

免疫製剤を用いた 子牛下痢症予防および治療効果

NOSAI 山形 家畜診療研修所 阿部省吾 渡辺大作
 NOSAI 山形 中央家畜診療所 板垣昌志 阿部 栄
 ㈱ティーセル研究所 小峯健一
 日本獣医畜産大学 獣医畜産学部 鎌田信一

●●●● はじめに

子牛下痢症は、肥育牛の疾患の中でも経済的損失も大きく、特に細菌感染による下痢は、原因菌の抗生物質に対する耐性化も治療上大きな問題となり⁶⁾、母牛の乾乳期間中の乳腺疾患や¹⁰⁾、分娩後の状態によっては初乳中の移行抗体が影響することも知られていて¹¹⁾、早急な対応が望まれている。これら下痢症の予防に重要とされている初乳は、母牛からの移行抗体である IgG を85%以上含む³⁾免疫グロブリンや、各種栄養物質を豊富に含んでいる。特に、初乳中 IgG の主たる成分である IgG1 は、等電点が酸性領域にあるため²⁾、胃を容易に通過し、腸管から吸収される。しかしながら、哺乳により吸収される免疫グロブリンは、子牛腸管では移行抗体を吸収できる時間が短いため生後早期に十分な量を給与することが望まれている。一方、初乳哺乳後の子牛血中に移行する IgG 量にはばらつきがあり¹¹⁾、また、母牛の罹患歴によっては初乳中の各種病原体に対する特異抗体含有量に差の出ることも考えられる。そのため、子牛血中の IgG 量が十分でも、感染症による下痢の発生が臨床現場ではしばしばみられる。

そこで、生後間もない子牛の移行抗体ならびに特異抗体を調査し、検討を行ったところ、良好な成績を得たのでその概要を報告する。

●●●● 材料および方法

1. 供試牛

各種血清蛋白濃度および移行抗体保有状況について、山形県内で下痢症の発生がみられた10農家の子牛を用い、経時的に調査した。さらに、黒毛和種子牛を用いて下痢発生予防の効果ならびに治療効果についてそれぞれ147頭、187頭を用いて調査した。

2. 供試薬剤

免疫グロブリン含有混合飼料 (A 剤)、各種病原体に対する特異抗体 (*E.coli* K99, ロタウイルス 6 型, 10 型, *Salmonella dubli* (*S.dublin*)) (表-1)、ビタミン (A, D₃, E, B₂, B₆ など)、乳糖分解酵素、子牛由来乳酸菌 (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium pseudolongum*, *Bifidobacterium thermophilum*) などを含むペースト状の製品を用いた。

3. 血清蛋白および特異抗体測定

血清中の総蛋白量 (TP) およびアルブミン量

表-1 クロフリン含有混合飼料A剤における各種病原体に対する特異抗体価

菌体凝集抗体価		ロタウイルス中和抗体価	
<i>E.coli</i> K99	<i>S.dublin</i>	血清型 6 型	血清型 10 型
256倍	64倍	320倍	320倍

A剤 1g 中の抗体価

(Alb), 血清 IgG 量ならびに $\alpha 1$ 酸性糖蛋白 (α 1AG) 量⁷⁾ は自動生化学分析装置を用い測定した。各種病原体の特異抗体について, 病原性大腸菌は *E.coli* K99 を, サルモネラは *S.dublin* および *Salmonella typhi* (*S.typhi*) の菌体凝集抗体価をそれぞれ測定した¹³⁾。また, ロタウイルスについては血清型 6 型と 10 型について中和抗体価を測定した⁶⁾。A 剤中の各特異抗体価は, A 剤 1g を等量のリン酸生理緩衝液で希釈した後, クロロフォルムを用い抽出し, その抽出液中の抗体価を測定した^{11, 18)}。

4. 糞便中ウイルス抗原ならびに細菌の分離

下痢発生農家中の 29 頭の糞便について, 下痢の原因となる大腸菌の分離を定法に従い¹⁹⁾, また, ロタウイルス抗原は市販キットを用いて, それぞれ経時的に行った。

5. 下痢予防効果ならびに治療試験

下痢予防試験では, 出生直後から A 剤を 1 日 1 回 10g ずつ 3 日間投与した投与群と無投与群について, 投与開始後 1 カ月以内での下痢発症の有無と, 発症した場合の治療経過により比較検討した。さらに, 治療試験として下痢子牛 187 頭を症状別に重症群と軽症群に分類し, 一般治療 (抗生剤投与や補液など) したものをコントロール群とし,

