

—日本で使用されている動物用ワクチン (VII)—
牛 用 ワ ク チ ン の 概 説

8 マンヘミア・ヘモリチカ (1型) 感染症ワクチン
(不活化・混合不活化ワクチン) 及びパスツレラ・
ムルトシダ感染症ワクチン (3種混合不活化ワクチン)

永井英貴[†] (農林水産省動物医薬品検査所)

1 はじめに

マンヘミア・ヘモリチカ (*Mannheimia haemolytica*. 以下「*Mh*」という. 旧名: パスツレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*)) は, 牛の上部気道の常在菌である. 我が国で分離される主な血清型は1型であり, 次いで2型及び7型が多く, これら3種類で分離される *Mh* の90%以上を占めるが [1], 病原性を有しているのは, 1型のみである.

パスツレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*. 以下「*Pm*」という.) は, 通常, ほ乳類の上部気道や消化管の常在菌である. 血清型によっては強い病原性を有し, 家畜伝染病である出血性敗血症や家きんコレラの病原菌となるが, これらの伝染病は, 前者は我が国における発生報告は無く, 後者も1954年以降発生していない.

牛の肺炎等の呼吸器疾患は, ウイルス, マイコプラズマ, 細菌, ストレス等のいろいろな要因が重なって発生するため, 牛呼吸器症候群 (牛呼吸器複合病) (Bovine Respiratory Disease Complex: BRDC) と呼ばれている. BRDCにおいては, ウイルス, マイコプラズマ, 細菌等の感染, 及び離乳, 長距離輸送, 密飼い, 気温の急変等の強度のストレスといった一次的要因により生体側の免疫機能が低下し, 二次的要因として気管内の常在菌やマイコプラズマが肺に侵入し, 異常に増殖して, 呼吸器症状を重篤化させる. *Mh*, *Pm*, ヒストフィルス・ソムニ (*Histophilus somni*. 以下「*Hs*」という.), アクチノマイセス・ピオゲネス, フソバクテリウム・ネクロフォーラム等が, この二次的要因として重要な病原細菌である [2].

特に, *Mh* は外毒素として細胞毒であるロイコトキシンを産生し, 好中球, マクロファージ等の免疫系細胞に

障害を与え, これらから漏出したタンパク分解酵素により, 肺組織の損傷, 炎症等が進行し, 症状が重篤化する.

2 ワクチンの概要

(1) ワクチン開発の経緯

BRDCに対するワクチンとしては, 一次的要因であるウイルス性呼吸器病 (牛伝染性鼻気管炎, 牛ウイルス性下痢-粘膜病, 牛パラインフルエンザ, 牛RSウイルス感染症及び牛アデノウイルス感染症) を予防するための4種混合及び5種混合ワクチンが1993年頃から販売されていた. また, 細菌性呼吸器病に対して次のような単味ワクチン又は混合ワクチンが開発された.

ア マンヘミア・ヘモリチカ (1型) 感染症ワクチン (単味不活化)

本剤は米国ファイザー社で開発され, 1992年に米国農務省から認可を得て販売されていたものであり, 農畜産業振興事業団 (現: 独立行政法人 農畜産業振興機構) の指定助成事業として, 2000年度から3年間にわたり社団法人 動物用生物学的製剤協会 (現: 社団法人 日本動物用医薬品協会) へ委託して行われていた「海外開発ワクチン等実用化促進事業」の一環として当該ワクチンの導入が試みられ, 2001年度から国内開発試験が行われた.

その後, 本ワクチンは2004年5月に輸入承認され, 2010年8月までに25ロットが上市されている.

