

総 説

## 鹿児島県における牛白血病の現状と課題

米重隆一<sup>1)</sup>、大平優子<sup>1)</sup>、浅野康子<sup>1)</sup>、三浦 環<sup>2)</sup>、  
園田悦子<sup>3)</sup>、篠崎智史<sup>3)</sup>、橋之口哲<sup>3)</sup>

- 1) 鹿児島県農業共済組合連合会
  - 2) 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
  - 3) 北薩農業共済組合
- 〒 890-0064 鹿児島市鴨池新町 12 番 4  
TEL:099-255-6161、 FAX:099-255-6190  
E-mail: yoneshige@nosai-net.or.jp

### 【要 約】

鹿児島県における地方病性（成牛型）白血病（Enzootic bovine leukosis : EBL）の発生状況を把握するために2008年から2018年の間に死産転帰をとったEBL発症牛1,505頭について種別、年齢別、飼養目的別および地区別に調査した。その結果、乳用牛での発生は10年間で1.8倍、肉用牛では8.3倍に増加していた。乳用牛の発生は61～70ヵ月齢で45頭（18.8%）と最も多く、肉用牛は21～30ヵ月齢での発生が最も多く153頭（12.1%）であり、そのうち47頭はと畜後廃用によるものであった。県内を8地区に分類して発生状況を調査したところ、特に肥育用牛の飼養頭数が多く農場の大規模化が進行している2地区で発生数が多く、肉用牛および大規模農場での感染拡大が問題であることが明らかとなった。

牛白血病ウイルス（bovine leukemia virus:BLV）清浄化への取り組みとして県内2ヵ所のNOSAI施設で抗体検査及びreal-time polymerase chain reaction（PCR）によるプロウイルス量の測定を実施しているが、課題として子牛価格の高騰など経済的理由から摘発淘汰が困難として清浄化を断念する農場が多い。今回、繁殖用牛のBLV抗体陽性率が52.9%の繁殖・肥育一貫経営農場の清浄化対策として、BLV陽性群の分離飼育と耳標型忌避剤装着に加えてビタミン・ミネラル混合飼料の添加を実施し病態進行の抑制効果を検証した。陽性牛の淘汰が困難な農場に対してヘルパーT細胞タイプ1（Th1）を介する細胞性免疫応答を考慮した飼養管理指導は現在の清浄化対策を補完する手段として有効な方法であると考えられた。

**キーワード：**鹿児島県、牛白血病、BLV、ビタミン・ミネラル混合飼料、Th1

### 【はじめに】

牛白血病の発生は近年急速に増加しており、農林水産省発行の監視伝染病発生年報によると2017年度は全国の2,227戸の農場において、3,453頭の発生が報告されている。2008年度の発生が830戸、1,045頭であるから10年間で戸

数は2.7倍、頭数は3.3倍となっており、その増加傾向はまさに危惧すべきものである。

家畜感染症学会が実施した「第2回牛の感染症に関する全国アンケート」において今後特集を組むことを希望する感染症として最も希望が多かったのが牛白血病であり、多くの臨床獣医師が危機意識を共有していることが明らかとなっている[14]。地方病性（成牛型）白血病（Enzootic bovine leukosis : EBL）に対しては

受理：2018年10月9日

これまでも多くの特集が生まれ、検査法や清浄化へ向けた手法等が紹介されている [8, 12, 13]。しかし、近年の肉用牛子牛価格の高騰を背景として BLV 陽性牛の摘発淘汰に対する畜主の同意が得られにくい事をはじめ、多くの課題を抱えているため、実際に清浄化対策を実施している地域や農場は未だ少数にとどまり、全国的には前述した如く年々増加の一途を辿っている。

今回、鹿児島県における 2008 年から 2018 年の間に発生し、死産転帰をとった EBL 発症牛 1,505 頭について、発生状況を種別、年齢別、飼養目的別および地区別に分析しその実態を明らかにするとともに、清浄化に向けての取り組みを実施している事例を紹介し、これらの調査結果を勘案して今後の本病に対する対処法について検討した。