これに加えて, A 剤を 20g/日, 3 日間投与した投与群について, 治療回数および死亡率を比較検討した。なお, 重症群は食欲廃絶, 沈うつおよび起立困難を併発したものとした。

●●●● 成績

1. 各種血清蛋白の経時変化

下痢発生子牛の血清中 TP は初乳哺飲後の 0~4 日齢で, $5.8 \pm 0.8 \text{g/dl}$ と健康子牛に比べ 1g/dl 以上低い値であったが, それ以降は健康子牛とほぼ同じ値で推移した。Alb 濃度は, 健康子牛よりやや低い値で推移した。一方, IgG 濃度は健康子牛の約半分以下の値で推移し, 逆に, $\alpha 1$ AG は, 初乳哺飲後から全検査期間を通じ, 健康子牛の約 2 倍高い値で推移した (図-1)。

2. 糞便中ウイルス抗原・細菌分離と特異抗体の経時変化

健康子牛では下痢は 20 日齢まで発症せず, 糞便から *E.coli* ならびにロタウイルス抗原は確認されなかった。一方, 下痢発生子牛では 17 頭中 8 頭 (47%) が 10 日齢までに発症し, そのうち 14 頭 (87%) の糞便中から *E.coli* が分離された。また, ロタウイルス抗原は 1 頭 (6%) で確認された

表-2 子牛の下痢発症日齢と抗原分離状況

	健康子牛	下痢発症子牛
下痢発症日齢		
0~4	0/12*	4/17
5~10	0/12	8/17
11~20	0/12	5/17
糞便の抗原分離状況		
大腸菌	0/12	14/17
ロタウイルス	0/12	1/17

