

牛ウイルス性下痢ウイルス感染症

田島 誉士[†]

北海道大学大学院獣医学研究科附属動物病院 (〒060-0818 札幌市北区北18条西9)

Bovine Viral Diarrhea Virus Infection

Motoshi TAJIMA[†]Veterinary Teaching Hospital, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University,
Kita 18, Nishi 9, Kita-ku, Sapporo, 060-0818, Japan

(2011年11月4日受付・2011年11月28日受理)

はじめに

牛ウイルス性下痢ウイルス (BVDV) の感染によって生じる疾病は、畜産経営に及ぼす経済的損失の大きな疾病であると考えられている。確認されている直接的経済的損失として、増体量の低下、産乳量の減少、繁殖成績低下などがあげられる。牛群の感染抵抗性を弱めることによって感染性疾患の罹患率が上がり、特に子牛育成牛群では治療費や衛生対策費の増加という間接的な経済的損失を招くことにもなる [1-4]。

BVDVは1940年代の北米において、下痢症を呈し消化管粘膜にび爛病変を形成した牛から分離同定された。その後、粘膜病 (MD) を呈した牛から分離されたウイルスと同一であることが確認され、牛ウイルス性下痢・粘膜病 (BVD-MD) ウイルスと定義された。BVD-MDの発生はきわめてまれであり、20世紀末までは散発的な疾患と捉えられ、さまざまな症状を呈する感染症であると考えられていた。やがて、上述のような被害が目撃されるようになり、ウイルス分類学上のウイルス名も現在のBVDVに変更され、BVDV感染症という疾患名が世界的に使われるようになった。2004年以降、世界獣疫事務局 (World Organization for Animal Health, OIE; Office international des epizooties) の監視伝染病リスト [5] には牛ウイルス性下痢症 (Bovine viral diarrhea) として記載され、BVD-MDという疾患名は一線から姿を消した。日本においては法律上の正式名称

としてBVD-MDが記述されているので、その疾患名がまだ使われている。

病原因子

BVDVは、フラビウイルス科ペスチウイルス属に分類され、遺伝子型の違いからBVDV1及びBVDV2が定義されている。ペスチウイルス属には、豚コレラウイルス (Classical swine fever virus : CSFV) や羊のボーダー病ウイルス (Border disease virus : BDV) も含まれているが、BVDV1とBVDV2の遺伝子塩基配列の相同性は同属のCSFVやBDVよりは近縁である。近年、遺伝的にその中間に位置するウイルスが南米や東南アジアで確認されBVDV3が提唱されている [6]。しかしながらその近縁には、キリンから分離されたウイルス (Pestivirus of giraffe) や豚から新たに分離されたウイルス (Bungowannah virus) [7] が位置しており (図1)、BVDV3の名称はまだ確定されていない [9]。またBVDV1は、遺伝子の塩基配列の相同性に基づく系統樹解析によっていくつかのグループに区別され [10-13]、遺伝子亜型による分類が用いられている。BVDVの遺伝子型や遺伝子亜型の違いによる病原性の違いは認められていないが、ウイルス分類のための有用な手法になっている。本稿では、一括してBVDVと表記する。

BVDVには、培養細胞に細胞変性効果を示すCP株と、示さないNCP株が存在する。自然感染牛から分離されるウイルスは、ほとんどがNCP株である。培養細

[†] 連絡責任者：田島誉士 (北海道大学大学院獣医学研究科附属動物病院)

〒060-0818 札幌市北区北18条西9 ☎・FAX 011-706-5100 E-mail : motoshi@vetmed.hokudai.ac.jp

[†] Correspondence to : Motoshi TAJIMA (Veterinary Teaching Hospital, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University)

Kita 18, Nishi 9, Kita-ku, Sapporo, 060-0818, Japan

TEL・FAX 011-706-5100 E-mail : motoshi@vetmed.hokudai.ac.jp

てBVDVは牛体内のどこにも存在しうる。

病 態

無症状から致死的な症状まで、さまざまな症状を呈する。症状の発現には、複数の因子が複雑に絡み合っている。牛側の因子として、BVDVに対する免疫状態すなわち免疫寛容になっているか否か、感染歴あるいはワクチン接種歴の有無、妊娠時期、胎齢、感染時の環境ストレスの有無、などである。ウイルス側の因子として、細胞生物型の違い、抗原の変異の程度、免疫細胞への作用の程度、などである。