## 1. 鹿児島県における EBL 発生状況

### 1) 2008 年 4 月～2018 年 3 月の期間での EBL 発生数と各年度の発症時<sup>1</sup>平均月齢

監視伝染病発生年報によると 2017 年度の鹿児島県での EBL 発生数 282 頭で、農林水産省畜産統計調査による全飼養牛(乳用種+肉用種: 336,900 頭)に対する発症率は 0.084%であった。

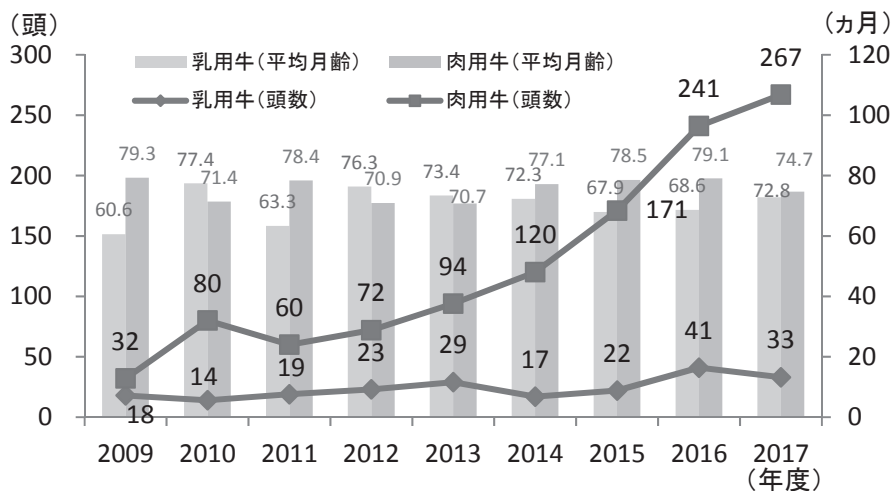
一方、家畜共済加入牛について調査したところ、10 年間で乳用牛 240 頭、肉用牛 1,264 頭、肉用種雄牛 1 頭、計 1,505 頭の発生があった。調査期間中、年度途中の 2008 年および 2018 年を除外した 1,353 頭について 2009 年から 2017 年の 9 年間で各年度の発生数と発症時月齢を示した (図 1)。

乳用牛での EBL 発生は 2009 年に 18 頭、2017 年は 33 頭 (対 2009 年、1.8 倍) であった。各年度の発症時平均月齢は 60.6 ヶ月齢から 77.4 ヶ月齢の間で推移していた。一方、肉用牛では 2009 年に 32 頭、2017 年には 267 頭 (対 2009 年、8.3 倍) と著しく増加していた。なお、発症時の平均月齢は 70.7 ヶ月齢から 79.4 ヶ月齢の間で推移しており、年度による差は認めなかった。

### 2) 月齢別発生状況

2008 年 4 月～2018 年 3 月で発生した 1,505 頭の発症時月齢をみると (図 2)、乳用牛では 61～70 ヶ月齢で 45 頭 (18.8%) と最も発生数が多く、71.7%が 41～90 ヶ月齢の間で発生していた。一方、肉用牛で最も発生数が多かったのは 21～30 ヶ月齢の 153 頭 (12.1%) であり、次に 81～90 ヶ月齢で 119 頭 (9.4%) の発生

1 EBL は通常発症後間もなく死産の転帰を取ることから、調査可能であった死産転帰時を発症時とした。



\* ;死産転帰時を発症時とした。

\*\* ; n = 1353, 2008年および2018年は年度途中のため除外した。

図1 発生頭数および発症時<sup>\*</sup>月齢の年推移 (2009～2017年<sup>\*\*</sup>)

であった。また、地区別の発生状況では3地区で21～30ヵ月齢での発生が最も多かった。

### 3) 30ヵ月齢以下の若齢肉用牛における発生状況

24～30ヵ月齢での発生が最も多く129頭の発生を認めた。飼養目的別では繁殖用牛で24頭、肥育用牛で102頭であり、さらに肥育用牛のなかでは47頭(46.1%)が、と畜時に摘発されたと畜後廃用によるものであった。また通常の肉用種肥育牛の肥育期間である10～30ヵ月齢の間での発生は肥育用牛が177頭で繁殖用牛34頭に比較して5.2倍の発生であった。