イ 3種混合不活化ワクチン

BRDCの二次的要因としての細菌性の呼吸器病を広範囲に予防するために, 主要な原因菌である *Hs*, *Pm* 及び *Mh* の3種類を製造用株とする混合ワクチン

[†] 連絡責任者: 永井英貴 (農林水産省動物医薬品検査所)

〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1 ☎042-321-1841 FAX 042-321-1769 E-mail: nagaihi@nval.maff.go.jp

表1 牛呼吸器症候群（BRDC）に対する単味及び混合不活化ワクチンの概要

一般の名称	商品名	製造販売業者名	製造用株	用法・用量
マンヘミア・ヘモリチカ（1型）感染症不活化ワクチン（油性アジュバント加溶解用液）	リスポバル	ファイザー	マンヘミア・ヘモリチカ1型 NL1009株	乾燥ワクチンに添付の溶解用液を加えて溶解し、1カ月齢以上の健康な牛の頸部皮下に1回2ml注射する。
ヒストフィルス・ソムニ（ヘモフィルス・ソムナス）感染症・パストレラ・ムルトシダ感染症・マンヘミア・ヘモリチカ感染症混合（アジュバント加）不活化ワクチン	“京都微研、キャトルバクト3	微生物化学研究所	ヒストフィルス・ソムニ M-1 Br株 パストレラ・ムルトシダ BP165/B株 マンヘミア・ヘモリチカ HL2/B株	牛の筋肉内に1回2mlを1カ月間隔で2回注射する。

が開発された。なお、*Hs* 感染症に対するワクチンについては本誌9月号で解説した。

その後、本ワクチンは2007年1月に製造承認され、現在までに8ロットが上市されている。

(2) ワクチンの概要

ア マンヘミア・ヘモリチカ（1型）感染症ワクチン（単味不活化）

本ワクチンの有効成分は、*Mh*1型株のロイコトキソイド及び莢膜抗原で、莢膜抗原は肺病変形成には直接関与していないものの、肺粘膜への菌の定着、好中球による食作用の阻止等に関与している。製品は、これらの有効成分の凍結乾燥ワクチンと添付の溶解用液から成り、溶解用液には油性アジュバントが添加されている。本剤の概要を表1に示す。

イ 3種混合不活化ワクチン

Hs 及び *Pm* については不活化全菌体を有効成分とし、*Mh* についてはロイコトキソイドを有効成分としている。*Hs* については既承認の単味ワクチンと同一の製造用株及び用量であり、アジュバントも既承認の *Hs* 単味ワクチンと同じリン酸アルミニウムゲルである。本剤の概要を表1に示す。

3 製法及び使用方法

(1) 製法

ア マンヘミア・ヘモリチカ（1型）感染症ワクチン（単味不活化）

本ワクチンは、凍結乾燥ワクチンと油性アジュバントを添加した添付の溶解用液から成っている。

表1の製造用株を寒天培地で培養し、発育したコロニーを液体培地で継代して増殖し、ホルマリンを加えて不活化後、遠心した上清を原液とする。リン酸緩衝食塩液でロイコトキソイド及び莢膜抗原の濃度調整を行い、小分容器に分注後、凍結乾燥してワクチンとする。

溶解用液は、レシチン加軽質流動パラフィンに乳化剤を加えて乳化したものに、水酸化アルミニウムゲル

及びリン酸緩衝食塩液を規定の分量加えて製する。

イ 3種混合不活化ワクチン

表1のそれぞれの製造用株を寒天培地で培養し、発育したコロニーを液体培地で継代して増殖し、ホルマリンを加えて不活化菌液とする。*Hs* と *Pm* については、不活化菌液を集菌してリン酸緩衝食塩液に浮遊し、濃度調整したものを原液とする。*Mh* については、不活化菌液の遠心上清を濃縮したものを原液とする。各原液を混合し、リン酸緩衝食塩液で濃度調整し、リン酸アルミニウムゲルアジュバントを添加してワクチンとする。

