

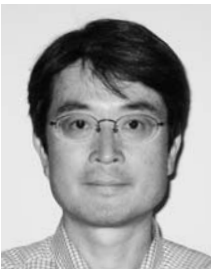
我が国の地方病性牛白血病の発生動向と対策

— その現状と課題 —

村上賢二[†] (動物衛生研究所ウイルス病研究チーム上席研究員)

小林創太 (同疫学研究チーム研究員)

筒井俊之 (同疫学研究チーム上席研究員)



村上賢二

牛白血病は、体表リンパ節および体腔内リンパ節の腫大などの異常を示す疾病で、地方病性(成牛型)と散発型に分類される。散発型は発症年齢とリンパ腫の発生臓器の違いから子牛型、胸腺型、皮膚型に分類されるが、その発生原因は未だ不明である。地方病性牛白血病は、牛白血病ウイルス(BLV)の感染により引き起こされる腫瘍で、家畜伝染病予防法に基づく届出伝染病に指定されている疾病である。本稿では、牛白血病(地方病性)における近年の現状を中心にその課題について述べたい。

1 牛白血病とその病態

地方病性牛白血病(EBL)の原因ウイルスである牛白血病ウイルス(BLV)は、レトロウイルス科デルタレトロウイルスに属し、ヒト成人型T細胞白血病ウイルス(HTLV)に近縁のウイルスである。BLVに感染した牛ではウイルスがリンパ球に感染し、抗体が陽転しても体内から排除されず持続感染する。持続感染している多くの牛は長期間、臨床的には健康な無症状キャリアとなる。また、感染牛の約30%は持続性リンパ球増多症を呈すが、臨床的には異常は示さない。数カ月～数年の無症状期を経て、数%の感染牛はB細胞性の白血病/リンパ腫を発症する[1]。発症牛では、消瘦、元気消失、眼球突出、下痢、便秘がみられ、末梢血液中には量的な差はあるが常に異型リンパ球の出現がみられる。体表リンパ節や骨盤腔内の腫瘍の触知により診断が可能である場合もある。腫瘍形成は全身リンパ節を中心に、全身諸臓器に広く認められるが、特に心臓、前胃、第4胃、子宮に顕著である。組織学的にはいずれも著しい腫瘍細胞のびまん性増殖がみられ、激しい組織崩壊をもたらす。発症牛は予後不良である[2]。

2 近年の牛白血病の発生数と浸潤状況

日本では、1927年に岩手県においてその初発生が報告されて以来、全国においてその発生が認められる。牛白血病は平成9年まで届出の義務が無かったため、全国的な発生状況を知ることは出来なかったが、平成10年以降、届出が義務づけられたため、近年の急激な発生増加が明らかになっている。その発生件数は、平成10年の99頭から平成13年までは200頭以下であったが、平成16年には468頭とその発生は急増し、平成19年には677戸838頭の発生が認められ、平成20年11月時点において、既に前年の発生数を越えて759戸954頭の発生となっている。また、食肉衛生検査所においても、牛白血病と診断され全廃棄にされる牛の頭数は平成16年以降に急増していることが報告されている(図1)。この届出頭数の増加については、届出義務化に加え、と畜場での病名分類と家畜伝染病予防法上の病名との統一や死亡牛のBSE検査の開始により散発型のものも含め発生実態が正確に把握されるようになったためとの見方もあるが、全国の家畜保健衛生所や食肉衛生検査所の報告から、その発生は確実に増加傾向にあると思われる。

1980年代に農林水産省家畜衛生試験場が中心となり牛白血病の抗体調査が全国規模で行われた。抗体陽性率は、1980年および1982年にそれぞれ、乳牛で3.7%、4.2%、肉牛では7.4%、6.0%であった[3]。当時、東北地方は牛白血病の発生が多く報告されており、この調査で抗体陽性率が60%を超える地区があるなど、高い抗体陽性率が確認され、BLVの感染と牛白血病発生の関連が強く示唆された。以来、全国的な調査はされていなかったことから、著者らは平成19年度農林水産省「人畜共通感染症等危機管理体制整備調査等委託事業」において、東北、関東、中部、中国、九州の計7県、約200農場の協力を得て、乳用牛約4,000頭、肉用牛約1,400頭の抗体調査を行った。その結果、平均抗体陽性率は28%、そのうち乳用牛は35%、肉用牛は12%(うち肉用繁殖牛15%、肥育牛8%)であった。この結

[†] 連絡責任者：村上賢二 (動物衛生研究所)

