

総説

免疫学的な虚弱子牛をどうケアしていくか？ ～ 免疫力を強化するための手法について～

高橋英二

帯広畜産大学獣医学研究部門臨床獣医学分野
産業動物獣医療学系
〒080-8555 北海道帯広市稲田町西2線11番地
Tel,Fax : 0155-49-5392
E-Mail : eijit123@obihiro.ac.jp

【要約】

感染症に強い子牛を作るためには、乾乳期における母牛の飼養管理、特に蛋白質を充足させ胸腺の大きい子牛を産ませること、さらに高濃度の免疫グロブリンを含む良質な初乳を規定時間内に必要量摂取させることが重要である。しかしながら、残念ながら、残念なことに現在の畜産現場においては未だに胸腺の小さい子牛や低 γ グロブリン血症の子牛が多くみられる。我々はこのような免疫学的に虚弱と考えられる子牛に対して、輸血およびアミノ酸製剤の投与を行い、その有効性について検討した。その結果、輸血は血中 γ グロブリン濃度を増加させ、アミノ酸製剤の給与は胸腺を大きくすることが明らかとなった。このことから、免疫学的に虚弱な子牛に対する両治療法の有効性が確認された。

キーワード：胸腺、アミノ酸、FPT、輸血療法

【はじめに】

「強い子牛を作るためにはどうすればよいか?」。この質問に対する模範解答はおそらく「乾乳期管理をしっかり行い虚弱な子牛を産ませない」「初乳管理をしっかり行って良質で免疫グロブリンを多く含む初乳を規定時間内に給与する」「衛生的な環境で飼育する」「出生後のステージ別に十分な栄養摂取をさせる」「適切なワクチネーションを行う」といったことになるかと思う。しかしながら、酪農場の大規模化に伴う哺育牛頭数の増加や、複数の農場から集めた子牛を集団飼育する施設の増加に伴い、虚弱で不健康なごく一部の子牛が疾病、特に感染症にかかることによって、同居している比較的健康な子牛を巻き込んで群全体の健康がむしろ

まれる、といったケースが多くみられる。このことから、牛群の健康を維持するためには、不幸にも免疫学的に虚弱に生まれてしまった子牛に対して適切なケアを施し、その健康状態をできるだけ正常なレベルまで戻してやる必要がある。

免疫学的な虚弱子牛は次のような3つに分けられると思う。1つ目は初乳からの免疫グロブリン吸収に失敗した子牛、2つ目は母牛の乾乳期における蛋白質摂取不足により胸腺の低形成をおこした子牛、3つ目は奇形やBVD持続感染のような特殊疾患により免疫不全となった子牛である。これらの3つは同時におこることもある。3つ目に関しては出生後の処置による改善は期待できないが、前2者についてはやり方如何で健康な子牛に近付けられる可能性がある。

受理：2021年10月18日

【子牛の免疫について】

免疫には自然免疫と獲得免疫があり、獲得免疫には液性免疫と細胞性免疫がある。液性免疫の主体はBリンパ球が担う抗体産生であるが、子牛は免疫グロブリンを全く持たない状態で生まれ、さらに出生後1～2カ月くらいまではBリンパ球による抗体産生が不十分である [1] ことから、出生後の初乳摂取による免疫グロブリン獲得が非常に重要となる。何らかの理由で初乳からの免疫グロブリン吸収が不十分であった場合、子牛は一定期間液性免疫能が低い状態となり、感染症に罹患しやすくなる。さらにこういった牛が出生後1～2週くらいまでに感染症にかかると、局所感染にとどまらずに敗血症化するリスクが高まり、致死率も増加する [2, 3, 4, 5]。一般的に出生後48時間での血中IgG濃度がホルスタイン種で10mg/ml以下、黒毛和種で20mg/ml以下の子牛をFPT (Failure of passive transfer) 子牛と呼ぶ [5]。ホルスタイン種子牛に対してはIgG濃度50mg/ml以上の初乳を出生後6時間以内に3L以上、24時間以内にトータル6L以上を飲ませることが理想である。