### 4) 鹿児島県内8地区の発生状況

県内を基幹診療所単位で8地区に分類し10

年間の発生状況を比較した(表1)。A地区で10年間の発生が最も多く415頭(乳用牛106頭、肉用牛308頭、肉用種雄牛1頭)であった。次にB地区で402頭(乳用牛24頭、肉用牛378頭)の発生を認め、この2地区で鹿児島県全体の54.3%(乳用牛54.2%、肉用牛54.3%)を占めていた。各地区の発症時平均月齢は乳用牛で64.1～75.3(平均69.5)ヵ月齢、肉用牛で71.7～90.9(平均79.5)ヵ月齢であり、乳用牛で10ヵ月ほど若齢であった。なお、A及びB地区の1戸当たりの平均飼養頭数は2017年で94.4頭、42.3頭と8地区の中で農場の大規模化が進行している地区であった。

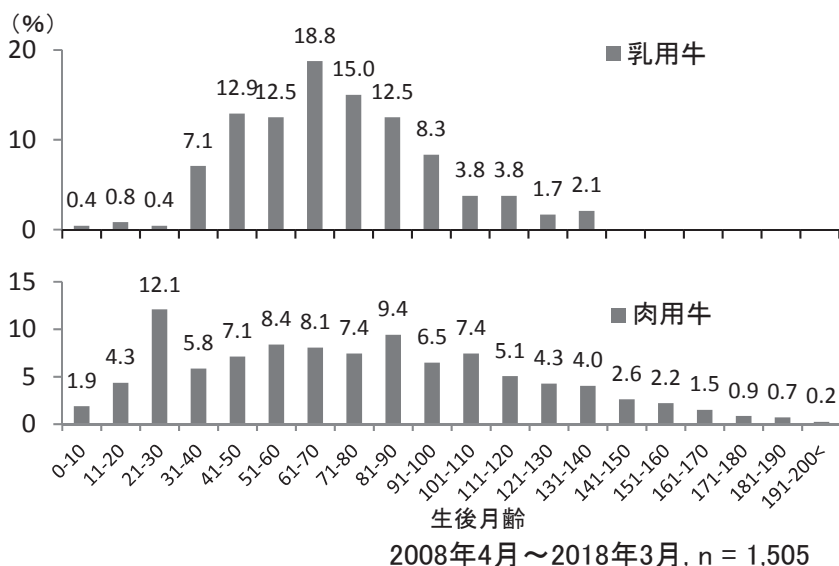


図2 生後月齢別の発生数(%)

表1 各地区の発生頭数と平均月齢(2008年4月～2018年3月)

地区	乳用牛		肉用牛		肉用種雄牛		飼養頭数/戸*
	全頭数	発生数	平均月齢	発生数	平均月齢	発生数	
A	415	106	74.3	308	75.7	1	94.4
B	402	24	73.8	378	71.7	-	42.3
C	224	48	65.0	176	81.0	-	23.7
D	183	18	64.1	165	82.1	-	25.6
E	124	23	75.3	101	75.9	-	26.7
F	91	21	64.5	70	76.6	-	24.7
G	33	-	-	33	90.9	-	31.9
H	33	-	-	33	82.4	-	13.0
計	1,505	240	69.5	1,264	79.5	1	39.6

\*: 2017年実績 加入頭数(成乳牛+他肉成牛)÷加入戸数

-: 発生なし(G、H地区は乳用牛の飼養実績なし)

## 5) と畜後廃用の発生状況

と畜後廃用の保険適用が開始された2015年5月から2018年3月までの期間で乳用牛27頭(平均月齢75.3ヵ月)、肉用牛55頭(平均月齢30.9ヵ月)の発生があった。県内6地区(A~F)の中ではA地区で乳用牛11頭、肉用牛24頭と最も多くの発生を認め、次いでB地区での発生が乳用牛1頭、肉用牛14頭と多く、この2地区で全発生数の70%を占めていた。他の4地区での発生はいずれも10頭以下であった。