* 発生頭数/総頭数

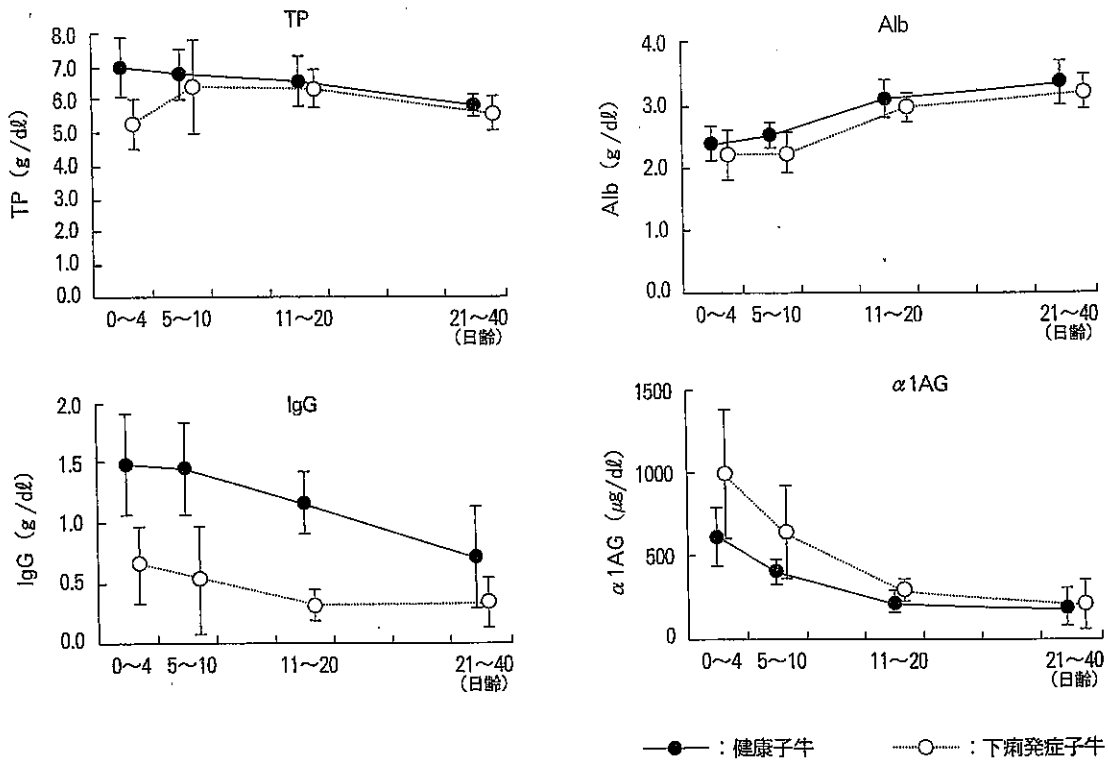


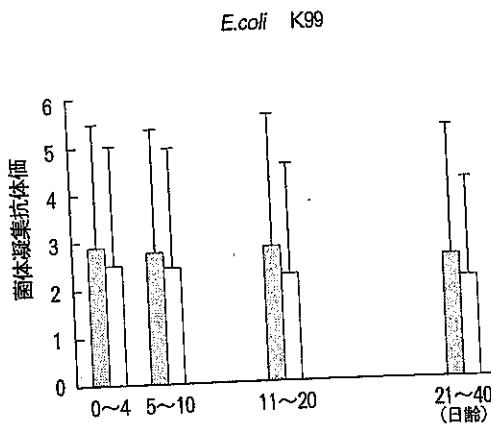
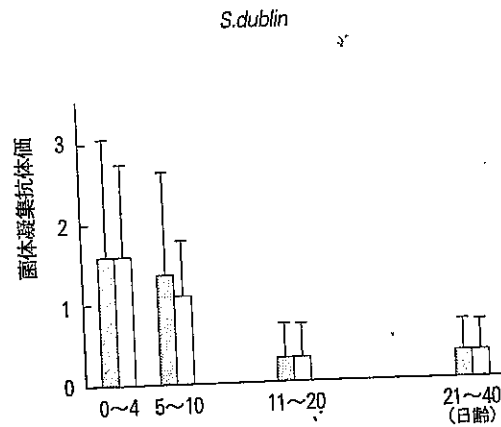
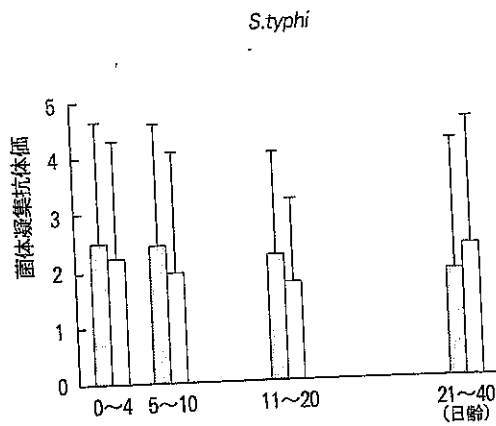
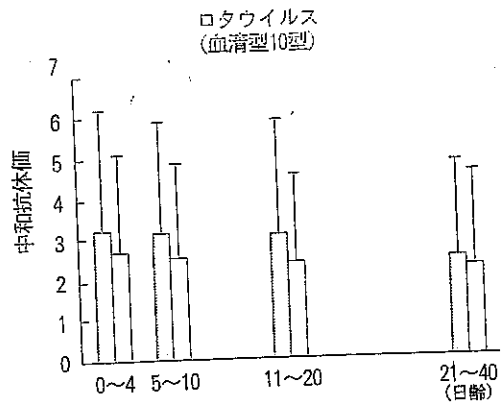
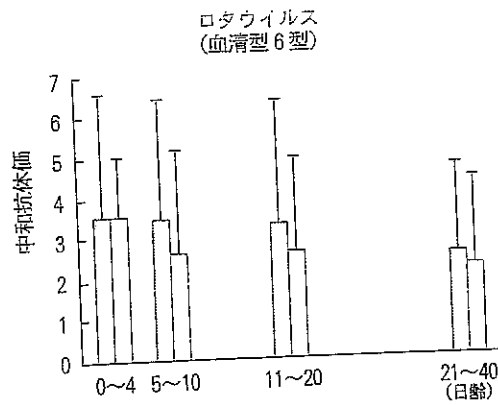
図-1 健康子牛および下痢発症子牛の血中蛋白質量の経時的変化

(表-2)。各種病原体に対する特異抗体は、ロタウイルスの抗体価が下痢発症子牛で初乳補飲後から健康子牛の約 1/4, *E.coli* K99 に対する抗体は約 1/2 の値でそれぞれ推移した。また, *S.dublin* ではほぼ同じ値で推移した。一方, *S.typhi* では 20 日齢まで下痢発症子牛の抗体価は健康子牛より低い値で推移したが, 21日齢以降で下痢発症子牛では再度抗体価の上昇が認められ, 感染の可能性が

考えられた(図-2)。

3. 下痢予防ならびに症状改善効果

黒毛和種子牛147頭を用いて下痢予防ならびに症状改善効果を調べたところ, A 剤を投与した群では下痢の発症率は47%と無投与群の73%より有意に低下した ($P < 0.01$)。さらに, 下痢発症子牛の治療回数でも A 剤投与群では無投与群に比べ有意に治療回数が少なかった ($P < 0.01$) (図-3)。