細胞性免疫の主役はTリンパ球であり、胸腺は骨髄で産生されたリンパ球系幹細胞をTリンパ球に分化させると同時にTリンパ球の選別を行い、血中および体内のリンパ系組織に供給する臓器である [2, 3]。胸腺の大きさと細胞性免疫能には相関があり、出生時に胸腺が小さい子牛は成熟したTリンパ球数が少ないため、血中IgG濃度が低い子牛と同様に感染症にかかりやすく、かつ重症化する傾向がある [6, 7, 8]。さらに胸腺の働きを維持するためには出生後の十分な栄養摂取が必要であり、腸炎の発症などで栄養不足に陥った子牛ではその後の細胞性免疫能が低下する [3]。従って、子牛の細胞性免疫能を高く維持するためには胸腺の大きい子牛を産ませ、さらにその胸腺の大きさを維持させる必要がある。胸腺の大きい子牛を生産するためには乾乳期すなわち妊娠末期における母牛の蛋白充足率を上げることが重要であり [6]、妊娠末期に低栄養となった母牛から生まれた子牛の細胞性免疫能は低いことが解っている [9, 10]。このことから、胸腺が小さく

病弱な子牛が次々と生まれる農場については、母牛の乾乳期飼養管理をチェックし改善することにより新たな虚弱子牛の出生を抑えることができると考えられる。

以上述べたように、FPT子牛または胸腺低形成の子牛を作らないための方法については検討されているものの、一方で、そうってしまった子牛をどうケアすべきかについてはあまり検討されていないのが実情である。

【FPT子牛に対するケアとしての輸血の有効性】

何らかの原因で初乳から十分な量の免疫グロブリンを獲得できなかったFPT子牛の液性免疫能を補填する唯一の方法が輸血である。臨床現場において重度の感染症に罹患したFPT子牛に遭遇し、一般的な治療に反応しなかった場合、母牛またはそれ以外の牛をドナーとする輸血療法を選択する獣医師は多く、また、私を含めてその有効性については経験上疑う余地がないと思われる。しかしながら、牛伝染性リンパ腫 (Bovine leukosis : BL) といった血液を介して伝播される感染症のリスクがあるため、少なくとも本国では輸血は推奨されておらず、その効果や用法用量などに関する客観的なデータはほとんど収集されていない。そこで我々は子牛に対する輸血療法についての客観的データを収集するため、血中IgG濃度の低下に由来すると考えられる、血中 γ グロブリン濃度が1g/dl以下の低値を示した子牛に対して全血輸血を行い、臨床症状の変化、副反応の有無、血中 γ グロブリン濃度の推移などについて調査した。投与量は現場での実施が容易な15～20ml/kgBWを選択した。ドナーには臨床的に健康な母牛またはそれ以外の成牛を用い、緊急輸血が必要であった症例の母牛以外については輸血実施前にPCR検査によるBLVフリー、ならびにクロスマッチテストによる主反応および副反応フリーを確認した。本試験の成績はまだ未発表であり、ここでの詳細なデータ開示は避けさせていただくが、全血輸血により投与後24時間で γ グロブリン濃度は有意に増加し、投与後72時間においてもほぼその値を維持した。投与前と比較した血中 γ グロブリン濃度の平均増加率を図1に、また全血輸血を行ったうちの1例における γ グロブリン濃度の推移を図2に