## 2. 清浄化への取り組み

### 1) 県内での牛白血病ウイルス(bovine leukemia virus:BLV) 検査状況

現在、鹿児島県内のNOSAI施設では連合会臨床検査研修センター(臨研センター)とNOSAI北薩で検査を実施している。

臨研センターでは県内NOSAIからの検査依頼に基づきPHA(passive hemagglutination)およびELISA法(enzyme-linked immunosorbent assay)による抗体検査を実施しており、2015年1月から2018年8月までの検査実績は肥育牛225頭(陽性17頭、陰性208頭、陽性率7.6%)、繁殖牛1,088頭(陽性248頭、陰性840頭、陽性率22.8%)、子牛5頭(陽性2頭、陰性3頭、陽性率40.0%)であった。NOSAI北薩では2015年にPCR装置(TaKaRa Thermal Cycler Dice Real Time)を導入しCoCoMo-qPCR法[5]によるプロウイルス量の測定を実施している。2016年~2018年度の480頭の検査で296頭からプロウイルスが検出され(陽性率61.7%)、その分布は、 $50 > /10^5$  Cell; 54頭(21.0%)、 $50-500/10^5$  Cell; 69頭(26.8%)、 $500-5,000/10^5$  Cell; 39頭(15.2%)、 $5,000-14,000/10^5$  Cell; 17頭(6.6%)、 $>14,000/10^5$  Cell; 78頭(30.4%)であった。

### 2) 黒毛和種肉用牛一貫経営農場における清浄化の取り組み

鹿児島県の牛白血病対策補助事業および町単独の防疫対策事業を活用した、繁殖牛70頭、肥育牛150頭を飼養する一貫経営農場の清浄化対策を紹介する。過去に2頭のEBLが発症したことを踏まえ、2017年1月に初回抗体検査

を実施したところ繁殖牛68頭中36頭(陽性率:52.9%)が抗体陽性であった。同年5月より陽性牛の分離飼育と耳標型忌避剤(ペルタッグ、日本全薬工業(株))の装着を実施し、同時に陽性牛に対してビタミン・ミネラル混合飼料(ミネスタゴールド、共立製薬(株))の100g/頭/4~5日添加とBCS(ボディー・コンディションスコア)を観察しながら十分な粗飼料給与を開始した。

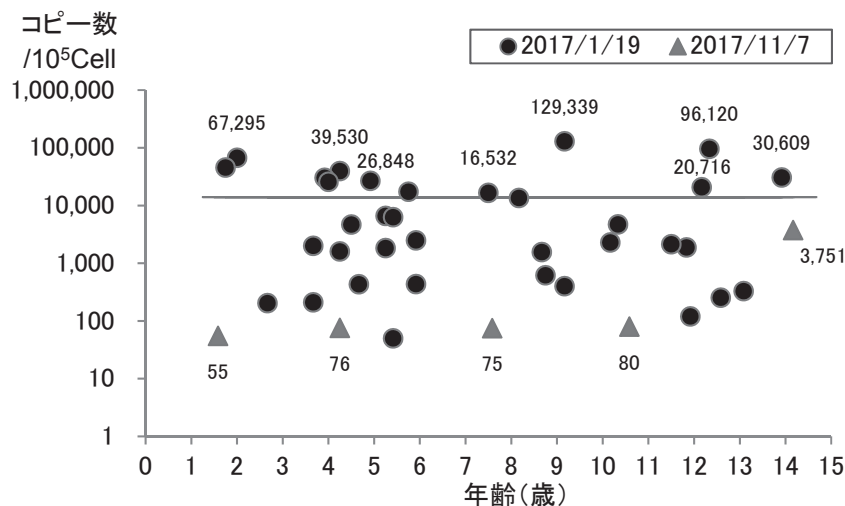
2017年11月に再度BLVの感染状況を検査したところ、初回陰性牛34頭中5頭が陽転しており、陽転率は14.7%であった。また、qPCRによるプロウイルス量測定では初回検査時陽性牛のコピー数は $17,155 \pm 28,905/10^5$  cell(平均年齢 $7.3 \pm 3.6$ 歳)であり、35頭中12頭(34.3%)が $14,000/10^5$  cell以上であった。一方、2017年11月検査時に陽転していた個体のプロウイルス量は $807 \pm 1,646/10^5$  cell(平均年齢 $7.6 \pm 5.0$ 歳)であった(図3)。なお、当農場において繁殖牛のEBL発症は2016年10月以降、現在(2018年10月)まで認められていない。