■: 健康子牛 □: 下痢発症子牛

図-2 健康子牛および下痢発症子牛の各種病原体に対する特異抗体の経時変化

一方、下痢を発症した子牛の下痢症状の改善効果を調べたところ、軽症および重症の両投与群で治療回数に有意な低下が認められた ($P < 0.01$)。しかしながら、重症群の死亡率はA剤投与 (14.6%) と無投与群との間に有意な差は認められなかった (図-4)。

●●●● 考 察

今回、免疫グロブリンならびに特異抗体価の経時的変化から、下痢発症子牛は健康な子牛に比べ、IgG濃度が低値で推移していること、各種特異抗体のレベルが1/2~1/4の値であったことから、

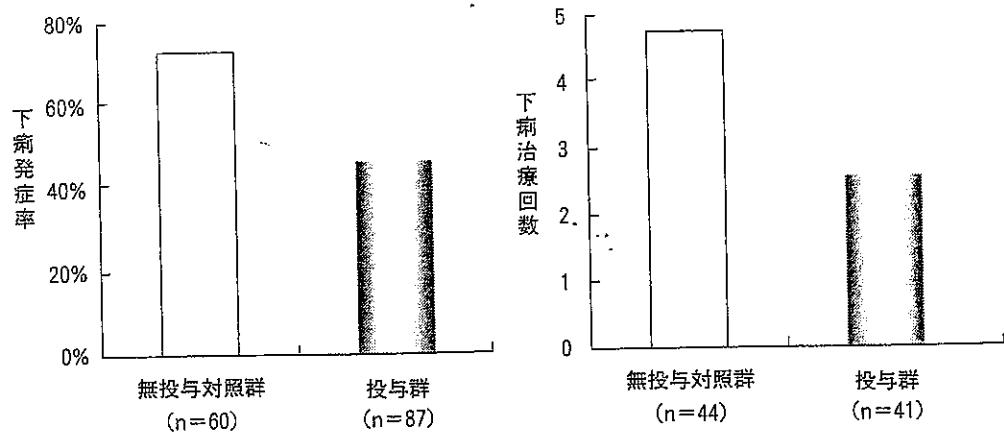


図-3 グロブリン含有飼料給与による下痢発症率および治療回数

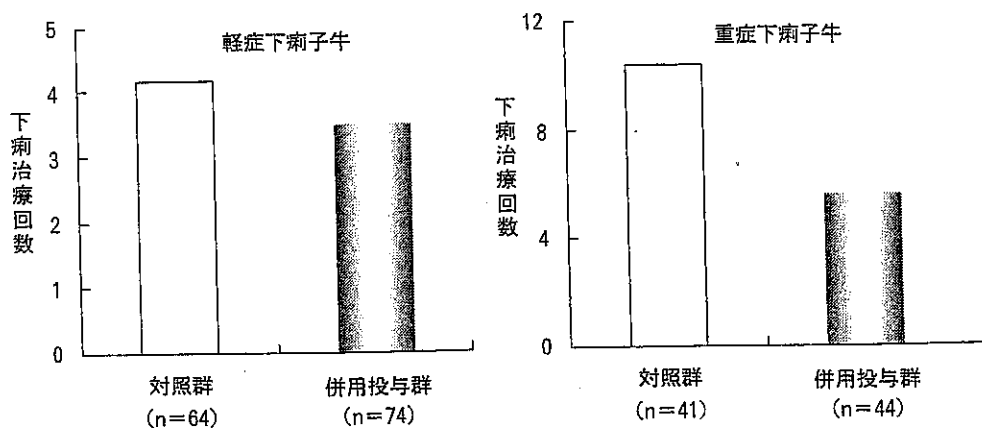


図-4 下痢症状程度別のグロブリン含有飼料併用投与における治療効果

母牛からの移行抗体吸収量が不十分であったことが推察された^{14, 16)}。

また、特異抗体量の差が下痢発症に大きく関与していることも示唆された。一方、生後数週間の子牛は血清成分が合成され始める重要な時期であり、成分変動も大きくストレスや感染症で急性相反応蛋白が増加することは、よく知られている。

この $\alpha 1$ AGが、下痢発生子牛において20日齢まで高値を示していたことから、免疫機能低下と密接な関係を有し、免疫抑制機能の指標でもある $\alpha 1$ AG高値の持続は感染症誘発原因のひとつ¹²⁾と考えられた。このような下痢発生子牛血清中の蛋白成分の異常については、その原因は不