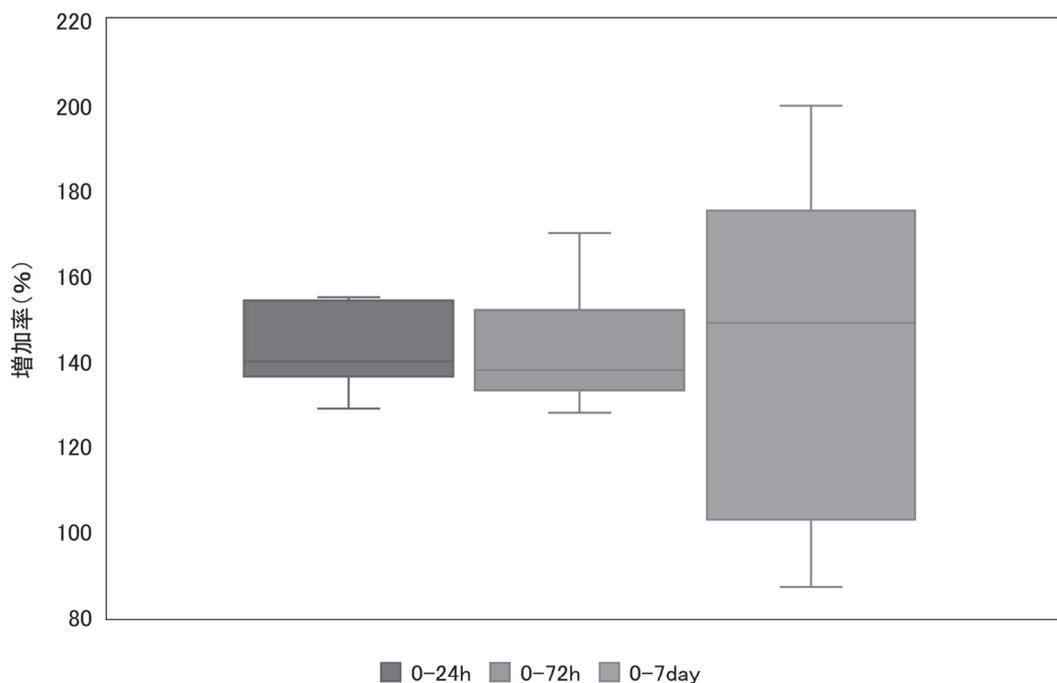


図1 全血輸血後の血清γグロブリン濃度の平均増加率 (n = 6)

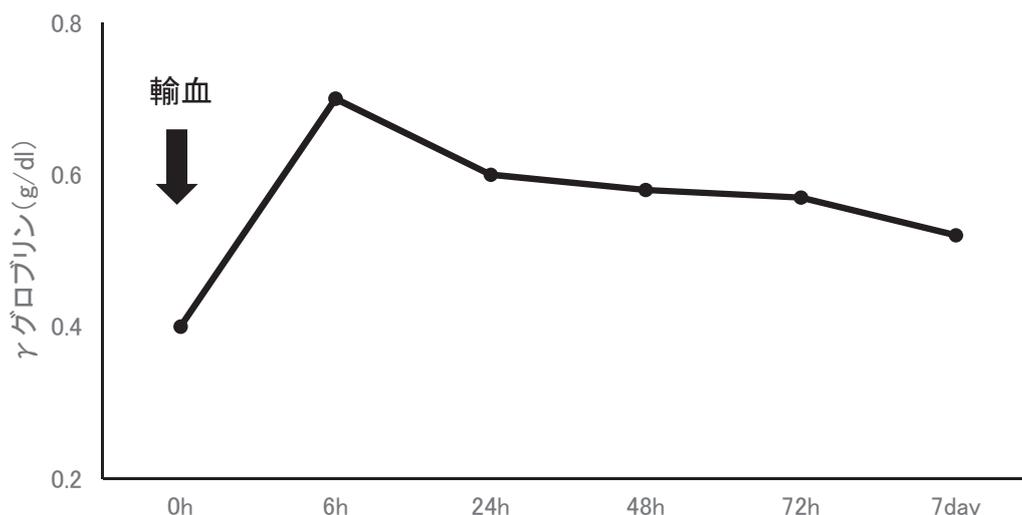


図2 全血輸血を行った1例の血清γグロブリン濃度の推移

示す。以上の成績から、全血輸血はFPT子牛に対する補助的な治療法として有効であることが客観的に示された。ただし、臨床的な効果については症例によりまちまちであり、特に輸血時すでに重篤な症状（重度の下痢および意識レベルの低下など）を呈していた子牛については効果が認められず、その後死亡した。したがって、輸血量や輸血を決断するタイミングなどについては今後まだまだ検討する必要があると思う。

[血漿輸血という選択肢]

輸血は感染症、特に牛伝染性リンパ腫ウイルス (BLV) を伝播させるリスクがあるため本国では推奨されていない点は先に述べた。また臨床現場における輸血は最終手段として緊急に実施されることが多いため、事前にドナーのBLV検査を実施することが困難である。そこで我々はあらかじめ臨床的に健康で、かつBLV陰性のドナー成牛から血液を採取し、それを遠心分離することにより得た血漿を凍結状

