

肉牛肥育農場における鼻粘膜ワクチンの使用が 子牛の疾病罹患率を低減させた事例

帯広畜産大学 グローバルアグロメディシン研究センター 獣医学研究部門

滄木 孝弘

肉牛肥育農場における輸送熱

牛の肺炎をはじめとする呼吸器病は、特に肉牛産業において経済的な損失は甚大であることが知られています^[1・2]。牛の肺炎は、牛呼吸器病症候群（Bovine respiratory disease complex：BRDC）あるいは気管支肺炎（Bronchial pneumonia）、間質性肺炎（Interstitial pneumonia）および転移性肺炎（Metastatic pneumonia）に分類されますが^[3]、発生頻度と経済的損失が最も大きいのはBRDCと言われています。BRDCには、流行性肺炎（Enzootic pneumonia）や輸送熱（Shipping fever）などが含まれますが^[4]、特に肉牛肥育農場で問題となるのは輸送熱です^[5]。輸送熱は輸送や導入（居住環境や餌の変更など）によるストレスが引き金になると言われています^[6]。ストレスにより免疫抑制状態となった子牛の肺において、Infectious Bovine Rhinotracheitis（IBR）ウイルス、Respiratory syncytial（RS）ウイルス、Parainfluenza-3（PI-3）ウイルス、Bovine viral diarrhea（BVD）ウイルスなどが一次的な感染を起こします。その後、*Mannheimia haemolytica* や *Pasteurella multocida*、*Histophilus somni*、*Trueperella pyogenes* などの二次～三次的な細菌感染が加わり、結果として複雑な混合感染による呼吸器疾病としてBRDCが成立すると言われています^[7]。したがってBRDCを予防するためには、できるだけストレスをかけないような飼養管理が求められますが、導入時の輸送、気候の変動、除角や去勢など子牛は様々なストレスに曝されながら生きているのが現状です。

ワクチネーションと子牛の免疫学的特性

牛の呼吸器病に対する注射用ワクチンが国内でも市販されていますが、大事なのは「いつ？」牛に投与するかです。子牛にワクチンを注射する場合、特に注意しなければならないのが、子牛自身の免疫学的な特性です。

出生時の子牛の体内には免疫グロブリン（抗体）が含まれていません^[8]。牛では妊娠中に母体から胎子に免疫グロブリンが移行しないため、出生後、初乳に含まれる免疫グロブリンを摂取することにより、初めて免疫グロブリンを獲得することになります^[9]。初乳由来の免疫グロブリンを保有している時期の子牛では、注射されたワクチン抗原に対して、初乳由来の免疫グロブリンが干渉する場合があります（ワクチンブレイク）。

出生した子牛は、免疫システムを構成する必須の部品（免疫担当細胞）を持っていますが、それらの部品が機能し始めるのは、少なくとも生後数週間が必要であり、さらに機能的に成熟するには数ヶ月を要すると言われています^[10]。つまり、呼吸器病に対するワクチンを接種するタイミングは、子牛が成長すればするほど、免疫系の活性化が期待できるということになります。しかし、免疫機能が十分に発達していない子牛にBRDCが多発するため「より若齢の子牛にワクチンを接種したい」というジレンマが生じます。

母由来の初乳免疫によるワクチンブレイクと子牛の未熟な免疫機能という背景の中で、呼吸器病対策の1つの戦略として、鼻粘膜ワクチン（Intranasal vaccine：INV）が考案されました^[11-14]。

鼻粘膜ワクチン

INVの最大の特徴は、母由来の初乳免疫を干渉せず、免疫学的に未熟な子牛にも使用できるという点です^[8]。INVを鼻腔内に投与することにより、上部気道の局所的な免疫反応を誘導することができます。粘膜のリンパ球から産生されるインターフェロンやIgA（主に粘膜に存在する免疫グロブリン）などの分泌を促進することにより、気道に侵入したウイルスの増殖や病原性を抑えることができます。