### 【考察】

増加し続けるEBLの清浄化を実施する際、多くの課題が山積している。第一に感染率の上昇に伴う膨大なBLV感染牛数と対象農場数である。現在一部の地域で清浄化対策が開始され、その成果が報告されているが[11, 17]、検査に係る費用、感染防除対策に係る費用、さらに肉用牛価格が高騰する中で陽性牛の淘汰による多額の損失を農場のみで負担することは困難であり、多くの場合、何らかの補助制度を活用した対策事例にとどまっているのが現状である。また、新規導入の際には全国的にBLV感染が拡散していることを考慮して常に感染の有無をチェックすることも必要であり、清浄化を目指す農場の抱える経済的負担は大きい。

今回の調査で鹿児島県においても清浄化対策が遅々として進まない間にBLV感染は確実に拡散していることが明らかとなった。特に肉用牛のEBLが10年間で顕著に増加しており、また、月齢別ではと畜後廃用が2015年から共済事故対象に改正されたこともあり21~30ヵ月齢の若齢牛での発生が最も多かった。肉用牛の1戸当たりの飼養規模は年々増加傾向にあり、





TaKaRa Thermal Cycler Dice Real Time (CoCoMo-qPCR法)  
—— 14,000/10<sup>5</sup>Cell, 一部コピー数を表示した。

図3 BLVプロウイルス量の分布

個体移動の広範囲化、飼養場所での高密度化による接触機会の上昇、給与飼料の濃厚飼料への偏重など飼養環境の変化がBLV拡散に拍車をかけていると考えられる。

EBLの発症はBLV感染後長時日を要し、病態進行に細胞性免疫の抑制が深く関わっている [4, 6]。即ち、BLV感染動物ではIFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-12などのTh1系サイトカインが優勢であると (Th1>Th2) 病態進行が抑えられ健康キャリアのままであるが、何らかの原因でTh2系サイトカインが優勢になると (Th1<Th2) と病態が進行し、持続性リンパ球増多症 (Persistent lymphocytosis:PL)、次いでEBL発症に至るとされる [9, 16]。また、人ではNKT細胞が特定のT細胞受容体を発現して、樹状細胞が活性化されIFN- $\gamma$ を産生して樹状細胞やNK細胞などの自然免疫やヘルパーT細胞タイプ1 (Th1) を介する細胞性免疫応答を増強し、ウイルス感染細胞や癌細胞の除去を促す作用を有することが知られている [3]。HTLV-1感染症における自然免疫系の役割に着目した研究では、HAM (HTLV-1関連脊髄症)、ATL (成人T細胞白血病) 患者におけるNKT細胞、NK細胞や樹状細胞などの自然免疫系担当細胞の減少、NKT細胞の抗HTLV-1感染細胞作用が証明されている [18]。

Th1/Th2応答には種々の要因が関与するが、

今回、Th1促進要因であるビタミン及び亜鉛等を含有するビタミン・ミネラル混合飼料を定期的に投与する対策を取り入れた1農場において、「BLV伝播高リスク牛」とされる末梢血中のプロウイルス量が14,000コピー/10<sup>5</sup>細胞以上 [1] のプロウイルス量が検出された母牛でもEBLを発症することなく2年以上継続して飼養中である。Wafaiらは、HIV (human immunodeficiency virus) 患者に対するマルチビタミン剤の延命効果について検証し、マルチビタミン群はWHOステージ4への進行の相対リスクまたはステージ3以上への進行を含む、進行性疾患の他の転帰に有益な効果を観察している [2]。HIV患者と一概に比較することはできないが、BLV陽性牛群に対するビタミン・ミネラル混合飼料の定期的添加は、より厳密な分離飼育が必須であるが陽性牛の淘汰に伴う多額の損失を軽減する手法として有用かもしれない。