急性感染症：PIではない牛が、一過性にBVDVに感染した場合に発現する症状である。ワクチン未接種で、初感染の6～24カ月齢の牛で発現しやすい。急性感染の潜伏期は5～7日で、熱発、白血球減少、活力及び食欲の低下、軽度の下痢、泌乳牛では乳量低下などが認められる。まれではあるが、口腔内にび爛病変が認められることもある。鼻汁排泄、呼吸速迫などが認められることもあり、肺炎症状が優位に発現する例も多い。ウイルス血症は15日以上続くこともあるが、体外に排泄されるウイルス量は少ない。

新生牛のBVDV感染は、腸炎あるいは肺炎を引き起こし、これはおもに初乳摂取失宜に起因することが多い。著しく抗原変異したウイルスが感染しないかぎりには、初乳中に含まれる抗体が十分に予防的役割を果たす。初乳摂取が不十分あるいは不適切であると、BVDV感染後にさらに二次的疾患に罹患しやすくなる。

若牛のBVDV急性感染による下痢症では、ロタウイルスまたはコロナウイルス感染症、クリプトスポリジウム症、大腸菌症、サルモネラ症、コクシジウム症などの類症鑑別が必要である。子牛肺炎の原因となるRSウイルス感染症、サルモネラ症、パストツレラ症、ヘモフィルス症、あるいはマイコプラズマ症も考慮する必要がある。これらの消化器感染症あるいは呼吸器感染症は、BVDV急性感染が引き金となって、症状が発現したり重篤化したりすることがある。

成牛においてBVDV急性感染症と類症鑑別すべき下痢症としてサルモネラ症、ヨーネ病、コロナウイルス感染症、悪性カタル熱などがある。口腔粘膜病変の類症鑑別として悪性カタル熱、口蹄疫、丘疹性口炎、水疱性口炎、ブルータンクなどがある。

急性BVDV感染症では、胃腸、外皮、呼吸器系の上皮組織を損傷することによって病変を生じさせる。ウイルス抗原は、あらゆる細胞において検出される可能性がある。ウイルスは経口あるいは経鼻的に感染して、気道あるいは扁桃に最初に感染すると考えられる。ここから上皮やリンパ組織へとウイルスが放出される。一過性にリンパ球数が減少し、あるいはリンパ球を含む数種類の

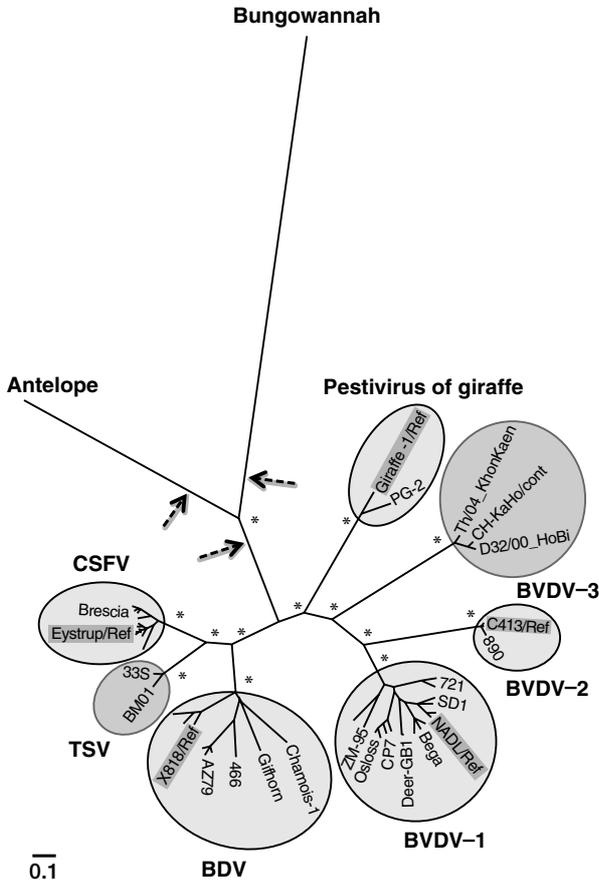


図1 ペスチウイルス属ウイルスの遺伝子塩基配列系統樹 (文献 [8] から引用)