農場の疾病リスクを解析する

子牛のワクチンプログラムを計画する際、1番最初にすべきことは、その農場の疾病リスクを解析することであると言われています^[8]。そこで、鼻粘膜ワクチンの投与試験を予定している肉牛肥育農場において、事前調査を行いました。農場の従業員へのインタビューでは、導入から離乳までの呼吸器病が問題であるという話を聞くことができました。そこで、2012年9月から2014年2月までの1年半に導入された3,823頭のホルスタイン雄牛を対象に、抗菌剤の投与履歴を調査しました。導入時の日齢は 10.1 ± 4.4 日（平均値 ± 標準偏差）で、導入時の体重は 48.0 ± 5.4 kg（平均値 ± 標準偏差）でした。導入後は、50頭を1つの群としてフリーバーンに収容し、哺乳ロボットで飼養しました。呼吸促進、発咳、食欲不振や沈鬱といった症状（Undifferentiated bovine respiratory disease）を示す子牛を担当の従業員がを見つけ、管理獣医師の指示のもと、抗菌剤が投与されました。調査期間を導入から60日間に絞り、抗菌剤の投与回数を集計しました。抗菌剤を1回以上投与した子牛は全体の61.6%（2,356頭）でした。のべ投与回数は7,878回で、平均投与回数は1頭あたり3.3回でした。導入後60日間の抗菌剤の使用数を導入後日数別にまとめたものを図1に示しました。導入後1週と3週をピークにした、二峰性の疾病の流行が起こっていることが明らかになりました。そこで、本農場では、導入した日にINVを1回投与する群（INV-1群）、および導入した日と導入後20日目に2回目のINVを投与する群（INV-2群）を設けて、INVを投与しない対照群と比較することにしました。

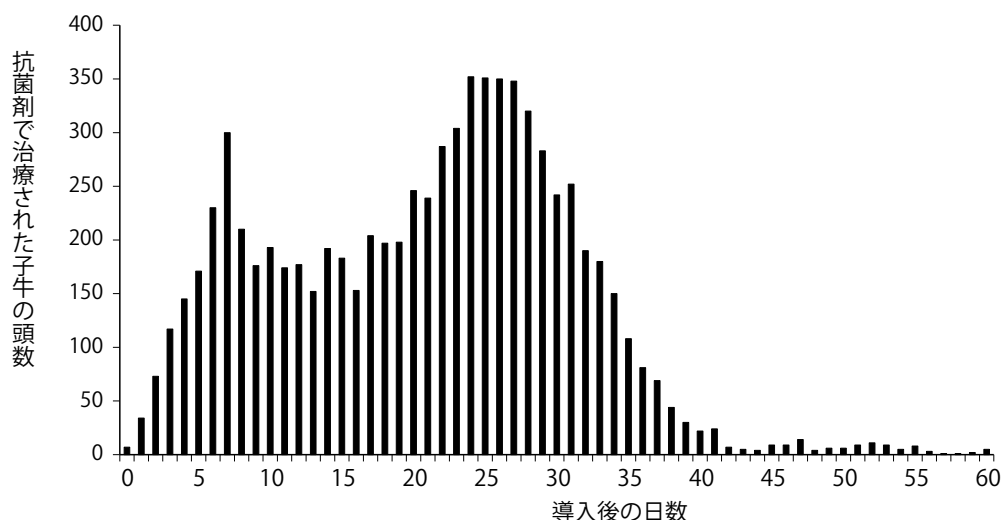


図1：北海道十勝地方にある1軒の肉牛肥育農場における導入後日数別の治療回数

材料と方法

北海道十勝地方にある1軒の肉牛肥育農場を調査の対象としました。2014年10～12月に本農場に導入された250頭（1群50頭×5群）を調査に用いました。市販のINV（TSV[®]-2、ゾエティス・ジャパン株式会社、東京）2mlを5mlの注射用シリンジ（テルモ株式会社、東京）を用いて、片側の鼻腔内に投与しました。投与していない群を対照群（50頭×2群）とし、導入時にINVを1回投与した群をINV-1群（50頭×2群）、導入時および導入後20日目にINVを2回投与した群をINV-2群（50頭×1群）としました。疾病牛の発見は、牛舎担当の従業員が行い、管理獣医師の指示のもと、抗菌剤が投与されました。導入後1～20日、21～40日および1～40日の抗菌剤を用いた治療回数（1群あたりの治療回数）と導入から肥育牛舎へ移動する約7ヶ月齢までの日増体量を評価項目としました。