態で保存したものを血中 γ グロブリン濃度1g/dl以下の子牛に投与し、臨床症状および γ グロブリン濃度の推移を調査した。投与量は全血と同様、15～20ml/kgBWとした。なお輸血前のクロスマッチテストは副反応フリーのみを確認した。こちらの成績についても未発表のため詳細なデータ開示は控えるが、感染症に罹患していた子牛については全例で症状の改善がみられた。また投与後24時間の γ グロブリン濃度は全例で上昇し、投与後48～72時間まではほぼその数値を維持した。投与前と比較した血中 γ グロブリン濃度の平均増加率を図3に、また血漿輸血を行ったうちの1例における γ グロブリン濃度の推移を図4に示す。

次に、血漿輸血を複数回行った場合の血中 γ グロブリン濃度の変化を調査するため、血漿を

3～5日間隔で2回投与し、 γ グロブリン濃度をモニターした。その結果、初回投与で増加した γ グロブリン濃度が2回目投与後にさらに増加するといった変化が観察された。血漿2回輸血を行ったうちの1例における γ グロブリン濃度の推移を図5に示す。

以上の成績から、血中 γ グロブリン濃度が低値を示す子牛に対する血漿輸血は、全血輸血と同様、血中 γ グロブリン濃度を増加させ、臨床症状を改善させる効果が期待できること、さらに1回投与より2回投与のほうが血中 γ グロブリン濃度はより上昇することが確認された。

血漿の作成は手間がかかるものの、全血の保存可能期間が冷蔵で約1カ月と短いのに対して血漿では凍結で1年と非常に長く、また血球の存在に伴う拒絶反応やショックの可能性が極め

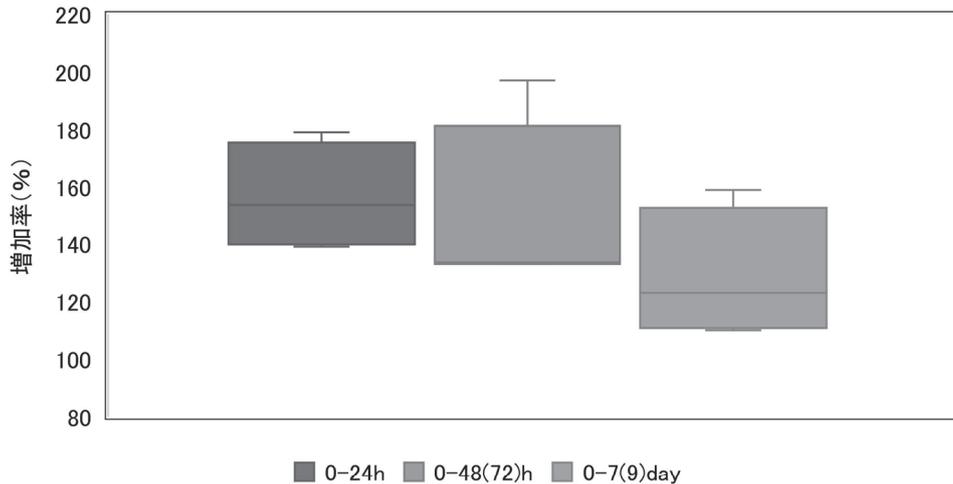


図3 血漿輸血後の血清 γ グロブリン濃度の平均増加率 (n = 4)