近隣接合法によるブートラッピング値が78～100%の分岐に*を付した。

BVDVは-1, -2, -3の3つのグループに分けられている。

- CSFV：豚コレラウイルス
- BDV：ボーダー病ウイルス
- TSV：Tunisian sheep virus (羊用のワクチンに混入していたウイルス)
- Antelope：カモシカから分離されたウイルス
- Pestivirus of giraffe：キリンから分離されたウイルス
- Bungowannah：豚から分離されたウイルス

胞に対する病原性と、牛体内における病原性とは必ずしも対応はしていない。すなわちNCP株であっても、牛に重篤な症状をもたらすことが多く、CP株による障害よりも被害は大きい [9, 12]。しかしながらBVD-MDの発症には、CP株とNCP株とが密接に関与している。NCP株が妊娠牛に感染すると、感染時の胎齢によっては胎子はそのウイルスに対して免疫寛容となり、持続感染(PI)牛として娩出されてくる。このPI牛が、農家内あるいは牛群内でのBVDVのおもな供給源となる。

BVDVはCD46分子を侵入門戸として、牛の細胞に感染する [14]。CD46は、白血球、血小板、内皮細胞、線維芽細胞など牛体内の全身に分布しており、したがっ



図2 6カ月齢の正常牛（右）と無症状のBVDV持続感染牛（左）



図3 普通の乳牛（左）と初産で泌乳中のBVDV持続感染牛（右）

右の牛の稟告は、肺炎と乳房炎であったが、治療に反応せず体格も貧相であった。

免疫担当細胞の機能が抑制されて、感染抵抗性が弱まる。その機序に関しては、さまざまな現象が報告されており [4, 9, 15-17], BVDV感染症による被害の大部分を占めていると考えられる。

重症急性BVDV感染：1990年代初めに北米において確認され、BVDV2定義の端緒となった病状である。甚急性の経過をたどり、罹病率も高く、全年齢層の牛に致死的影响を及ぼす。致死率が10～20%に達した牛群も報告されたが、北米以外での発生はまれである。発熱、肺炎などの症状を呈し、突然死することもある。流産もよく引き起こす。BVDV2感染によってのみ発現する症状ではなく、BVDV1感染によっても発現する可能性はある [18-20]。重症急性BVDV感染症の牛の中には、MDと類似した肉眼解剖所見を呈する症例もある。

出血症候群：急性BVDV感染牛では、出血症候群が生じることがある。血小板減少症、血様下痢、粘膜の斑状出血、血腫、発熱、白血球減少症、などの症状が認められる。かつては、出血症候群はBVDV2感染の特徴的症候群と考えられていたが、NCP株のBVDV感染によって生じる一病状であり、BVDV2感染の特異的な症状ではない [18-20]。出血症候群は、血小板減少症が主因であるが、BVDVによる血小板減少の機序は明らかではない。

持続感染 (PI)：PIは、本感染症の伝播においてもっとも問題となる感染様式である。妊娠牛がNCP株のBVDVに急性感染し、その際に胎齢125日未満の胎子が子宮内感染すると、胎子はそのBVDVに対して免疫寛容となりPI牛として出生してくる。鼻汁、唾液、糞、尿などあらゆる分泌物中に大量のウイルスを排出するが、典型的な臨床症状を示すことは少ない (表)。發育不良 (図2) は高率に認められる症状である。持続感染

しているウイルスに対しては免疫寛容であるが、その他の病原因子には免疫応答する。しかしながらその応答能は低く、二次感染や日和見感染による下痢症や肺炎症状を発症しやすく、それらの症状は治療に対する反応性も悪い。無症状のまま泌乳牛にまで成長することもあり、上記の急性感染症の感染源として重要な役割を果たしている [21, 22] (図3)。PI牛から生まれる子はPI牛であり、無症状のままひそかに牛群内で継代されている例が認められることもある。