〒305-0856 つくば市観音台3-1-5

☎029-838-7841 FAX 029-838-7907 E-mail: muraken@affrc.go.jp

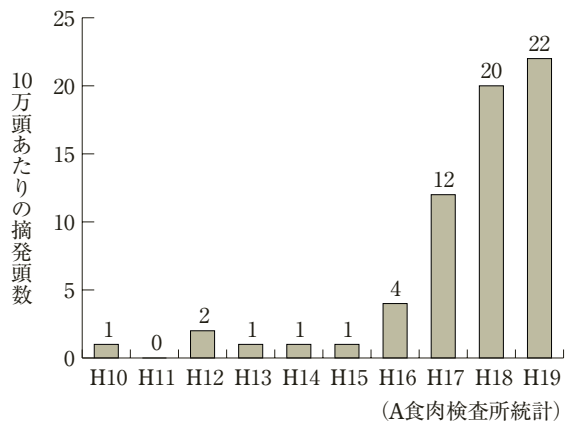
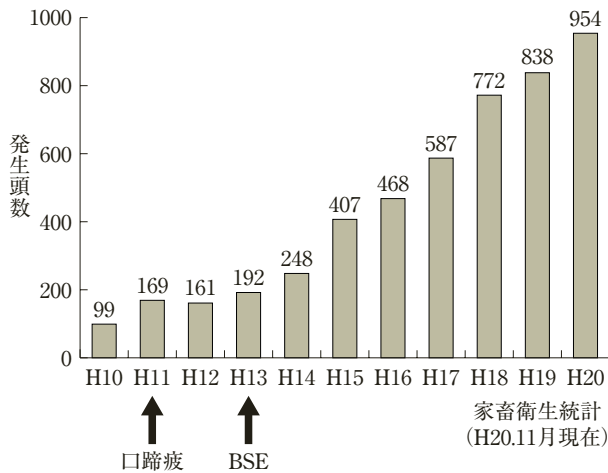


図1 近年の牛白血病発生数

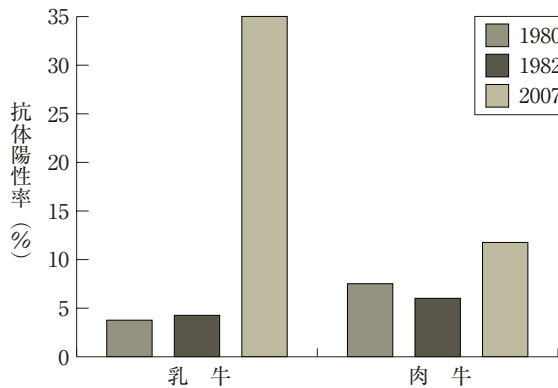


図2 近年の抗体陽性率

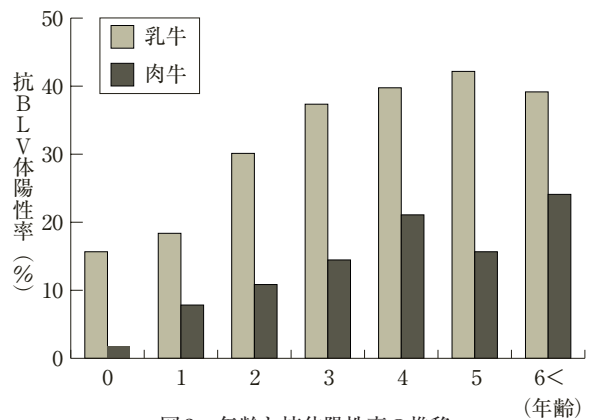


図3 年齢と抗体陽性率の推移

果は1982年に実施された全国調査の結果に比較して明らかに高い抗体陽性率であった(図2)。興味深いことに、1歳未満の抗体陽性率は肉牛で数%であるのに比して、乳牛では約16%に感染がみられた。また、乳牛、肉牛ともに年齢とともに抗体陽性率の上昇が認められた(図3)。1歳未満の抗体陽性率の違いは乳牛と肉牛の飼養管理方法の違いに由来すると思われる。一方で、乳牛、肉牛ともに年齢とともに感染牛が増えている状況から、農場内に水平感染要因が絶えず存在することを示唆している。それらの感染伝播因子については、今後詳しく解析していく予定である。

3 牛白血病の感染伝播様式

自然状態下、特に放牧場やパドックでは、主としてウイルス感染リンパ球がアブ(シロフアブ、ニッポンシロフアブ)等の吸血により新しい宿主に持ち込まれることによって伝播される。吸血時のアブの口器には約2,000個のリンパ球が付着しており、これらが乾燥しないうちにアブが新しい宿主から再び吸血を始めると、そのうちの10~20%が新しい宿主に移行する。BLV抗体陽性牛を吸血中のアブが、新しい宿主に移って吸血する操作を