濃厚飼料を多給する黒毛和種雌肥育牛の血中脂肪酸濃度を測定した我々の調査では、肥育月齢に伴ってTh2促進要因である $\omega$ 6系不飽和脂肪酸のリノール酸が有意に増加し、一方、Th1促進因子である $\omega$ 3系不飽和脂肪酸のエICOSAペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸は有意に低下していた (未発表)。リノール酸の過剰摂取はTXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>など炎症メディエー

ターの代謝亢進による炎症の持続を招き [15]、特にアラキドン酸カスケードにより生成される PGE2 は慢性感染症および癌における免疫病理学の重要なメディエーターであり、免疫形態を Th1 応答から Th2 応答へと近づける [7] ことから、Th2 優位の Th1/Th2 バランスを誘発する可能性が示唆され、30 ヶ月齢以下の EBL 発症が肥育用牛で多い 1 要因ではないかと考えられる。

BLV が誘発する EBL 発症において個体差が生ずるのは、宿主因子によると考えられており、この個体差の要因の一つがウシ MHC (BoLA) の多型にあるとされ、BoLA-DRB3\*1601 をホモで持つ個体は発症の可能性が高いと考えられている。間 [1] は、BLV 伝播高リスク牛群の中から EBL を発症しやすく、プロウイルス量が特に高いまま維持される感受性 BoLA-DRB3 対立遺伝子を有する「BLV 伝播・発症高リスク牛」を絞り込み、優先的に淘汰し、BLV 陰性牛へ更新することにより農場の感染率を低下させる。という革新的清浄化プログラムを提唱している。さらに、PD-1 / PD-L1 を含む免疫阻害分子の制御など免疫チェックポイントを標的とするバイオ医薬品の研究開発も積極的に試験されている [10]。BLV 感染の予防および治療のための新規戦略の一日も早い開発が望まれる。

現在、利用可能な効果的な抗ウイルス薬をはじめとして有効な治療法の無い本症に対して、清浄化手段として分離飼育や淘汰更新などを畜主に理解してもらい意欲を損なわず協力を得ることは往々にして困難を伴う。細胞性免疫応答を考慮した飼養管理指導は現在の清浄化対策を補完する手段として有効な方法であると考えられた。

#### [引用文献]

- [1] 間陽子. 2016. 革新的技術で牛白血病ウイルスから牛を守る. 家畜感染症学会誌. 5 : 43-53.
- [2] Fawzi,W.W., Msamanga,G.I., Spiegelman,D., Wei,R., Kapiga,S., Villamor,E., Mwakagile,D., Mugusi,F., Hertzmark,E., Essex,M., Hunter,D.J. 2004. A Randomized Trial of Multivitamin Supplements and HIV Disease Progression and Mortality. N Engl J Med. 351: 23-32.
- [3] Fujii,S. 2008. Exploiting dendritic cells and natural

killer T cells in immunotherapy against malignancies. Trends. Immunol. 29: 242-249.