PI牛を臨床症状だけで診断することは、不可能である。BVD-MDという病名と下痢ウイルスというウイルス名から、特定症状にのみ基づく検査や診断が実施されてきたことによって、多くのPI牛が確定診断されることなく見過ごされてきた可能性は高い。特に無症状PI牛は、牛群内に長くとどまって影響を及ぼすので問題が大きい。PI牛は、2週間以上の間隔をおいてウイルスが検出されることによって確定診断される。

粘膜病 (MD)：MDはPI牛にのみ発現する致死的な病状である。発症率はきわめて低く、発症年齢は数週齢から数歳齢と幅広い。口腔内の粘膜に潰瘍が形成され、急性MDでは元気消失、食欲廃絶、泥状～水様性下痢、脱水を呈して数日以内に斃死する。潰瘍が形成されてから数カ月間生存することがあり、慢性MDと定義されている。慢性MDは、元気沈衰、食欲減少、熱発、軟便が数カ月間続き、衰弱死する。粘膜病変は、口腔から直腸までの消化管粘膜に形成され、食道粘膜の潰瘍はMD牛のほぼ100%に認められる。

MDは、PI牛に持続感染しているNCPのBVDV遺伝子に変異が生じてCPのBVDVに変化することによって、PI牛体内に抗原性がまったく同じNCP株とCP株のBVDVが存在することとなり発症する。理論的には、

表 BVDV 持続感染牛に認められた症状の発現率 (%)

下痢	26.3	糖尿病	1.3
発育不良	39.5	繁殖障害	5.3
肺炎	20.4	皮膚病	0.7
粘膜病	13.1	骨格異常	4.6
中枢神経異常	6.6	無症状	37.5

2001～2011年までに症状の確認が可能であった152頭のPI牛に認められた症状、複数の症状を併発している例が多いため、総計は100を超えている。

PI牛に持続感染しているBVDVと抗原性が同一のCP株BVDVが重感染しても、MDは発症する。しかしながら牛群内へ、そのCP株BVDVが侵入する経路が明らかにされたことはなく、現実的には重感染する可能性はきわめて低い。MDにおける粘膜病変は不可逆的で、急性感染時に認められる病変のように治癒することはない。

繁殖障害：BVDVに急性感染した牛及びPI牛の精液はウイルスを含み、感染源となりうる [23-25]。急性感染後抗体反応によってウイルス血症が治まった後でも、精液中にウイルスが放出される。BVDVは急性感染後の卵巣からも分離されている。BVDV急性感染後の受精率低下との因果関係は、明らかにはされていない。

BVDVは、経胎盤感染する。BVDV2のほうがBVDV1よりも胎盤を通過しやすいと考えられているが、母牛にも胎子にも病変に大きな違いは認められておらず [26, 27]、遺伝子型の違いによる感染性は不明な点も多い。妊娠時期によって子宮内で受ける影響はさまざまである。初期には胚芽死や胎子死を引き起こすが、胎子の娩出は数日から数カ月後となることもあり、BVDV感染の特定を困難にすることがある。流産は、胎齢に関係なくどの時期でも起こりうる [28]。

妊娠中期での感染では、先天異常が生じる可能性が高い。この時期は、胎子の神経系及び免疫系臓器が形成されるころであり、BVDV感染によって炎症性反応が誘起され、細胞の成長と分裂が障害されたり、細胞が破壊されたりする。BVDVによると考えられる先天異常として報告されているのは、水頭症、小脳形成不全、ミエリン形成減少、小眼球症、白内障、網膜萎縮または形成以上、貧毛、下顎短小、骨格異常、発育遅延、肺低形成などである [28]。

流行状況

BVDV感染症流行の根源は、牛群内でのPI牛の存在である。PI牛の血液中には、赤血球以外の細胞の中及び血清中に大量のウイルスが存在している。PI牛の糞尿、鼻汁、唾液、汗、涙、乳汁、などの分泌物中には大量のウイルスが含まれており、PI牛の周りにいる牛は容易に感染する。この急性感染だけで、牛群内にウイルス

が保持されることはない。PI牛から生まれる子は必ずPI牛であり、PI牛の近くにいる妊娠牛の子宮内の胎子は、PI牛として生まれてくる可能性が高くなる。PI牛が産生されることによって流行が続く、すなわちPI牛が存在することによって、牛群内にウイルスが維持される。このBVDVの牛群内での生き残り戦略は、ウイルス発見当初から今日に至るまで変わっていないように思われる。