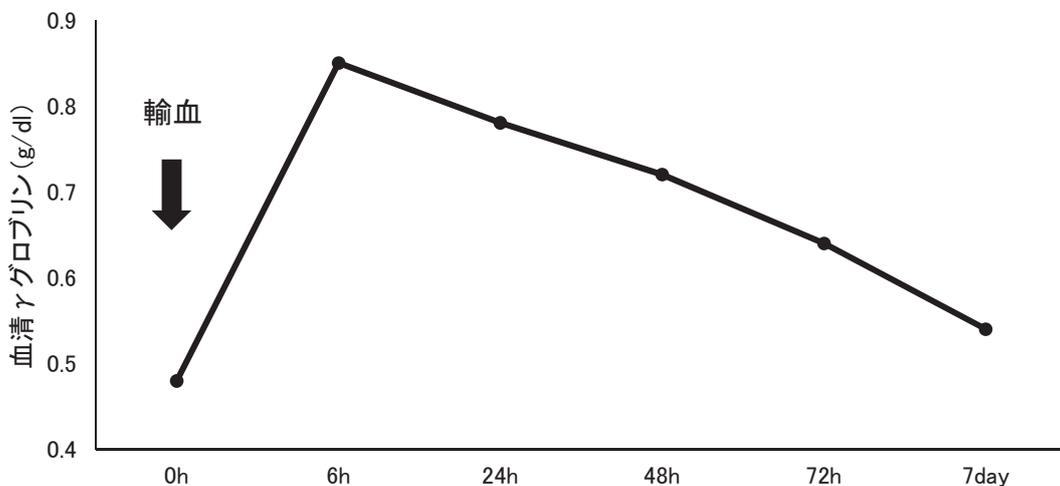


図4 血漿輸血を行った1例の血清 γ グロブリン濃度の推移

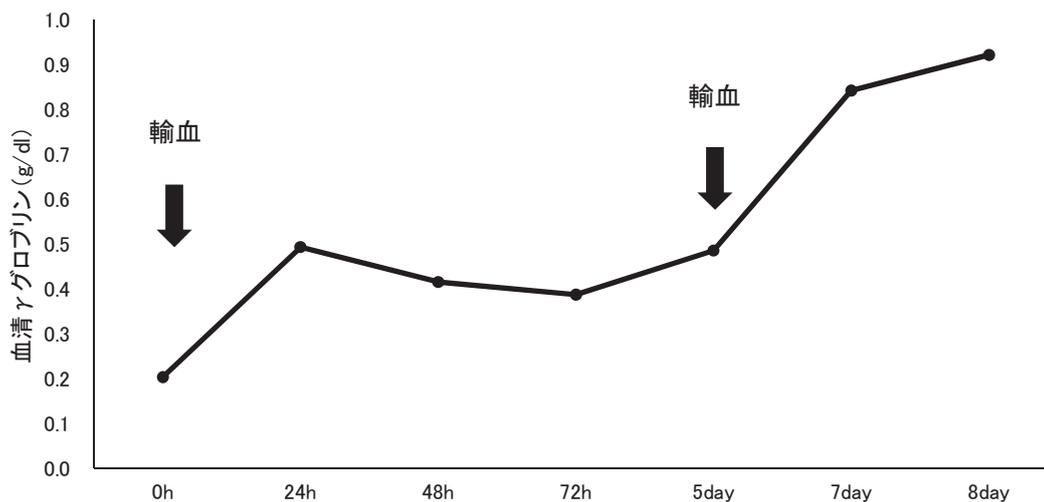


図5 血漿2回輸血を行った1例の血清 γ グロブリン濃度の変化

て低いことから、FPT子牛への輸血方法として適しており、かつ合目的と考えられる。また牛の輸血療法で一番のネックであるBLV伝播リスクも極めて低い。

BLVはレトロウイルスであり、基本的に感染リンパ球の侵入により伝播される。したがって、遠心分離によりバッフィコートを取り除き、さらにコンタミした可能性のあるリンパ球を凍結により破壊してしまえば、BLV伝播リスクはほぼゼロに近いと考えられる。

今回の試験で我々は15～20ml/kgBWという投与量を選択したが、この投与量ではFPT子牛の血清IgG濃度および血清 γ グロブリン濃度を充分増加させることはできないという報告も多い[11、12、13]。このことから、投与量および投与回数については今後検討の余地がある。

【胸腺が小さく生まれた子牛をどうケアするか?】

前述したとおり、子牛の細胞性免疫を高めるためには胸腺の大きい子牛を産ませること、またその胸腺の大きさを維持することが重要である。それでは運悪く胸腺低形成の状態で生まれた子牛に対してはどうケアすればいいのか? この問いに対する1つの答えとして、我々が行ったアミノ酸製剤給与試験のデータをご紹介します。

【健康な子牛に対するアミノ酸製剤の給与効果】

我々はある預託哺育施設において預託時(生

後3～7日齢)の健康検査で異常がみられなかったホルスタイン種雌子牛に対してアミノ酸製剤10gを1日1回30日間給与し、その間の胸腺スコアおよび血清総蛋白質濃度(TP)の変化ならびに腸炎・肺炎の発症率について調査した。使用したアミノ酸製剤の成分および各アミノ酸含量、胸腺スコアの計測基準および試験成績の詳細については文献[14]を参照されたい。その結果、アミノ酸製剤給与群では胸腺スコアの有意な増加がみられ、さらに給与終了からその30日後にかけてTPも有意に増加していた(図6,7)。また腸炎の発症率に差はなかったものの、肺炎発症率は給与群でより低かった。このことから、健康な子牛に対するアミノ酸製剤の給与は胸腺をさらに充実させ、特に肺炎の発症率を低下させることが示された。

