

育成牛におけるワクチネーションによる呼吸器病対策 ～有効性向上のための取り組み～

乙丸孝之介

鹿児島県農業共済組合連合会 家畜臨床検査研修センター

(〒 891-0132 鹿児島県鹿児島市七ツ島 1 丁目 6-24)

TEL : 099-261-0821 FAX : 099-261-1063

E-mail : otomaru@nosai-net.or.jp

【はじめに】

牛呼吸器病は、多くの育成牛でみられ、その損害は非常に大きい [22, 26]。牛呼吸器病は各種ウイルス (牛ヘルペスウイルス 1 型 (BHV-1)、牛 RS ウイルス、パラインフルエンザ 3 型など)、細菌 (*Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica*、*Histophilus somni* など)、マイコプラズマ (*Mycoplasma bovis*、*Mycoplasma dispar*、*Ureaplasma diversum* など) の感染によるものが多い (表 1)。近年、肉用農場のみならず酪農場においても多頭化飼育が進んだことにより、子牛の時から群飼形態で飼育され、過密な飼育環境でのストレスや病原微生物保有牛と接触機会が多くなるなど、牛呼吸器病発症のリスクが以前より高まっている。鹿児島県においては子牛の病傷事故の約 30% が呼吸器病であり、子牛の重要な生産性阻害要因となっている。牛呼吸器病の治療及び予防対策として抗菌剤が用いられることが多いが、近年、薬剤耐性を示す細菌およびマイコプラズマの分離頻度が上昇している [13, 27]。このため牛呼吸器病に対して、抗菌剤よりもワクチンによる予防対策が望まれている。呼吸器病ワクチンを用いた試験・研究は、これまでさまざまな視点からなされているが、野外において呼吸器病ワクチンの有効性を検証した報告はあまり多くない。今回は、育成牛におけるワクチネーションによる

呼吸器病対策とその有効性向上のための取り組みについて概説する。

【呼吸器から分離される病原微生物と市販ワクチン】

牛の鼻腔スワブや気管支洗浄液からは多くの種類の病原微生物が分離される [2, 13]。これらの病原微生物は、単独でも呼吸器病を惹起することが可能であるが、野外例のほとんどはこれらの病原微生物が複数関与する混合感染例であるということとその組み合わせは多様である [2, 13]。表 1 に主な呼吸器病に関与する病原微生物と市販されているワクチンの種類および

表 1 牛呼吸器病に関与する主な病原微生物と市販ワクチン

病原微生物	ワクチンの分類	
	生	不活化
<i>Bovine herpesvirus</i>	○	○
<i>Bovine respiratory syncytial virus</i>	○	○
<i>Bovine viral diarrhea virus</i>	○	○
<i>Parainfluenza virus</i>	○	○
<i>Adenovirus</i>	○	
<i>Bovine ephemeral fever virus</i>		○
<i>Bovine rhinovirus</i>		
<i>Pasteurella multocida</i>		○
<i>Mannheimia haemolytica</i>		○
<i>Histophilus somni</i>		○
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>		
<i>Aspergillus fumigatus</i>		
<i>Mycoplasma bovis</i>		
<i>Mycoplasma bovirhinis</i>		
<i>Mycoplasma dispar</i>		
<i>Ureaplasma diversum</i>		

○ : 市販ワクチンあり

受理 : 2013 年 10 月 4 日

生ワクチン、不活化ワクチンの分類を示した。現在、日本国内において、6種のウイルス、3種の細菌に対する呼吸器病ワクチンが市販されているが、マイコプラズマに対するワクチンについては市販されていない。

[ワクチンの選定について]