- [4] 伊澤智宏, 田中健一郎, 柿沼清市, 杉山由夏, 松田敬, 小比類卷正幸, 今内覚, 大塚浩通. 2014. 牛白血病ウイルスに感染した黒毛和種牛の臨床例における免疫状態. 日獣会誌. 67 : 328-332.
- [5] Jimba,M., Takeshima, S., Matoba,K., Endoh,D., Aida,Y. 2010. BLV-CoCoMo-qPCR: Quantitation of bovine leukemia virus proviral load using the CoCoMo algorithm. Retrovirology. 7: doi: 10.1186/1742-4690-7-91.
- [6] Kabeya,H., Ohashi,K., Onuma,M. 2001. Host Immune Responses in the Course of Bovine Leukemia Virus Infection. J. Vet. Med. Sci. 63: 703-708.
- [7] Kalinski,P. 2012. Regulation of Immune Responses by Prostaglandin E2. J Immunol. 188: 21-28.
- [8] 今内覚, 田島誉士, 小沼操, 村田史郎, 大橋和彦. 2010. 増加傾向にある牛白血病の現状と対策 - 診療現場からの声に対して -. 産業動物臨床医学雑誌. 1 : 110-114.
- [9] 今内覚. 2015. 牛白血病 最近の知見と対策について. 動薬研究. 6 : 1-11.
- [10] Konnai,S., Murata,S., Ohashi,K. 2017. Immune exhaustion during chronic infections in cattle. J. Vet. Med. Sci. 79 : 1-5.
- [11] 工藤寛. 2016. 牛白血病フリー地域を目指して - 地域の熱い挑戦 -. 臨床獣医. 34 : 14-17.
- [12] 目堅博久. 2016. 牛白血病ウイルス感染症の検査法とその特徴. 産業動物臨床医誌. 6 : 221-226.
- [13] 目堅博久. 2016. 牛白血病ウイルス感染症と農場における効果的な対策. 臨床獣医. 34 : 8-13.
- [14] 小熊圭祐. 2018. 「第 2 回 牛の感染症に関する全国アンケート」調査報告. 家畜感染症学会誌. 7 : 103-115.
- [15] 奥山治美. 2003. リノール酸取りすぎによる炎症性疾患としての癌. 日本環境変異原学会. 25 : 147-157.
- [16] 小沼操. 2004. BLV 感染と病態発現. 臨床獣医. 22 : 10-14.
- [17] 田中秀和, 大慈祐介, 松浦優, 上林佐智子, 永吉夢輝, 山崎隼也, 恩田賢. 2014. 千葉県西部 1 酪農場での牛白血病浸潤状況と清浄化への取り組み. 産業動物臨床医学雑誌. 5 : 78-79.
- [18] 山野嘉久. 2009. HTLV-I 関連脊髄症の NKT 細胞療法による治療及び発症予防法の開発. 上原記念生命科学財団研究報告集. 23 : 1-5.

## Current status and problems of Enzootic bovine leukemia in Kagoshima prefecture

Ryuichi Yoneshige<sup>1)†</sup>, Yuko Ohira<sup>1)</sup>, Yasuko Asano<sup>1)</sup>, Tamaki Miura<sup>2)</sup>,  
Etsuko Sonoda<sup>3)</sup>, Satoshi Shinozaki<sup>3)</sup>, Tetsu Hashinokuchi<sup>3)</sup>

1) Kagoshima Prefecture Agricultural Mutual Aid Association

2) Veterinary Clinical Training Center, Kagoshima Prefectural Federation of Agricultural Mutual Aid Associations

3) Hokusatsu Agricultural Mutual Aid Association

† 12-4 Kamoike-sinmachi, Kagoshima-shi, Kagoshima, 890-0064, Japan

Tel: 099-255-6161 Fax: 099-255-6190

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

### [Abstract]

We investigated the occurrence of Enzootic bovine leucosis (EBL) in Kagoshima prefecture. 1,505 EBL-induced cattle who took the death and waste between 2008 and 2018 were classified according to type, age, breeding purpose and area. The incidence in dairy cattle increased 1.8 times in 10 years and 8.3 times in beef cattle. Dairy cattle had the highest occurrence at 61 to 70 months of age, 45 head (18.8%), and beef cattle had the most onset is at the age of 21 to 30 months, 153 head (12.1%), and 47 of which were due to post-slaughter waste. As a result of examining the occurrence situation by classifying the prefecture into 8 districts, it became clear that the spread of infection in beef cattle and large scale farms is a problem because it was increasing in the two areas where the number of cattle for fattening and the scale is large.

As an effort to clean bovine leukemia virus (BLV), at two NOSAI facilities in the prefecture we conducted antibody tests and measuring the amount of provirus by real-time polymerase chain reaction (PCR), but as an issue many farms abandon purification because it is difficult to cull out for economic reasons such as the soaring of calf prices. In one case, as a countermeasure against farm of breeding cattle with BLV antibody positivity of 52.9%, vitamin and mineral mix feed were added in addition to separation of BLV positive group and administration of auricle repellent. And it is under examination to inhibit the progression of the disease state.

Farming management guidance considering the cellular immune response mediated by helper T cell type 1 (Th1) is considered to be an effective method as a means to complement the current cleaning treatment against farms where cull out of positive cows is difficult.

**Keywords:** Kagoshima prefecture, Enzootic bovine leukosis, bovine leukemia virus, vitamin · mineral mixed feed, helper T cell type 1