ウイルス伝播は、上記分泌物の直接伝達、人的あるいは機械的な間接伝達が考えられる。汚い牛舎では容易に感染が成立する [29]、特定の公共牧野から下りてきた妊娠牛からPI牛が生まれる確率が高い [30] などの報告もあり、環境中に潜伏する可能性も示されている。しかしながら、環境中にしつこく残存していたという直接的な証拠は報告されておらず、やはり本症の流行にはPI牛の存在が重要な役割を担っていると考えられる。

BVDVは世界中に分布しており、流行しているウイルスの遺伝子型に地域的な偏りがあるが、臨床症状に大きな違いはない [9, 11, 31, 32]。最近北米においては、ペットとしてアルパカの人気が急上昇中であり、このアルパカにBVDV感染が広がっており、牛群への影響が心配されている [33, 34]。世界的には野生の鹿からの分離報告が各地からなされており [35-38]、米国獣医師会は野生の鹿あるいは反芻獣がBVDV感染源となる危険性について警鐘を鳴らしている [39]。日本においても、野生の鹿が農業被害を及ぼす事例が報告されており、北海道においては放牧場のすぐ脇を鹿の群れが闊歩している光景を見かけることがある。さらに鹿の家畜化計画も進んでおり、PI鹿を感染源としてPI牛が産生されたとの報告もあり [35]、今後BVDV感染症の流行において何らかの影響を及ぼす可能性が示唆される。

対 策

BVDV感染症ではその病原ウイルスの発見以来、ワクチン開発が活発に進められている。米国においては2005年までにすでに、180種類以上のワクチンが流通していた。牛群によって効くワクチンと効かないワクチンがあることが、経験的に知られている [40]。使用される種類にもよるがワクチンには、BVDV急性感染症による被害を最小限にとどめる効果はあるが、PI牛の発生を抑えるための十分な効果を持つワクチンは開発されていない。すなわち、現在流通しているワクチンではBVDVの子宮内感染を完全に阻止することはできない。BVDV感染症の流行においては、PI牛の存在が重要な役割を担っているため、ワクチンのみによってBVDVを清浄化することはできない [41-43]。現在日本で市販されているBVDVが含まれたワクチンはすべて、呼吸器病対策ワクチンでありPI牛発生阻止を目的にして

いるわけではない。

外国においては、ワクチン接種に頼ることなく、継続的な牛群監視によってPI牛を摘発淘汰し、BVDVの清浄化を成し遂げた国もある。その生産性向上効果から、BVDV清浄化政策を追従する国も増えてきており、EUでは地域ぐるみで連絡を密にして対策に取り組んでいる[44-46]。

BVDV対策として用いられる方法として、乳牛群ではバルク乳検査、育成牛群あるいは肉牛牛群では抽出血清検査がある[47-51]。ワクチン未使用の地域であれば、どちらの方法も定期的に抗体価を測定することによって、BVDV浸潤状況を監視できる。日本においては、ワクチン接種法が地域によってさまざまであり、抗体価の監視による対応は困難である。しかしながらバルク乳を用いて、検出感度の高いPCR法などの遺伝子検出法でウイルス遺伝子を検出することによって、PI牛の摘発が可能である。この方法は、泌乳PI牛しか摘発できないが、毎年1～2回継続して実施し日常診療での病性鑑定によるPI牛の摘発とあわせると、清浄化の効果は高いようである。