結果と考察

1. 治療回数

導入後1～20日の1群（50頭）あたりの抗菌剤を使用した治療回数は、対照群が22回であったのに対し、INV-1群が5回、INV-2群が8回でした。導入後21～40日の50頭あたりの治療回数は、対照群が44回、INV-1群が42.5回、INV-2群が20回でした。導入後1～40日の治療回数は対照群が66回、INV-1群が47.5回、INV-2群が28回でした。

実験的な病原体感作による呼吸器病の発生や、呼吸器病の自然発生症例を調査した研究では、INVの投与により、疾病の発生率や重症度、鼻汁内のウイルス量が減ることが報告されています^[14-18]。一方で、鼻粘膜ワクチンで誘導された鼻腔内のインターフェロンは接種後10日程度で消失するという報告もあります^[19]。本研究でも、導入時に1回だけ投与した群（INV-1群）では、導入後20日目に追加投与した群（INV-2群）に比べて、導入後21～40日の抗菌剤による治療回数が多かったことから、INVの疾病予防効果が持続する期間はそれほど長くないことが推察されました。疾病の流行期間が明らかな場合は、鼻粘膜ワクチンの特性を考慮した上で、繰り返し投与する必要があることが示唆されました。

2. 増体量

導入から肥育牛舎へ移動するまでの日増体量（平均値±標準誤差）は、対照群が 1.28 ± 0.01 体重kg/日、INV-1群が 1.31 ± 0.01 体重kg/日、INV-2群が 1.35 ± 0.01 体重kg/日であり、対照群に比べてINV-1群（ $p < 0.05$ ）およびINV-2群（ $p < 0.01$ ）が優れていました。さらに、INV-1群に比べてINV-2群の日増体量は優れていました（ $p < 0.05$ ）。肉牛肥育牧場において、呼吸器病を発症した牛あるいは治療が施された牛では、その後の増体率が低下することが多くの研究で明らかにされており^[20-24]、本調査も過去の研究を支持する結果となりました。

おわりに

本調査を行なった肉牛肥育農場では、調査開始前に農場の問題点（導入後特定の時期に起こる二峰性の呼吸器病の流行）を明らかにすることができました。そして、問題となる時期をターゲットにしてINVを投与した

ところ、呼吸器病の発生や抗菌剤による治療回数が減り、その後の増体率を向上させることができました。子牛のワクチネーションに関する絶対的な推奨プログラムは存在しないということを、多くの研究者や臨床家が提唱しています。それぞれの農場が抱える問題点を分析し、子牛の免疫学的特性を考慮した上で、その農場に合ったプログラムを計画することも獣医師の大事な役割ではないでしょうか。適切な種類のワクチンを、適切な時期に、適切なルートで投与することが呼吸器病と戦う上で大切なポイントになると思います。本稿がその一助となれば幸いです。