明であるが、初乳哺乳量に大差の無いことから、初乳成分の異常に基づくことも考えられる。初乳形成期である乾乳期に⁹⁾、乳牛ではブドウ球菌による非顕性の細菌感染を起こしているケースが多いことも報告されている⁹⁾。臨床型の乳房炎や潜在性乳房炎などの乳腺疾患を引き起こした場合、初乳中の移行抗体であるIgG1の低下が起こることも知られている^{5, 10)}。また、詳細な調査データは報告されていないが、肉用牛においても、このような非顕性感染の可能性については否定できないものと思われる。

今回、調査した下痢発生子牛では多くの糞便から*E.coli*が分離され、主な原因菌であることが判

察された。また、21日齢以降で *S.typhi* に対する抗体価が上昇したことから *S.typhi* による下痢の発症が示唆された。しかしながら、下痢発症子牛の中にも健康子牛と同じレベルの血中 IgG 量のものがいたが、特異抗体の値に差が認められ、移行抗体が母牛の罹患歴やワクチン接種歴に左右されること、さらに子牛の下痢発症に関与することが示唆された。

そこで、初乳からの移行抗体不足を補うことを目的に、免疫グロブリン含有混合飼料を用いて、下痢発症の予防と治療への応用を検討したところ、投与群では下痢発症率が対照群に比べ有意に（約25%、 $P<0.01$ ）低下し、また投与したにもかかわらず下痢を発症した群でもその後の治療回数は無投与群の下痢発症子牛と比べ有意に（約2.2回、 $P<0.01$ ）少ない回数であった。また、下痢発症子牛では軽症・重症を問わず治療回数が有意に低下し、下痢発症の予防ならびに治療への併用に有効である可能性が示唆された。このことは、混合飼料に含まれる各種病原体に対する特異抗体を含む免疫グロブリンが、子牛の免疫力を強化したためと考えられた。また、この混合飼料に含まれるビタミンは抗体産生に重要な役割を持ち、かつ免疫賦活作用のあるものが多くあり¹⁷⁾、特にビタミン B₆ は IgG の産生に¹⁵⁾、D は IgA の産生に関与し、腸管などの局所免疫機能を増強することも報告されている⁹⁾。

以上のことより、各種病原に対する特異抗体ならびに免疫グロブリンを十分に含む初乳、もしくは代用乳をなるべく早い段階で与え、免疫力を向上させることが子牛の感染防御や健康管理上、必要かつ重要と思われた。

【参考文献】

- 1) 阿部省吾, 小峯健一, 遠藤祥子, 他: 獣畜新報, 47, 977~982 (1994)
- 2) 阿部省吾, 小峯健一, 渡辺大作, 他: 日獣会誌, 51, 351~354 (1998)
- 3) Bulter, J.E.: J Am Vet Med Assoc, 163, 795 (1985)
- 4) Daynes, R.A., Araneo, B.A.: Ann New York Acad Sci, 730, 144~161 (1994)
- 5) Ferrer, O., Real, F., Molina, J.M., et al: Comp Immun Microbiol Infect Dis, 20, 253~260 (1997)
- 6) Fukusho, A., Shimizu, Y., Ito, Y.: Arch Virol, 69, 49~60 (1981)
- 7) 小峯健一, 阿部省吾, 和泉 実, 他: 日畜会報, 65, 975~981 (1994)
- 8) 小峯健一, 浅井健一, 板垣昌志, 他: 日畜会報, 70, 169~176 (1999)
- 9) 小峯健一, 黒石智誠, 浅井健一, 他: 日獣会誌, (投稿中)
- 10) 小峯優美子, 阿部省吾, 浅井健一, 他: 日畜会報, (投稿中)
- 11) Kuroki, M., Ohta, M., Ikemori, Y., et al: Arch Virol, 138, 143~148 (1994)
- 12) Motoi, Y., Itoh, H., Tamura, K., et al: Am J Vet Res, 53, 574~579 (1992)
- 13) 農水省編: 臨床検査指針 (1997)
- 14) 岡崎 健, 石塚康夫, 高橋浩吉, 他: 東北家畜臨床会誌, 15, 28~32 (1992)
- 15) Panda, B., et al: Proc Soc Exp Biol Med, 113, 530 (1963)
- 16) 酒井健夫: 家畜診療, 372, 35~43 (1994)
- 17) Terr, A.I., Dubey, D.P., Yunis, E.J., et al: Basic and clinical immunology 7th ed, 187-199, STITES DP, TERR AI eds, Prentice-Hall international Inc, CT/San mateo (1991)
- 18) Yokoyama H, Peralta RC, Diaz R, et al: Infect Immun 60, 998~1007 (1992)