おわりに

感染症対策を実施するに当たり、陽性牛が摘発された場合に、その陽性牛をどうするか、淘汰するのであればその損失をどうするのか、共済対象になるのであろうか、などということ時々耳にする。生産者としては、まず考慮すべきことであらう。諸外国の獣医師たちから羨ましがられ、日本が世界に誇る農業共済制度であるが、それに生産者をどっぷりとつからせすぎている体制があるのではないだろうか。病気の正しい概念を、生産者に正しく説明し納得させるのも獣医師の使命であらう。ワクチンがあるからという理由だけで、やみくもにワクチン接種だけを推奨するのは、状況をより複雑にする場合がある。感染源を無くせば、牛群全体がその感染症から守られる。BVDVの場合、牛群の中に感染源となるPI牛が何十頭もいるわけではなく、いたとしてもせいぜい1、2頭である。PI牛が感染源となって、牛群に急性感染を蔓延させ被害を大きくする。感染源となっているわずかなPI牛を淘汰することによって被る損失は、その後の急性感染のない健康な牛群から得られる生産性向上効果によって十分にカバーされるはずである。牛群の大規模化や飼養形態の変化にともない、牛群間での牛の移動も増加しつつある。牛群単位での対策だけでは限界があるので、地域単位、国家単位など大規模な対策が必要な疾病である。

引用文献

[1] Heuer C, Healy A, Zerbini C : Economic effects of

exposure to bovine viral diarrhoea virus on dairy herds in New Zealand, *J Dairy Sci*, 90, 5428-5438 (2007)

- [2] Hessman BE, Fulton RW, Sjeklocha DB, Murphy TA, Ridpath JF, Payton ME : Evaluation of economic effects and the health and performance of the general cattle population after exposure to cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus in a starter feedlot, *Am J Vet Res*, 70, 73-85 (2009)
- [3] Stott AW, Lloyd J, Humphry RW, Gunn GJ : A linear programming approach to estimate the economic impact of bovine viral diarrhoea (BVD) at the whole-farm level in Scotland, *Prev Vet Med*, 59, 51-66 (2003)
- [4] World organization for animal health : Bovine viral diarrhoea, *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals 2011*, Chapter 2.4.8, http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.04.08_BVD.pdf (2011)
- [5] World organization for animal health : OIE listed diseases, <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/oie-listed-diseases-2011>
- [6] Stahl K, Beer M, Schirrmeyer H, Hoffmann B, Belak S, Alenius S : Atypical 'HoBi'-like pestiviruses - Recent findings and implications thereof, *Vet Microbiol*, 142, 90-93 (2010)
- [7] Kirkland PD, Frost MJ, Finlaison DS, King KR, Ridpath JF, Gu X : Identification of a novel virus in pigs-Bungowannah virus : A possible new species of pestivirus, *Virus Res*, 129, 26-34 (2007)
- [8] Liu L, Xia H, Wahlberg N, Belak S, Baule C : Phylogeny, classification and evolutionary insights into pestiviruses, *Virology*, 385, 351-357 (2009)
- [9] Ridpath JF : Bovine viral diarrhoea virus : Global status, *Vet Clin North Am Food Anim Prac*, 26, 105-121 (2010)
- [10] Becher P, Orlich M, Kosmidou A, Konig M, Baroth M, Thiel H-J : Genetic diversity of pestiviruses; identification of novel group and implications for classification, *Virology*, 262, 64-71 (1999)
- [11] Vilcek S, Paton DJ, Durkovic B, Strojny L, Ibata G, Moussa A, Loitsch A, Rossmann W, Vega S, Scicluna MT, Palfi V : Bovine viral diarrhoea virus genotype 1 can be separated into at least eleven genetic groups, *Arch Virol*, 146, 99-115 (2001)
- [12] Tajima M, Frey H-R, Yamato O, Maede Y, Moennig V, Scholz H, Greiser-Wilke I : Prevalence of genotypes 1 and 2 of bovine viral diarrhoea virus in Lower Saxony, Germany, *Virus Res*, 76, 31-42 (2001)
- [13] Nagai M, Hayashi M, Sugita S, Sakoda Y, Mori M, Murakami T, Ozawa T, Yamada N, Akashi H : Phylogenetic analysis of bovine viral diarrhoea viruses using five different genetic regions, *Virus Res*, 99, 103-113 (2004)
- [14] Krey T, Himmelreich A, Heimann M, Menge C, Thiel H-J, Maurer K, Rumenapf T : Function of bovine CD46 as a cellular receptor for bovine viral diarrhoea virus is determined by complement control protein 1,