牛呼吸器病を予防するために、市販されているすべての呼吸器病ワクチンを使用することが理想的ではあるが、経済的な面からすべての呼吸器病ワクチンを使用することは困難な場合もある。そのような場合、どのワクチンを優先的に使用するべきかを選定する必要がある。また、過去に呼吸器病が大流行したことなどの理由により、やみくもにワクチン接種を行うと、かえって子牛に注射などによるストレスを与えて、呼吸器病が増加するというマイナスの効果を及ぼすこともある [29]。したがってワクチン接種を実施する際は科学的根拠に基づいてワクチンを選定する必要がある。そのためにはどのような病原微生物が農場に存在するのか把握し、呼吸器病発症にはどのような病原微生物が影響を及ぼしているのかを調査することが必要である。これらの調査は、臨床獣医師が診療の傍ら行うには時間的・技術的に難しい面もあるため、各関係機関と連携して実施することが望ましいと考えられる。また、ワクチンの選定に際して各農場での呼吸器病発症状況を把握することも必要である。例えば、農場における呼吸器病発症率が主に細菌やマイコプラズマなどによる日和見感染によって年間を通して一定に高いのか、あるいは年間を通しての呼吸器病発症率は低いウイルスによる感染などによって一過性に高いのかなどを把握することも重要である。現在、NOSAI 連鹿兒島では限られた農場戸数ではあるが育成牛に対して鼻腔スワブを用いての呼吸器病に關与する細菌・マイコプラズマ分離調査を行っている。1例として黒毛和種牛を飼養する農場における1~6ヵ月齢の臨床的に健康な子牛18頭の分離成績を示した(表2)。この農場では *P. multocida*、*M. haemolytica* が高率に分離された。また、呼吸器病発症率は年間を通して高い状態であるとともに、RSウイルスによる一過性の呼吸器病の流行も見られたが、農場では一過性の呼吸器病の流行よりも

日々の呼吸器病についての対策を望んでいた。これらのことから、この農場では *P. multocida*、*M. haemolytica*、*H. somni* 混合ワクチンを使用することとした。このように病原微生物の分離成績および呼吸器病発症状況はワクチン接種実施の有無やワクチンを選定する際の判断材料となる。

[ワクチン接種の効果判定]

市販されているワクチンには生ワクチン、不活化ワクチンがあり、一般的に生ワクチンでは細胞性免疫および体液性免疫を獲得するが、不活化ワクチンでは体液性免疫のみ強く獲得するとされている [3, 6]。現在、ワクチンによる体液性免疫の獲得の指標として抗体価が用いられている [6]。しかしながら、ヒト領域と同様に抗体価測定は通常的に臨床現場では実施されていない。そこで、臨床現場で行える効果判定方法の1つとして呼吸器病発症率や死亡率などの比較がある [28]。我々は *P. multocida* および *M. haemolytica* が分離され、年間を通して呼吸器病発症がみられた黒毛和種牛を飼養する育成農場において、3~4ヵ月齢の子牛に対して *P. multocida*、*M. haemolytica*、*H. somni* 混合不活化ワクチンを接種し、ワクチン接種を行った子牛を接種群、行わなかった子牛を対照群として比較した [19]。その結果、両群ともに観察期間中の死亡はなかったが、呼吸器病発症率は接種群で有意に低下した(表3)。このように呼吸器病発症率や死亡率を群単位で比較し、呼吸器病ワクチンの効果判定を行うことも可能である。

[ワクチン効果を低減させる要因]

呼吸器病ワクチンのみならず、すべてのワクチンにおいてその有効性を確保するためには、ワクチン接種される子牛がワクチン抗原に対して免疫応答する能力があることが必要である。体液性免疫における抗体産生機序の概略は以下の通りである [14]。①マクロファージなどの貪食細胞がワクチン抗原を異物として貪食し抗原提示を行う。②提示された抗原情報を得た CD4⁺T 細胞は活性化し Th2 細胞に分化する。③ Th2 細胞は抗体産生を行う B 細胞を活性化し抗体産生細胞へと誘導、抗体産生細胞は抗体