(2) 使用方法

ア マンヘミア・ヘモリチカ（1型）感染症ワクチン（単味不活化）

表1の用法・用量のとおり、乾燥ワクチンに添付の溶解用液を加えて溶解し、1カ月齢以上の健康な牛の頸部皮下に1回2mlを注射する。

イ 3種混合不活化ワクチン

表1の用法・用量のとおり、牛の筋肉内に1回2mlを1カ月間隔で2回注射する。

4 使用上の注意

(1) マンヘミア・ヘモリチカ（1型）感染症ワクチン（単味不活化）

本ワクチンについては、承認申請時の安全性試験の結果から、と畜場出荷前4週間は注射しない旨の使用制限期間が設けられている。

また、他の油性アジュバント添加不活化ワクチンと同様の使用上の注意が設定されているので、注射する際は添付文書をよく参照されたい。

(2) 3種混合不活化ワクチン

本ワクチンについては、承認申請時の安全性試験の結果から、と畜場出荷前4カ月間は注射しない旨の使用制限期間が設けられている。

なお、本ワクチンは、製造用株としてグラム陰性菌を3種類含有するワクチンであり、エンドトキシンを比較

的多く含有しているため、平成20年に集中して、エンドトキシンショックによると考えられる副作用が多数報告された。このことを受けて、【牛に対する注意】の「1 制限事項」として、「2カ月齢以下の若齢牛では副反応の発現が多いため、畜主に対しその旨を十分に説明し、畜主の理解を得た上で注射し、その後の経過観察を十分に行うこと」を追加し、また、「2 副反応」として、「生後2カ月齢以下の牛及び過敏な体質の牛では、まれに注射後短時間で、起立困難、流涎、呼吸困難等のアナフィラキシー様症状を示すことがあるので、注射後は注意深く観察し、重篤な副反応が認められた場合は、速やかに適切な処置を行うこと」を追加して、注意喚起を行った。

また、他のアジュバント添加不活化ワクチンと同様の使用上の注意が設定されているので、注射する際は添付文書をよく参照されたい。

5 おわりに

BRDCは、下痢と並んで、ほ乳・育成牛で最も問題と

なる疾患の一つである。病牛発見の遅れ及び中途半端な治療は、肺炎を慢性化させ、治療により回復したように見えても、増体等の生産性に悪影響を及ぼす。

BRDCの予防にはワクチンが大変有力であり、ウイルス性呼吸器病ワクチンと細菌性呼吸器病ワクチンを適正なワクチンプログラムに則って使用することが重要である。ただし、本稿で紹介した細菌性呼吸器病ワクチンは、どちらも副作用が比較的多く報告されており、特に若齢牛に多く認められる傾向があるので、若齢牛に接種するときは、注射後の経過観察を十分に行う等の注意が必要である。

参考文献

- [1] Ken Katsuda, Mariko Kamiyama, Mariko Kohmoto, Kenji Kawashima, Hiroshi Tsunemitsu, Masashi Eguchi: Serotyping of Mannheimia haemolytica isolates from bovine pneumonia: 1987-2006, Veterinary Journal, 178, 146-148 (2008)
- [2] 中家一郎, 富田啓介, 池内俊久, 鳥飼義郎: 廃用子牛肺炎病巣からの分離細菌, 日獣会誌51, 136-140 (1998)

9 牛クロストリジウム・ボツリヌス感染症ワクチン (トキシイド)

永井英貴[†] (農林水産省動物医薬品検査所)

1 はじめに

(1) クロストリジウム・ボツリヌス感染症の概要

クロストリジウム・ボツリヌス感染症(以下「ボツリヌス症」という。)は、クロストリジウム・ボツリヌス(*Clostridium botulinum*. 以下「ボツリヌス菌」という。)が産生した毒素を摂取することによって発症する中毒である。ボツリヌス菌が産生する毒素は、A, B, C, D, E, F及びGの7型に分類され、人の食中毒の原因となるのは、A, B, E及びF型である。本稿においては、現在、臨床現場で大きな問題となっている牛のボツリヌス症、及びその予防を目的とするワクチン(トキシイド)について述べる。

牛ボツリヌス症は、C及びD型毒素が原因となり、我が国においては、1994年7月に北海道で発生した症例(1戸の農家で搾乳牛55頭が発症し、46頭が死亡、6頭が廃用となった。)が最初の報告である[1]。その後、

1998年4月に岡山県の2戸の農家で、1999年12月に神奈川県1戸の農家での発生が報告された後は、しばらくの間報告がなかったが、2004年10月に神奈川県1戸の農家での発生が報告されてからは、全国各地で毎年数件程度の発生が報告されている[2]。本症は、発生件数は少ないものの1農家に集中して発生するため、発生農家の損失は非常に大きなものとなる。

発症牛は、起立不能、後肢の麻痺、腹式呼吸、舌の下垂、嚥下障害等を主徴とし、突然死に至るものも多いが、剖検においては特徴的な所見は認められない。

原因は、飼料のボツリヌス毒素による汚染であり、診断は、飼料、消化管内容物等からボツリヌス毒素を検出することによるが、確定診断のためにはC及びD型の抗毒素血清が必要である。