- J Virol, 80, 3912-3922 (2006)
- [15] Brackenbury LS, Carr BV, Charleston B : Aspects of the innate and adaptive immune responses to acute infections with BVDV, *Vet Microbiol*, 96, 337-344 (2003)
- [16] Peterhans E, Jungi TW, Schweizer M : BVDV and innate immunity, *Biologicals*, 31, 107-112 (2003)
- [17] Chase CCL, Elmowalid G, Yousif AAA : The immune response to bovine viral diarrhoea virus : a constantly changing picture, *Vet Clin Food Animal Pract*, 20, 95-114 (2004)
- [18] Bolin SR, Grooms DL : Origination and consequences of bovine viral diarrhoea virus diversity, *Vet Clin Food Animal Pract*, 20, 51-68 (2004)
- [19] Tajima M, Dubovi EJ : Genetic and clinical analyses of bovine viral diarrhoea virus isolates from dairy operations in the United States of America, *J Vet Diagn Invest*, 17, 10-15 (2005)
- [20] Bachofen C, Braun U, Hilbe M, Ehrensperger F, Stalder H, Peterhans E : Clinical appearance and pathology of cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus of different genetic subgroups, *Vet Microbiol*, 141, 258-267 (2010)
- [21] Campbell JR : Effect of bovine viral diarrhoea virus in the feedlot, *Vet Clin Food Animal Pract*, 20, 39-50 (2004)
- [22] Kozasa T, Tajima M, Yasutomi I, Sano K, Ohashi K, Onuma M : Relationship of bovine viral diarrhoea virus persistent infection to incidence of diseases on dairy farms based on bulk tank milk test by RT-PCR, *Vet Microbiol*, 106, 41-47 (2005)
- [23] Givens MD, Waldrop JG : Bovine viral diarrhoea virus in embryo and semen production systems, *Vet Clin Food Animal Pract*, 20, 21-38 (2004)
- [24] Rikula U, Nuotio L, Laamanen UI, Sihvonen L : Transmission of bovine viral diarrhoea virus through the semen of acutely infected bulls under field conditions, *Vet Rec*, 162, 79-82 (2008)
- [25] Givens MD, Riddell KP, Edmondson MA, Walz PH, Gard JA, Zhang Y, Galik PK, Brodersen BW, Carson RL, Stringfellow DA : Epidemiology of prolonged testicular infections with bovine viral diarrhoea virus, *Vet Microbiol*, 139, 42-51 (2009)
- [26] Bielefeldt-Ohmann H, Tolnay AE, Reisenhauer CE, Hausen TR, Smirnova N, vanCampen H : Transplacental infection with non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus types 1b and 2 : viral spread and molecular neuropathology, *J Comp Path*, 138, 72-85 (2008)
- [27] Hansen TR, Smirnova NP, vanCampen H, Shoemaker ML, Ptitsyn AA, Bielefeldt-Ohmann H : Maternal and fetal response to fetal persistent infection with bovine viral diarrhoea virus, *Am J Reprod Immunol*, 64, 295-306 (2010)
- [28] Grooms DL : Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhoea virus, *Vet Clin Food Animal Pract*, 20, 5-19 (2004)
- [29] Niskanen R, Lindberg A : Transmission of bovine viral diarrhoea virus by unhygienic vaccination procedures, ambient air, and from contaminated pens, *Vet J*, 165, 125-130 (2003)
- [30] Siegwart N, Hilbe M, Hassig M, Braun U : Increased risk of BVDV infection of calves from pregnant dams on communal Alpine pastures in Switzerland, *Vet J*, 172, 386-388 (2006)
- [31] Tajima M : The prevalent genotypes of bovine viral diarrhoea virus in Japan, Germany and the United States of America, *Jpn J Vet Res*, 54, 129-134 (2006)
- [32] Bachofen C, Braun U, Hilbe M, Ehrensperger F, Stalder H, Peterhans E : Clinical appearance and pathology of cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus of different genetic subgroups, *Vet Microbiol*, 141, 258-267 (2010)
- [33] Kim SG, Anderson RR, Yu JZ, Zylich NC, Kinde H, Carman S, Bedenice D, Dubovi EJ : Genotyping and phylogenetic analysis of bovine viral diarrhoea virus isolates from BVDV infected alpaca in North America, *Vet Microbiol*, 136, 209-216 (2009)
- [34] Topliff CL, Smith DR, Clowser SL, Steffen DJ, Henningson JN, Brodersen BW, Bedenice D, Callan RJ, Reggiardo C, Kurth KL, Kelling CL : Prevalence of bovine viral diarrhoea virus infections in alpacas in the United States, *J Am Vet Med Assoc*, 234, 519-529 (2009)
- [35] Uttenthal A, Hoyer MJ, Grendahl C, Houe H, van-Maanen C, Rasmussen, TB, Larsen LE : Vertical transmission of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) in mousedeer (*Tragulus javanicus*) and spread to domestic cattle, *Arch Virol*, 151, 2377-2387 (2006)
- [36] Koppel C, Knopf L, Thur B, Vogt HR, Meli ML, Lutz H, Stark KDC : Bovine virus diarrhoea and the vector-borne diseases Anaplasmosis and Bluetongue : a sero-surveillance in free-ranging red deer (*Cervus elaphus*) in selected areas of Switzerland, *Eur J Wildl Res*, 53, 226-230 (2007)
- [37] Pogranichniy RM, Raizman E, Thacker HL, Stevenson GW : Prevalence and characterization of bovine viral diarrhoea virus in the white-tailed deer population in Indiana, *J Vet Diagn Invest*, 20, 71-74 (2008)
- [38] Gao Y, wang S Du R, Wang Q, Sun C, Wang N, Zhang P, Zhang L : Isolation and identification of a bovine viral diarrhoea virus from sika deer in China, *Virol J*, 8, 83-88 (2011)
- [39] Cima G : Wildlife a concern in BVDV control, *J Am Vet Med Assoc*, 234, 864-865 (2009)
- [40] Kalaycioglu AT : Bovineviral diarrhoea (BVDV) diversity and vaccination. A review, *Vet Q* 29, 60-67 (2007)
- [41] Smith DR, Grotelueschen DM : Biosecurity and biocontainment of bovine viral diarrhoea virus, *Vet Clin Food Animal Pract*, 20, 131-149 (2004)
- [42] Brock KV : Strategies for the control and prevention of bovine viral diarrhoea virus, *Vet Clin Food Animal Pract*, 20, 171-180 (2004)
- [43] Lindberg A, Houe H : Characteristics in the epidemiology of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) of relevance to control, *Prev Vet Med*, 72, 55-73 (2005)
- [44] Greiser-Wilke I, Grummer B, Moennig V : Bovine