【FPTと胸腺低形成を併発した子牛に対するアミノ酸製剤の給与効果】

導入子牛(生後1～2週齢)の着地検査でFPTによると考えられる低TP子牛が多くみられた1肥育農場において導入時に胸腺スコアの計測を行ったところ、低TPと低胸腺スコアが同時にみられる子牛が多く存在することが明らかとなった。そこでTPが45以下かつ胸腺スコアが1.5以下(かすかに触れるか全く触知できない)の子牛に対して上述のアミノ酸製剤を1日1回10g、60日間給与したところ、胸腺スコア、TPともに有意で顕著な増加がみられた(未発表、図8、9)。さらにこの期間、投

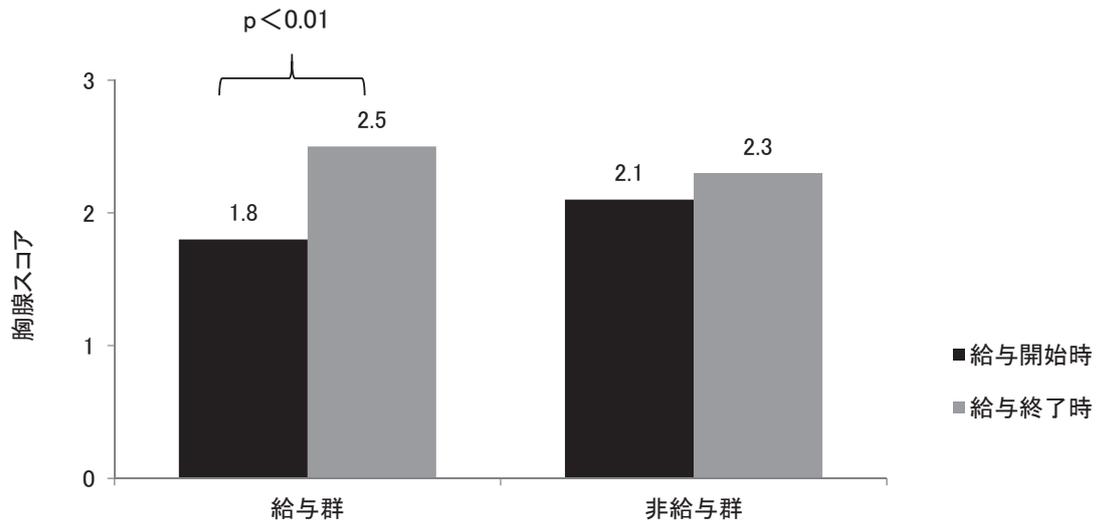
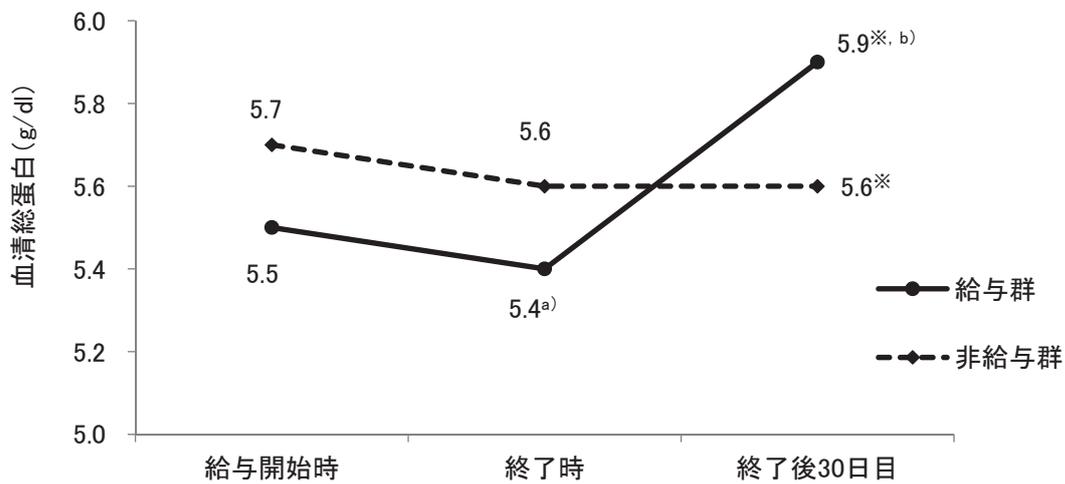