最近の野外発生例において分離されるボツリヌス菌が産生する毒素は、D型毒素にC型毒素の一部が組み込ま

表1 牛クロストリジウム・ボツリヌス感染症ワクチン（トキソイド）の概要

一般的名称（検定基準各条名）	商品名	製造販売業者名	製造用株	用法・用量
牛クロストリジウム・ボツリヌス（C・D型）感染症（アジュバント加）トキソイド（シード）	“京都微研、キャトルウィン-BO2	微生物化学研究所	クロストリジウム・ボツリヌスC型菌BC01株（シード） クロストリジウム・ボツリヌスD型菌BD02株（シード）	1mlを2カ月齢以上の牛の筋肉内に4週間隔で2回注射する。

れたキメラ毒素であり、このキメラ毒素のマウス致死活性は、典型的なC型毒素の約100倍、及びD型毒素の約20倍と強力であることが分かっている [3]。ただし、C及びD型毒素に対する中和反応は交差するため、C及びD型の混合トキソイドであれば、その抗体はキメラ毒素についても十分に中和する。

2 ワクチン（トキソイド）の概要

本ワクチンは、C型トキソイドとD型トキソイドを混合し、アジュバントを加えたものである。肉用牛にも使用されることから、注射局所の反応が軽く、かつ、消失が早い水酸化アルミニウムゲルがアジュバントとして選択されている。

2009年12月に製造販売承認され、2010年8月までに2ロットが上市されている。

現在、本邦において承認されている牛ボツリヌス症を予防するためのトキソイドの概要を表1に示す。

3 製法及び使用方法

(1) 製法

本トキソイドはシードロット製剤として承認されており、製造用株は、シードロットシステムにより管理されたクロストリジウム・ボツリヌスC型菌BC01株及びクロストリジウム・ボツリヌスD型菌BD02株である。

2種類の製造用株を、それぞれ液状培地に接種して培養したものに、ホルマリンを加えて無毒化し、遠心して得た上清を濃縮してトキソイド原液とする。これらの原液を混合し、アジュバントとして水酸化アルミニウムゲルを加え、生理食塩液で成分量を調整する。

(2) 使用方法

表1の用法・用量のとおり、1mlを2カ月齢以上の牛の筋肉内に4週間隔で2回注射する。

4 使用上の注意

本ワクチンについては、承認申請時の安全性試験の結

果から、と畜場出荷前20週間は注射しない旨の使用制限期間が設けられている。

本ワクチンは、牛の筋肉内に4週間隔で2回注射する用法であるため、第2回目の注射は、第1回目の注射とは異なる部位に行うこと、という適用上の注意が設定されている。

また、他のアジュバント添加不活化ワクチンと同様の使用上の注意が設定されているので、注射する際は添付文書をよく参照されたい。

5 おわりに

牛ボツリヌス症は短期間に集中して発生し、発生後、抗生物質の投与、原因と考えられる飼料の給与中止、消毒、淘汰等を行っても、その時点で既にボツリヌス菌が産生した毒素が患畜の体内に侵入していて、結果として集団発生が起こる。このような背景から、ワクチンの開発が強く望まれていた。

今般承認されたトキソイドについては、販売開始後、当初の販売予測を大きく上回り、需要に追いつかない状況であると聞く。とにかく、いったん発生すると多くの牛が死に至り、農家に壊滅的な被害をもたらす疾病であるので、トキソイドが開発され、使用され始めているのは、本病の発生防止対策のための大きな第一歩であると期待したい。

参考文献

- [1] 三上祐二, 高久英徳, 田口雅持, 大根田則広, 土肥 彰, 阿部修二, 吉田節男: 牛のボツリヌス症の発生について, 第42回家畜保健衛生業績発表会発表集録 (北海道), 1994年10月
- [2] 細菌検査室だより, 富山県東部家畜保健衛生所, 家畜衛生情報, 452, 4 (2007)
- [3] 中村佳司, 幸田知子, 向本雅郁, 小崎俊司: 牛ボツリヌス症由来菌株の神経毒素の性状について, 第143回日本獣医学会学術集会講演要旨集, 181 (2007)