表2 臨床的な健康な黒毛和種子牛の鼻腔スワブからの細菌等の分離成績

子牛月齢	病原微生物				
	<i>P. multocida</i>	<i>M. haemolytica</i>	<i>H. somni</i>	<i>M. bovis</i>	<i>M. bovirhinis</i>
1					
1					
1					+
2	+				
2		+			
2	+				+
2	+				+
3	+		+		
3		+		+	
3		+			
3		+			
4	+				
4		+			+
4	+		+		+
4		+			
6		+			
6	+	+			
6	+				

+ : 分離陽性

表3 ワクチン接種後120日間の呼吸器病発症状況

群	発症頭数	未発症頭数	発症率 (%)
接種群	242	282	46.2 ^a
対照群	341	193	63.9 ^a

同符号間で有意差あり (P<0.01)

を産生する。この一連の過程に関わる免疫細胞の数と機能が正常な状態であることが抗体産生には重要である。栄養状態と免疫細胞およびワクチン接種による抗体産生の関係については、ヒトやマウスにおいて血液中のアルブミン値あるいはコレステロール値が低い状態では抗原提示を行う貪食細胞の貪食能、末梢血中のCD4⁺T細胞数は低下し、ワクチン接種による抗体産生は低減すると報告されている [8, 15, 16, 18]。またヒトにおいては血液中のビタミンA濃度が低い状態ではワクチン接種による抗体産生は低いことが報告されている [25]。子牛における試験・研究では蛋白給与制限により卵白アルブミン抗原に対する抗体産生は低減すると報告されている [12]。また、低ビタミンEにある動物では、マクロファージなどの樹状細胞の貪食能、抗原提示能が減弱し [9, 11, 23]、さらにT細胞およびB細胞の活性・増殖が減弱しB細胞に抗体産生を誘導するTh2細胞から分泌されるインターロイキン4などのサイト

カインも減少すると報告されている [1, 4, 7]。我々は血清ビタミンE濃度が100μg/dl未満であった黒毛和種子牛に*M. haemolytica*不活化ワクチンを接種し、その後の抗体産生を観察した [20]。その結果、ロイコトキシン中和抗体価はワクチン未接種の子牛と同様の推移であった (図1)。このことから、血清ビタミンE濃度が低下している黒毛和種子牛では*M. haemolytica*不活化ワクチンに対する抗体産生能が低いことが示唆された。またセレン給与を不足させたホルスタイン種子牛ではBHV-1に対する抗体産生 [24]、銅給与を不足させたホルスタイン種子牛ではブタ赤血球に対する抗体産生が低減することなども報告されている [10]。

[有効性向上のための取り組み]

血清ビタミンE濃度が低値であった子牛ではワクチン接種による抗体産生が低かったことから、ビタミンEは抗体産生に関わる重要な栄養素の1つであると考え、ビタミンE添加によるワクチン接種後の抗体産生の向上を試みた [21]。黒毛和種子牛に1日あたりビタミンEを300IU添加した群 (15頭)、添加しなかった群 (15頭) に区分し、両群にBHV-1生ワクチンを2回接種した。その結果、ビタミンE