図6 健康牛へのアミノ酸製剤給与による胸腺スコアの変化



(※-※, a-b : p < 0.05)

図7 健康牛へのアミノ酸製剤給与によるTPの変化

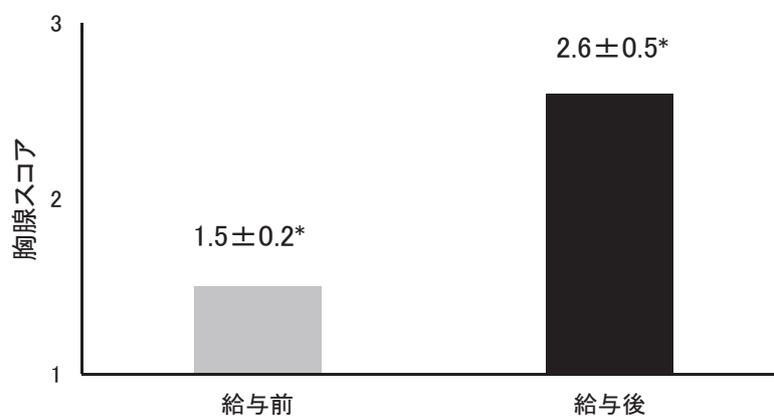


図8 低TP・低胸腺スコア子牛に対するアミノ製剤給与前後の胸腺スコアの変化 (* : p < 0.01)

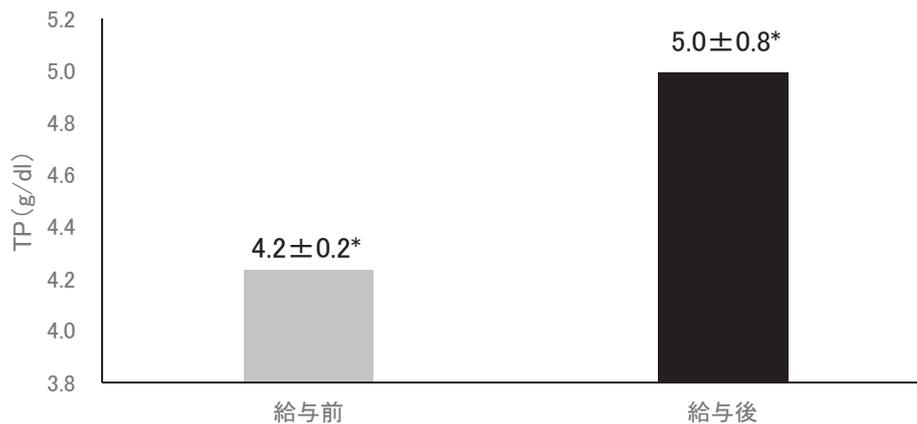


図9 低TP・低胸腺スコア子牛に対するアミノ酸製剤給与前後のTPの変化 (*: p<0.01)

与群で重篤な感染症症状を呈した子牛はほとんどみられなかった。

この成績から、運悪く胸腺が低形成な状態で生まれ、かつ初乳からの免疫グロブリンを十分に吸収できなかった免疫学的にハイリスクな子牛についても、アミノ酸製剤を一定期間給与することにより免疫力を増強できる可能性が示された。

【おわりに】

近年、農場規模の大型化および多頭飼育化が進むにつれ、産業動物獣医療現場では牛群の健康を重視するあまり、個体レベルの健康がないがしろにされる傾向があると思う。しかしながら、牛群を構成しているのは個体であり、さらに個体診療に対する熱意はオーナーからの獣医師としての信頼を得るための大きな力となる。ハードヘルス的な知識は今後ますます必要となるが、若い世代の臨床獣医師には、虚弱子牛の診療依頼に対して、「虚弱だからしょうがない」「こういう牛は淘汰すべきだ」で済まらず、できるだけ健常な牛に近付けるための方策を考えていただきたいと思う。

【引用文献】

[1] Ishikawa, H. and Konishi, T. 1981. Changes in serum immunoglobulin concentrations of young calves. *Jpn.J.Vet.Sci.* 44:555-563
[2] 大塚浩通. 2007. ～知っておきたい子牛の免疫防御～免疫防御チーム完成までにチームプレーを邪魔する要因について. *日本家畜臨床感染症研究会誌.* 2 (3) : 7-15
[3] 大塚浩通. 2008. 子牛の免疫の特徴と感染症.