- viral diarrhoea eradication and control programmes, *Biologicals*, 31, 113-118 (2003)
- [45] Sandvik T : Progress of control and prevention programs for bovine viral diarrhoea virus in Europe, *Vet Clin Food Animal Pract*, 20, 151-169 (2004)
- [46] Houe H, Lindberg A, Moennig V : Test strategies in bovine viral diarrhoea virus control and eradication campaigns in Europe, *J Vet Diag Invest*, 18, 427-436 (2006)
- [47] Radwan G, Brock KV, Hogan JS, Smith KL : Development of a PCR amplification assay as a screening test using bulk milk samples for identifying dairy herds infected with bovine viral diarrhoea virus, *Vet Microbiol*, 44, 77-92 (1995)
- [48] Drew TW, Yapp F, Paton D : The detection of bovine viral diarrhoea virus in bulk milk samples by the use of a single-tube RT-PCR, *Vet Microbiol*, 64, 145-154 (1999)
- [49] Kim SG, Dubovi EJ : A novel simple one-step single-tube RT-duplex PCR method with an internal control for detection of bovine viral diarrhoea virus in bulk milk, blood, and follicular fluid samples, *Biologicals* 31, 103-106 (2003)
- [50] Kennedy JA : Diagnostic efficacy of a reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay to screen cattle for persistent bovine viral diarrhoea virus infection, *J Am Vet Med Assoc*, 229, 1472-1474 (2006)
- [51] Smith RL, Sanderson MW, Walz PH, Givens MD : Sensitivity of polymerase chain reaction of bovine viral diarrhoea virus in pooled serum samples and use of pooled polymerase chain reaction to determine prevalence of bovine viral diarrhoea virus in auction market cattle, *J Vet Diag Invest*, 20, 75-78 (2008)