参考文献

1. Griffin D (1997) Economic impact associated with respiratory disease in beef cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 13 : 367-377.
2. Smith RA (1998) Impact of disease on feedlot performance: a review. *J Anim Sci* 76 : 272-274.
3. Pierson RE, Kainer RA (1980) Clinical classification of pneumonias in cattle. *Bovine Pract* 15 : 73
4. Lillie LE (1974) The bovine respiratory disease complex. *Can Vet J* 15 : 233-242
5. Kelly AP, Janzen ED (1986) A review of morbidity and mortality rates and disease occurrence in north american feedlot cattle. *Can Vet J* 27 : 496-500
6. Callan RJ, Garry FB (2002) Biosecurity and bovine respiratory disease. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 18 : 57-77
7. Cravens RL (2004) アメリカにおける牛呼吸器病症候群の現状と対策. *臨床獣医* 22 : 15-19
8. Chase CC, Hurley DJ, Reber AJ (2008) Neonatal immune development in the calf and its impact on vaccine response. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 24 : 87-104
9. Clover CK, Zarkower A (1980) Immunologic responses in colostrum-fed and colostrum-deprived calves. *Am J Vet Res* 41 : 1002-1007
10. Reber AJ, Lockwood A, Hippen AR et al. (2006) Colostrum induced phenotypic and trafficking changes in maternal mononuclear cells in a peripheral blood leukocyte model for study of leukocyte transfer to the neonatal calf. *Vet Immunol Immunopathol* 109 : 139-150
11. Todd JD (1976) Intranasal vaccination of cattle against IBR and PI3: field and laboratory observations in dairy, beef, and neonatal calf populations. *Dev Biol Stand* 33 : 391-395
12. Bryson DG, Adair BM, McNulty MS et al. (1999) Studies on the efficacy of intranasal vaccination for the prevention of experimentally induced parainfluenza type 3 virus pneumonia in calves. *Vet Rec* 145 : 33-39
13. Aboul Saoud SM, El Sayed M, Zedan SM et al. (2004) Evaluation of a live trivalent vaccine for infectious bovine rhinotracheitis virus, para-influenza type-3 virus and *Pasteurella multocida* in calves. *Egypt J Immunol* 11:101-108
14. Ellis J, Gow S, West K et al. (2007) Response of calves to challenge exposure with virulent bovine respiratory syncytial virus following intranasal administration of vaccines formulated for parenteral administration. *J Am Vet Med Assoc* 230 : 233-243
15. Plummer PJ, Rohrbach BW, Daugherty RA et al. (2004) Effect of intranasal vaccination against bovine enteric coronavirus on the occurrence of respiratory tract disease in a commercial backgrounding feedlot. *J Am Vet Med Assoc* 225 : 726-731
16. Vangeel I, Antonis AF, Fluess M et al. (2007) Harmeyer SS. Efficacy of a modified live intranasal bovine respiratory syncytial virus vaccine in 3-week-old calves experimentally challenged with BRSV. *Vet J* 174 : 627-635
17. Vangeel I, Ioannou F, Riegler L et al. (2009) Efficacy of an intranasal modified live bovine respiratory syncytial virus and temperature-sensitive parainfluenza type 3 virus vaccine in 3-week-old calves experimentally challenged with PI3V. *Vet J* 179 : 101-108
18. Xue W, Ellis J, Mattick D et al. (2010) Immunogenicity of a modified-live virus vaccine against bovine viral diarrhea virus types 1 and 2, infectious bovine rhinotracheitis virus, bovine parainfluenza-3 virus, and bovine respiratory syncytial virus when administered intranasally in young calves. *Vaccine* 28 : 3784-3792
19. Savan M, Angulo AB, Derbyshire JB (1979) Interferon, Antibody Responses and Protection Induced by an Intranasal Infectious Bovine Rhinotracheitis Vaccine. *Can Vet J* 20 : 207-210
20. Bateman KG, Martin SW, Shewen PE et al. (1990) An evaluation of antimicrobial therapy for undifferentiated bovine respiratory disease. *Can Vet J* 31 : 689-696
21. Van Donkersgoed J, Schumann FJ, Harland RJ et al. (1993) The effect of route and dosage of immunization on the serological response to a *Pasteurella haemolytica* and *Haemophilus somnus* vaccine in feedlot calves. *Can Vet J* 34 : 731-735
22. Wittum TE, Perino LJ (1995) Passive immune status at postpartum hour 24 and long-term health and performance of calves. *Am J Vet Res* 56 : 1149-1154
23. Gardner BA, Dolezal HG, Bryant LK et al. (1999) Health of finishing steers : effects on performance, carcass traits, and meat tenderness. *J Anim Sci* 77 : 3168-3175
24. Schneider MJ, Tait RG Jr, Busby WD et al. (2009) An evaluation of bovine respiratory disease complex in feedlot cattle : Impact on performance and carcass traits using treatment records and lung lesion scores. *J Anim Sci* 87 : 1821-1827