と比較して遅い可能性がある。よって、黒毛和種における早期ワクチン接種にあたっては、ホルスタイン種（キャトルバクト 3 の場合で生後 7 日齢以降）よりも初回ワクチン接種を遅らせることも検討の余地があるのではないかと。

牛呼吸器病の予防のために

初乳の吸収が不十分な個体、消瘦した個体では免疫機能が低下していることが報告されており、呼吸器病のリスクが高いことが推測される [7, 22]。しかしながら、我々の調査（前述、論文投稿中）では、そういった個体で早期ワクチン接種の効果が減弱することが示唆された（図 4）。従って、牛呼吸器病の予防にあたっては、早期ワクチン接種と同時に、飼養管理の見直しが必要不可欠である。

飼養管理改善の一例として、プロバイオティ

クスの給与が挙げられる。Roos ら [30] は生後 5 ヶ月齢の子羊に *Bacillus toyonensis*、又は *Saccharomyces boulardii* を給与したところ、給与群では牛ヘルペスウイルス 5 型ワクチン接種後の IgG 抗体価が対照群と比較して有意に高く、また脾臓細胞中の IL-10, IL-17 の mRNA 発現が有意に高かったことを報告している。腸内細菌叢は全身の免疫系に影響していることが知られており [35]、新生期の子牛においても同様に、ワクチン接種の効果を改善する可能性がある。

まとめ

移行抗体を保有する新生期の子牛であっても、3 種混合呼吸器病不活化細菌ワクチンをブースター接種することで、抗体価の上昇が認められた。しかしながら、早期ワクチン接種による抗体反応は抗原とアジュバントの種類により異なる可能性があり、効果はそれぞれのワクチンごとに検証する必要がある。初乳を十分に吸収しなかった個体、消瘦した個体ではワクチン接種の効果が減弱することから、呼吸器病の予防にあたっては、早期ワクチン接種と同時に飼養管理の改善が必要不可欠である。

謝辞

ご指導、ご助言を賜りました酪農学園大学教授の大塚浩通先生、加藤敏英先生に心より御礼申し上げます。試験にご協力いただいた株式会社微生物化学研究所の久保田修一博士、家畜診療所エフサイドの横田修先生、農場のスタッフの方々、酪農学園大学獣医学群生産動物ユニットの学生の皆様に深謝いたします。

利益相反

著者は株式会社微生物化学研究所よりワクチンが無償で供給され、抗体価の測定を同社に無償で依頼した。著者はまた、同社より正当な報酬による講演依頼を受けた。著者は現在、プロバイオティクス *Saccharomyces boulardii* を販売するメーカーと雇用関係にある。

引用文献

- [1] Allen J.W., Viel L., Bateman K.G., Rosendal S., Shewen P.E. & Physick-Sheard P. 1991. The