10~20回繰り返すと抗体陰性牛の50%に感染が成立すると言われる[2]。乳汁を介した感染も要因の一つに考えられているが、BLV感染牛の初乳中にはBLV感染細胞と同時に高力価の抗BLV抗体が含まれているため、通常では感染伝播は起こりにくい。著者らの調査では、BLV感染牛の母牛から直接初乳を飲んだ子牛はBLV感染率が低く、初乳をプールして給与された子牛にBLV感染率が高い傾向が認められている。感染妊娠牛では抗体陽性未発症牛から子牛への伝播は10%以下であるが、発症牛からは約30%の胎仔に感染がみられ、感染細胞が胎盤を通じて胎子へ感染すると考えられている。尚、感染牛の精子や受精卵細胞のDNAにBLVプロウイルスが組み込まれて垂直伝播することはないと言われている。著者らの研究でもBLV感染母牛から得られた受精卵にはBLVプロウイルスは認められなかった。

BLVの伝播には、人為的な血液を介した伝播も重要である。BLV感染牛の血液1 μ l以下でも感染が成立することから[4]、血液で汚染された注射器の危険性は重大である。また、除角や去勢用器具の使い回しなどでも伝播されるので、注意が必要であろう。また、妊娠鑑定時に使用する直腸検査用手袋の使い回しも重要な伝播要

因となる。直腸検査時、糞便中に明らかな出血が認められなくても、その糞便中にBLVプロウイルスが検出されることから [5]、直腸検査用手袋の1頭毎の交換は感染伝播を阻止するために必要である。また、妊娠鑑定に使用するエコー用のプローブも使用時には一頭ごとに消毒を行うなどの処置が必要と思われる。

4 牛白血病の診断法

血清反応による診断が確立する1970年代までの牛白血病診断は、末梢血単核球数の増加と異型リンパ球の検出であったことから、発症後にしか診断が出来なかった。しかし、現在はシンシチウム（多核巨細胞）法を用いたウイルス分離、寒天ゲル内沈降試験（AGID）や受け身赤血球凝集試験（PHA）による抗体検出により診断可能である。我が国で広く使われているAGIDは、特異性は高いが検出感度はあまり高くはないことが知られている。諸外国では既に高感度で多検体処理が可能なELISAキットが市販され広く使われており、当該国の清浄化対策に貢献している。我が国でも、平成21年4月より診断用ELISAキットが市販されるようになったことから、今後はELISA検査を中心とした感染牛の摘発が清浄化対策に力を発揮すると思われる。

通常、感染母牛から生まれた子牛は母牛から初乳を通じてBLV抗体を摂取するため、移行抗体が消失するまでの6カ月程度は感染の有無を判断出来ないことから、この時期の早期摘発・淘汰は困難であった。しかし、1990年代にPCR法がBLV遺伝子検出に応用されるようになり、感染初期においても感染リンパ球からBLV遺伝子が検出出来るようになったことから、移行抗体の存在する時期においても感染牛の早期摘発が可能になった。特に、生後直後に感染がみられる子牛の多くは持続性リンパ球増多症に進展する可能性が高いことから [6]、将来的な牛群におけるBLV蔓延の機会増大の可能性を考慮すると、それらの子牛は早期に淘汰することが望ましい。近年、病原体の検出法としてリアルタイムPCR法が使われるようになってきた。リアルタイムPCR法は、PCR法とほぼ同等の検出感度を有し、加えて病原体遺伝子量を測定することが可能な手法である。著者らが開発したBLV遺伝子を高率に検出するリアルタイムPCR法を応用したBLV検出キットが既に製品化されており、野外での応用が可能となっている。現在、著者らは本法を用いて感染牛のBLV遺伝子保有量を測定し、BLVを伝播する危険性の高いBLV保有量の多い牛（感染伝播高リスク牛）を摘発し、それらを優先的に分離飼育または淘汰することで、汚染農場における感染率の低減や清浄化をはかる手法を検討しているところである。

5 食肉の衛生検査における牛白血病

BLVは、ヒト成人型T細胞白血病ウイルス（HTLV）に近縁のウイルスである。BLVはヒトの胎児肺由来細胞において良く増殖することや、ヒト血清中にBLVのカプシド蛋白に反応する抗体が検出されるという報告もあり、人への感染性はないという結論はまだ出されていない [7, 8]。しかし、白血病発症牛と接触を持つ畜産農家、獣医師、と畜検査員などや、癌患者、白血病患者などの血清中に主要な抗体であるBLVエンベロップ蛋白抗体は検出されておらず、乳汁中のウイルスも食品衛生法に基づく殺菌方法によって完全に不活化されるという報告や、牛白血病発生とヒト白血病患者の発生相互間に疫学的関連は認められない等の報告も多数あり [8, 9]、安全性についての問題はないと思われる。