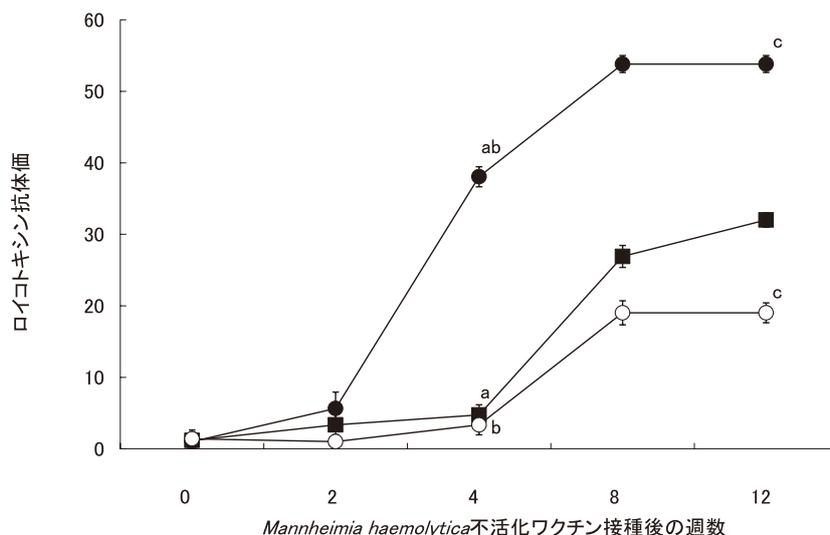


図1 ロイコトキシン抗体価推移

ワクチン接種時血清ビタミンE 100 µg/dl 未満群 (■)、血清ビタミンE 100 µg/dl 以上群 (●) およびワクチン未接種群 (○)。

* 同符号間で有意差あり (a-a、b-b: $P < 0.01$ 、c-c: $P < 0.05$)

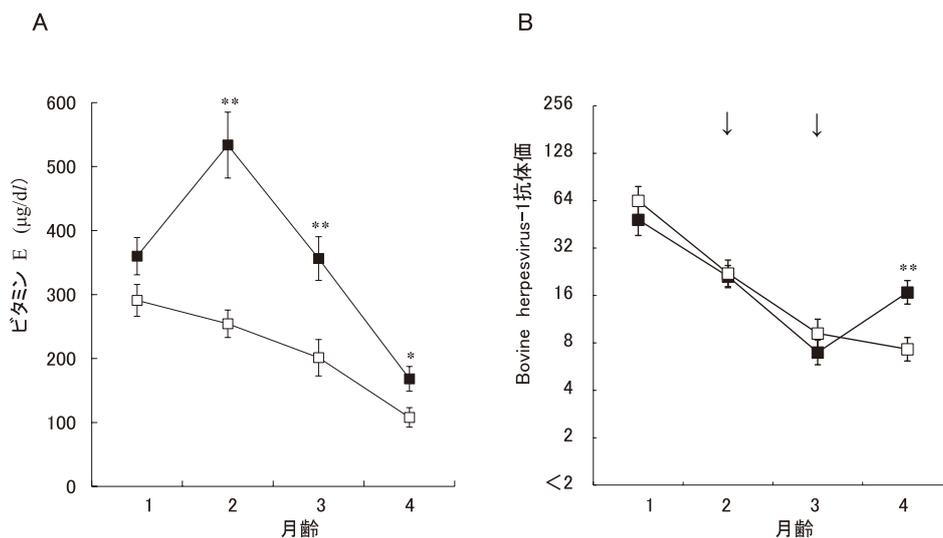


図2 血清ビタミンE濃度の推移 (A) と bovine herpesvirus-1 抗体価の推移 (B)

ビタミンE 添加群 (■) と非添加群 (□)。ビタミンE 添加群は1~3ヵ月齢時にビタミンEを300 IU/日添加。

* 矢印は bovine herpesvirus-1 生ワクチン接種を示す。

** 群間で有意差あり (* : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$)。

添加群では2回目接種後に非添加群と比較し有意な抗体上昇を示した (図2)。このことからビタミンEは、ワクチン接種による抗体産生を助長することが示唆された。また、子牛における試験・研究ではセレン添加によって *M. haemolytica* ワクチンに対する抗体産生 [5]、クロム添加によってヒト赤血球抗原に対する抗体産生を助長することなどが報告されているが [17]、しかしながら、子牛の栄養状態とワクチン接種による免疫応答との関係については未だ解明されていないことが多く、今後の研究が期

待される。

[おわりに]

育成牛におけるワクチネーションによる呼吸器病対策を行う際は、ワクチンの選定および栄養状態とともに、1頭あたりの飼養スペースや飼育密度、飼育温度、換気状態などの飼育環境についても十分に勘案して実施することが重要である。市販されている呼吸器病ワクチンはその種類に限りがある。また、呼吸器病の発生病因には誤嚥性や吸入性などの機械的要因や薬剤