- microbial flora of the respiratory tract in feedlot calves: associations between nasopharyngeal and bronchoalveolar lavage cultures. *Can. J. Vet. Res.* 55: 341–346.
- [2] Baxter D. 2007. Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing. *Occup. Med.* 57: 552–556.
- [3] Brumbaugh G.W. 2014. Will antimicrobial resistance of BRD pathogens impact BRD management in the future? *Anim. Health. Res. Rev.* 15: 175–177.
- [4] Chase C.C.L., Hurley D.J. & Reber A.J. 2008. Neonatal immune development in the calf and its impact on vaccine response. *Vet. Clin. North. Am. Food. Anim. Pract.* 24: 87–104.
- [5] Chen K., Magri G., Grasset E.K. & Cerutti A. 2020. Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA. *Nat. Rev. Immunol.* 20: 427–441.
- [6] Çokçalışkan C., Türkoğlu T., Uzunlu E., Sareyyüpoğlu B., Hanci I., Ipek A., Arslan A., Babak A., Ildeniz G. & Gülyaz V. 2017. Influence of vaccine potency and booster administration of foot-and-mouth disease vaccines on the antibody response in calves with maternal antibodies. *J. Vet. Sci.* 18: 315–322.
- [7] Donovan G.A., Dohoo I.R., Montgomery D.M. & Bennett F.L. 1998. Associations between passive immunity and morbidity and mortality in dairy heifers in Florida, USA. *Prev. Vet. Med.* 34: 31–46.
- [8] Downey E.D., Tait R.G., Mayes M.S., Park C.A., Ridpath J.F., Garrick D.J. & Reecy J.M. 2013. An evaluation of circulating bovine viral diarrhea virus type 2 maternal antibody level and response to vaccination in Angus calves. *J. Anim. Sci.* 91: 4440–4450.
- [9] Earley B., Buckham Sporer K. & Gupta S. 2017. Invited review: Relationship between cattle transport, immunity and respiratory disease. *Animal.* 11: 486–492.
- [10] Foote M.R., Nonnecke B.J., Beitz D.C. & Waters W.R. 2007. Antigen-specific B-cell responses by neonatal calves after early vaccination. *J. Dairy. Sci.* 90: 5208–5217.
- [11] Griffin D., Chengappa M.M., Kuszak J. & McVey D.S. 2010. Bacterial pathogens of the bovine respiratory disease complex. *Vet. Clin. North. Am. Food. Anim. Pract.* 26: 381–394.
- [12] Hodgins D.C. & Shewen P.E. 1998. Serologic responses of young colostrum fed dairy calves to antigens of *Pasteurella haemolytica* A1. *Vaccine.* 16: 2018–2025.
- [13] Junttila I.S. 2018. Tuning the cytokine responses: an update on interleukin (IL)-4 and IL-13 receptor complexes. *Front. Immunol.* 7: 888.
- [14] Kampen A.H., Olsen I., Tollersrud T., Storset A.K. & Lund A. 2006. Lymphocyte subpopulations and neutrophil function in calves during the first 6 months of life. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 113: 53–63.
- [15] Kang S., Keener A.B., Jones S.Z., Benschop R.J., Caro-Maldonado A., Rathmell J.C., Clarke S.H., Matsushima G.K., Whitmire J.K. & Vilen B.J. 2016. IgG-immune complexes promote B cell memory by inducing BAFF. *J. Immunol.* 196: 196–206.
- [16] 加藤肇, 杉山昌継, 佐久間元希, 米山修, 佐藤礼一郎, 大西守, 田島誉士. 2012. *Mannheimia haemolytica* ワクチンの早期接種による子牛の抗体応答調査. *日獣会誌.* 65: 694–697.
- [17] 加藤敏英, 遠藤洋, 酒井淳一. 2013. 健康肥育牛の鼻汁から分離された *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* 及び *Ureaplasma diversum* の薬剤感受性. *日獣会誌.* 66: 852–858.
- [18] Kidd P. 2003. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern. Med. Rev.* 8: 223–246.
- [19] Martin S.W., Harland R.J., Bateman K.G. & Nagy É. 1998. The association of titers to *Haemophilus somnus*, and other putative pathogens, with the occurrence of bovine respiratory disease and weight gain in feedlot calves. *Can. J. Vet. Res.* 62: 262–267.
- [20] Mori K., Kato T., Yokota O. & Ohtsuka H. 2020. Field trial of primary and booster dose of inactivated vaccine against bovine respiratory bacteria in young Holstein calves. *J. Vet. Res.* 64: 223–230.
- [21] 本川賢司. 2009. ワクチン免疫の基礎と臨床 – ワクチン効果を上げるもの下げるもの – . *日本家畜臨床感染症研究会誌.* 4: 39–47.
- [22] Ohtsuka H., Kishiki F, Ando T, Mukai M, Kohirumaki M & Tanami E. 2011. Relationship between growth condition and endocrine or immune condition in healthy suckling Holstein calves. *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.* 64: 294–299.
- [23] Olofin I., McDonald C.M., Ezzati M., Flaxman S., Black R.E., Fawzi W.W., Caulfield L.E. & Danaei G. 2013. Associations of suboptimal growth with all-cause and cause-specific mortality in children under five years: a pooled analysis of ten prospective studies. *PLoS. ONE.* 8: e64636.
- [24] Otomaru K., Kubota S. & Tokimori M. 2013. Maternally and naturally acquired antibody to *Mannheimia haemolytica* in Japanese Black calves. *J. Vet. Med. Sci.* 75: 1675–1677.
- [25] 乙丸孝之介, 大石祥子, 藤村裕, 永井克尚, 脇一志. 2021. 黒毛和種若齢子牛に対する *Pasteurella*

- multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* 混合不活化ワクチンの呼吸器病予防効果. 日獣会誌 . 74: 127-131.
- [26] 乙丸孝之介, 久保田整, 大塚浩通, 安藤貴朗, 小岩政照. 2012. 黒毛和種導入子牛に対する *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* 混合不活化ワクチンの呼吸器病予防効果. 日獣会誌 . 65: 767-770.
- [27] Patel J.R. & Didlick S.A. 2004. Evaluation of efficacy of an inactivated vaccine against bovine respiratory syncytial virus in calves with maternal antibodies. Am. J. Vet. Res. 65: 417-421.
- [28] Patil P.K., Bayry J., Nair S.P., Gopalakrishna S., Sajjanar C.M., Misra L.D. & Natarajan C. 2002. Early antibody responses of cattle for foot-and-mouth disease quadrivalent double oil emulsion vaccine. Vet. Microbiol. 87: 103-109.
- [29] Reber A.J., Hippen A.R. & Hurley D.J. 2005. Effects of the ingestion of whole colostrum or cell-free colostrum on the capacity of leukocytes in newborn calves to stimulate or respond in one-way mixed leukocyte cultures. Am. J. Vet. Res. 66: 1854-1860.
- [30] Roos T.B., de Moraes C.M., Sturbelle R.T., Dummer L.A., Fischer G. & Leite F.P.L. 2018. Probiotics *Bacillus toyonensis* and *Saccharomyces boulardii* improve the vaccine immune response to bovine herpesvirus type 5 in sheep. Res. Vet. Sci. 117: 260-265.
- [31] van der Sluijs M.T.W., Kuhn E.M. & Makoschey B. 2010. A single vaccination with an inactivated bovine respiratory syncytial virus vaccine primes the cellular immune response in calves with maternal antibody. BMC Vet. Res. 6: 2.
- [32] Stelwagen K., Carpenter E., Haigh B., Hodgkinson A. & Wheeler T.T. 2009. Immune components of bovine colostrum and milk. J. Anim. Sci. 87: 3-9.
- [33] 高橋英二. 2021. 出生時の管理と環境: 新しい子牛の科学 (家畜感染症学会 編). 緑書房, 東京, pp 102-111.
- [34] 高橋俊彦, 北野菜奈, 加藤敏英, 樋口豪紀, 井上誠司. 2019. 日本における牛呼吸器感染症に関わる細菌の浸潤調査. 酪農学園大学紀要. 自然科学編 . 43: 61-67.
- [35] 種本俊, 筋野智久, 金井隆典. 2017. 腸内細菌叢と免疫の関わり. 日臨免疫会誌 . 40: 408-415.
- [36] USDA-APHIS-VS-CEAH-NAHMS. 2018. Health and management practices on U. S. Dairy Operations, 2014. U.S.D.A., Fort Collins.
- [37] Virtala A.M.K., Mechor G.D., Gröhn Y.T. & Erb H.N. 1996. The effect of calfhoo diseases on growth of female dairy calves during the first 3 months of life in New York State. J. Dairy Sci. 79: 1040-1049.
- [38] Waltner-Toews D., Martin S.W. & Meek A.H. 1986. The effect of early calfhoo health status on survivorship and age at first calving. Can. J. Vet. Res. 50: 314-317.
- [39] 渡辺彰. 2020. ヒトの世界における抗感染症薬の使い方, 使われ方 ~ 抗菌薬を中心に ~. 家畜感染症学会誌 . 9: 129-137.

Immunization for respiratory disease in young calves

Kazusa Mori^{1,2†}

¹ School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University
582 Bunkyo-dai-midorimachi, Ebetsu, Hokkaido 069-8501, Japan

² Lallemand-Biotech Co., Ltd.
3-3, Shiba 2-chome Minato-ku, Tokyo 105-0014, Japan
Tel: 070-4023-0779
Email: kmori@lallemand.com, mori.kazusa@gmail.com

[Abstract]

Bovine respiratory disease (BRD) is one of the primary causes of death in pre-weaned calves and weaned dairy heifers. BRD pathogenic bacteria are a part of the normal intranasal flora, and the bovine neonate relies on colostrum for protection against those bacteria. However, the maternal antibody titer against intranasal flora decreases to a low level at 1 month of age. Young calves have a naive immune system, and thus have a high risk for respiratory diseases in this period. Therefore, young calves should be vaccinated at an early age to prevent BRD.

Booster immunization with the administration of a vaccine containing inactivated antigens of *Histophilus somni*, *Pasteurella multocida*, and *Mannheimia haemolytica* to young Holstein calves that received an initial immunization at 1 week of age resulted in increased antibody titers. Young calves with low maternal antibody levels or poor body width show weak antibody responses. Calves that received primary and booster immunizations of live or killed virus vaccine at the age of 2 and 5 weeks did not exhibit increased antibody production.

Based on the abovementioned findings, we concluded that early immunization with inactivated vaccine for BRD bacteria can be expected to increase antibody production, and maternal antibodies likely do not inhibit their production. In young calves, the antibody response to each antigen is probably different, and prevention of BRD requires not only vaccination but also improved feeding management.

Keywords: Bovine respiratory disease, early vaccination