平成15年にと畜場法が改正されたが、本法の第14条では、家畜伝染病予防法上の届出伝染病に罹患している家畜についてと殺または解体を禁止している。牛白血病はと畜場において全廃棄とされるが、これは健康な家畜に由来するものを食肉に供するという考え方等によるものである。牛白血病のような慢性持続性ウイルス感染症に感染している牛の多くは臨床的に健康であり、これらの牛は発症牛と区別して考える必要がある。

6 牛白血病清浄化対策

本疾病に対する治療法はないことから、牛白血病の対策については、発生地域での定期検査、吸血昆虫の駆除、抗体陽性牛の分離飼育、生産子牛の隔離、陽性牛の初乳の子牛への給与中止、抗体陽性牛の早期摘発・淘汰等が挙げられる。それらは疾病清浄化のための有効な方法となるが、現実には必ずしも実施されているとは言い難い。諸外国、特にEU加盟国では、国家レベルの組織的な清浄化を行っている国があり、その結果、デンマークでは1991年、イギリスでは1999年、スウェーデンでは2001年に清浄化を達成した [10]。一方、北米では国家レベルの牛白血病防疫プログラムは実施されていないが、州によっては防疫体制への支援策が採られているところもある [11]。我が国においても過去にBLV汚染農場の清浄化に取り組み、高度に汚染された農場において清浄化対策を実施し、5年以内に清浄化を達成した事例があることから [12, 13]、通常の農場運営を行いながら経済的損失を最小限に抑える形での清浄化は可能である。

牛白血病は、原因、感染様式もほぼ明らかにされ、発生予防対策についても周知されてきたが、発生頭数の増加傾向は続いている。今後早急に全国規模の浸潤状況調査を行い、現在の国内の状況を把握した上で、国家レベルの組織的な牛白血病防疫プログラムを確立し、清浄化に向けて必要な対策を確実に実施していくことが大切で

ある。

最後に、BLV抗体調査に協力していただいた家畜保健衛生所ならびに農場関係諸氏に深謝したい。

参 考 文 献

- [1] Ketmann R, Burny A, Callebaut I, Droogmans L, Mammerickx M, Willems L, Portetelle D : Bovine leukemia virus, *The Retroviridae*, Levy J, ed., 39-81, Plenum Press, New York (1994)
- [2] 大島寛一, 高桑一雄, 水野善夫, 吉川 堯: 牛白血病診断便覧, 日本獣医師会, 東京 (1986)
- [3] 伊藤 全: 牛白血病ウイルス抗体保有状況全国調査. 家畜衛試研究報告, 90, 35-60 (1987)
- [4] Buxton BA, Schultz RD : Factors affecting the infectivity of lymphocytes from cattle with bovine leukemia virus. *Can J Comp Med*, 48 (4), 365-9 (1984)
- [5] 石川 初, 徳永清志: 牛白血病ウイルス蔓延防止に向けたリスク評価と伝播要因の検証. 第50回全国家畜保健衛生業績発表会; 東京, 12 (2009)
- [6] Agresti A, Ponti W, Rocchi M, Meneveri R, Marozzi A, Cavalleri D, Peri E, Poli G, Ginelli E : Use of polymerase chain reaction to diagnose bovine leukemia virus infection in calves at birth. *Am J Vet Res*, 54 (3), 373-8 (1993)
- [7] Buehring GC, Philpott SM, Choi KY : Humans have antibodies reactive with Bovine leukemia virus. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 19 (12), 1105-13 (2003)
- [8] 沼宮内 茂, 大島寛一, 鈴木是光, 高野長邦: ウシ白血病に関する安全性の諸問題. 獣医畜産新報, 715 (2), 77-80 (1981)
- [9] Baumgartener L, Olson C, Onuma M : Effect of pasteurization and heat treatment on bovine leukemia virus. *J Am Vet Med Assoc*, 169 (11), 1189-91 (1976)
- [10] 小沼 操: BLV伝播とその清浄化. 臨床獣医, 22 (3), 15-9 (2004)
- [11] 泉對 博: 諸外国で行われている牛白血病対策. 臨床獣医, 26 (2), 23-7 (2008)
- [12] Ohshima K, Okada K, Numakunai S, Kayano H, Goto T : An eradication program without economic loss in a herd infected with bovine leukemia virus (BLV). *Jpn J Vet Sci*, 50 (5), 1074-8 (1988)
- [13] Wang CT, Onuma M : Attempt to eradicate bovine leukemia virus-infected cattle from herds. *Jpn J Vet Res*, 40 (2-3), 105-11 (1992)
-