性要因など病原微生物以外の要因もあるため、呼吸器病ワクチンの使用により、すべての呼吸器病を予防することは困難である。しかしながら、農場と臨床獣医師および関係機関が一丸となって、問題点を1つ1つ明らかにし、必要に応じて呼吸器病ワクチンを使用することにより、確実に呼吸器病を低減することが可能であると考えられる。

[引用文献]

1. Albers, R., Bol, M., Bleumink, R., Willems, A., Blonk, C. and Pieters, R. 2002. Effects of dietary lipids on immune function in a murine sensitisation model. *Br. J. Nutr.* 88: 291-299.
2. Allen, J. W., Viel, L., Bateman, K. G., Rosendal, S., Shewen, P. E. and 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.
3. Antonis, A. F., Claassen, E. A., Hensen, E. J., de Groot, R. J., de Groot-Mijnes, J. D., Schrijver, R. S. and van der Most, R. G. 2006. Kinetics of antiviral CD8 T cell responses during primary and post-vaccination secondary bovine respiratory syncytial virus infection. *Vaccine* 24: 1551-1561.
4. Bendich, A., Gabriel, E. and Machlin, L. J. 1983. Effect of dietary level of Vitamin E on the immune system of the spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive Wistar Kyoto (WKY) rat. *J. Nutr.* 113: 1920-1926.
5. Droke, E. A. and Loerch, S. C. 1989. Effects of parenteral selenium and vitamin E on performance, health and humoral immune response of steers new to the feedlot environment. *J. Anim. Sci.* 67: 1350-1359.
6. Ellis, J. A., Hassard, L. E. and Morley, P. S. 1995. Bovine respiratory syncytial virus-specific immune responses in calves after inoculation with commercially available vaccines. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 206: 354-361.
7. Patrick, R. L. 2009. A dairy producer's view of respiratory disease. *Anim. Health Res. Rev.* 10: 111-112.
8. Eskew, M. L., Scholz, R. W., Reddy, C. C., Todhunter, D. A. and Zarkower, A. 1985. Effects of vitamin E and selenium deficiencies on rat immune function. *Immunology.* 54: 173-180.
9. Fock, R. A., Vinolo, M. A., de Moura, Sá Rocha, V., de Sá Rocha, L. C. and Borelli, P. 2007. Protein-energy malnutrition decreases the expression of TLR-4/MD-2 and CD14 receptors in peritoneal macrophages and reduces the synthesis of TNF-alpha in response to lipopolysaccharide (LPS) in mice. *Cytokine* 40: 105-114.
10. Gebremichael, A., Levy, E. M. and Corwin, L. M. 1984. Adherent cell requirement for the effect of vitamin E on in vitro antibody synthesis. *J. Nutr.* 114: 1297-1305.
11. Gengelbach, G. P. and Spears, J. W. 1998. Effects of dietary copper and molybdenum on copper status, cytokine production, and humoral immune response of calves. *J. Dairy Sci.* 81: 3286-3292.
12. Gore, A. B. and Qureshi, M. A. 1997. Enhancement of humoral and cellular immunity by vitamin E after embryonic exposure. *Poult. Sci.* 76: 984-991.
13. Griebel, P. J., Schoonderwoerd, M. and Babuk, L. A. 1987. Ontogeny of the immune response: effect of protein energy malnutrition in neonatal calves. *Can. J. Vet. Res.* 51: 428-435.
14. 加藤敏英, 小屋正人, 渡辺栄次, 酒井淳一, 小形芳美, 曳沼 徹. 1996. 肺炎罹患牛の鼻汁由来細菌およびマイコプラズマの薬剤感受性. *日獣会誌.* 49: 81-84.
15. 小沼 操. 2001. 感染免疫: 動物の免疫学 第二版. (小沼 操, 小野寺 節, 山内一也 編) 文永堂出版, 東京, pp151-162.
16. Lesourd, B. 1995. Protein undernutrition as the major cause of decreased immune function in the elderly: clinical and functional implications. *Nutr. Rev.* 53: 86-94.
17. Muldoon, M. F., Marsland, A., Flory, J. D., Rabin, B. S., Whiteside, T. L. and Manuck, S. B. 1997. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 84: 145-149.
18. Moonsie-Shageer, S. and Mowat, D. N. 1993. Effect of level of supplemental chromium on performance, serum constituents, and immune status of stressed feeder calves. *J. Anim. Sci.* 71: 232-238.
19. Niiya, T., Akbar, S. M., Yoshida, O., Miyake, T., Matsuura, B., Murakami, H., Abe, M., Hiasa, Y., Onji, M. 2007. Impaired dendritic cell function resulting from chronic undernutrition disrupts the antigen-specific immune re-