日本家畜臨床感染症研究会誌. 3 : 111-118

[4] 寺崎信広, 沼田真生子, 茅先秀司, 竹内未来, 福田 雄, 今井一博, 小林 浩, 久木野鉄久, 島村 努, 米澤美沙, 及川 伸. 2013. 乳牛の公共哺育育成預託牧場における子牛の感染症の発生状況と移行免疫不全の調査とその対策. *家畜感染症学会誌.* 2 : 990-104
[5] 新森英子, 滄木孝弘, 石井三都夫. 2013. 生後7日齢の子牛における血清IgGおよびTP濃度を用いた受動免疫移行不全の診断. *産業動物臨床医学雑誌.* 4 : 1-7
[6] 小岩政照. 2008. 虚弱子牛医療の可能性. *家畜診療.* 55 : 731-736
[7] 三浦 潔, 菊池 薫, 三浦泰斗, 稲葉貴文, 鈴木一教, 與斉和博, 小形芳美. 2009. NOAI胆江管内でみられる虚弱子牛症候群(WCS)の病態. *家畜診療.* 56 : 407-413
[8] 寺崎信広, 石川行一, 本間 朗, 前野和利, 菊佳男. 2007. つるい乳牛哺育育成センターにおける感染症予防対策～分娩・初乳給与状況, 身体・糞便・血液検査, 病傷カルテ調査と胸腺スコアの関連について～. *日本家畜臨床感染症研究会誌.* 2 (3) : 17-24
[9] 芝野健一. 2008. 黒毛和種子牛の事故低減対策における免疫機能の重要性. *家畜診療.* 55 : 161-169
[10] 田波絵里香, 大塚浩通, 向井真知子, 小比類卷正幸, 安藤貴朗, 小形芳美, 川村清市. 2009. 妊娠末期における母牛の栄養状態が出生後の黒毛和種産子の末梢白血球ポピュレーションに及ぼす影響. *日獣会誌.* 62 : 623-629
[11] Chigerwe, M. and Tyler, J.W. 2010. Serum IgG concentrations after intravenous serum transfusion in a randomized clinical trial in dairy calves with inadequate transfer of colostral immunoglobulins. *J.Vet.Int.Med.* 24:231-234

- [12] Jacob, M.M., Jill, V.H., Munashe, C. 2014. Comparison of serum immunoglobulin G half-life in dairy calves fed colostrums replacer or administered with intravenous bovine plasma. *Vet.Immunol. Immunopathol.* 158:233-237
- [13] Kursat, T., Bssoglu,A., Sevinc, M., Sem, I., and Yildiz., M. 1998. Plasma transfusion in calves with failure of passive colostrum transfer. *J.Vet.Anim.Sci.* 22:123-130
- [14] 高橋英二, 岡田 徹, 山科拓哉, 阿部淳也. 2015. 健康なホルスタイン種雌子牛に対するアミノ酸製剤の給与効果. *家畜診療.* 62 : 421-426

How do you care for immunologically weak calves? ~ The way to boost the immune system with calves ~

Eiji Takahashi

Department of Veterinary Science
Obihiro University of Agriculture & Veterinary Medicine

[Abstract]

Feeding adequate amount of protein to mother on last-pregnant period, and giving high quality and high quantity of colostrum include high concentration of immunoglobulin to newborn calves are most important to make immunologically strong calves. But the calves with hypoplasia of thymus and hypogammaglobulinemia are often found in many farms. We examined the effect of blood transfusion and administration of amino-acid supplement to calves with immunodeficiency. The result showed that blood or plasma transfusions made clear increase of serum gammaglobulin concentrations, and administration of amino-acid supplement enlarged thymus. From this result, it was suggested that these treatments were effective for calves with immunodeficiency.

Keywords: Thymus, Amino-acid, Failure of passive transfer, Transfusion