- sponse in mice. J. Nutr. 137: 671-675.
20. 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.
 21. 乙丸孝之介, 大塚浩通, 安藤貴朗, 小岩政照. 2012. 黒毛和種子牛に対する *Mannheimia haemolytica* 不活化ワクチン投与後の抗体応答とビタミンEの関連性. 家畜感染症学会誌 1, 31-34.
 22. Otomaru, K., Saito, S., Endo, K., Kohiruimaki, M., Fukuyama, S., Ohtsuka, H. 2013. Effect of supplemental vitamin E on antibody titer in Japanese Black calves vaccinated against bovine herpesvirus-1. J. Vet. Med. Sci. [in print].
 23. Patrick, R. L. 2009. A dairy producer's view of respiratory disease. Anim. Health Res. Rev. 10: 111-112.
 24. Reddy, P. G., Morrill, J. L., Minocha, H. C. and Stevenson, J. S. 1987. Vitamin E is immunostimulatory in calves. J. Dairy Sci. 70: 993-999.
 25. Refett, J. K., Spears, J. W. and Brown, T. T. Jr. 1988. Effect of dietary selenium on the primary and secondary immune response in calves challenged with infectious bovine rhinotracheitis virus. J. Nutr. 118: 229-235.
 26. Semba, R. D., Muhilal, Scott, A. L., Natadisastra, G., Wirasasmita, S., Mele, L., Ridwan, E., West, K. P. Jr. and Sommer, A. 1992. Depressed immune response to tetanus in children with vitamin A deficiency. J. Nutr. 122: 101-107.
 27. Snowden, G. D., Van Vleck, L. D., Cundiff, L. V. and Bennett, G. L. 2006. Bovine respiratory disease in feedlot cattle: environmental, genetic, and economic factors. J. Anim. Sci. 84: 1999-2008.
 28. Uemura, R., Sueyoshi, M. and Nagatomo, H. 2010. Antimicrobial susceptibilities of four species of *Mycoplasma* isolated in 2008 and 2009 from cattle in Japan. J. Vet. Med. Sci. 72: 1661-1663.
 29. Van Donkersgoed, J., Schumann, F. J., Harland, R. J., Potter, A. A. and Janzen, E. D. 1993. The effect of route and dosage of immunization on the serological response to a *Pasteurella haemolytica* and *Haemophilus somni* vaccine in feedlot calves. Can. Vet. J. 34: 731-735.
 30. Woods, G. T., Mansfield, M. E., Cmarik, G. and Krone, J. 1973. Effects of bovine viral diarrhoea and parainfluenza-3 virus vaccines on development of respiratory tract disease in calves. J. Am. Vet. Med. Assoc. 163: 742-744.

Measures for bovine respiratory disease complex with vaccination in calves

Konosuke Otomaru

Veterinary Clinical Inspection Training Center

Kagoshima Prefectural Federation of Agricultural Mutual Aid Associations