

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

3 牛 ア デ ノ ウ イ ル ス 感 染 症 ワ ク チ ン

齋藤明人[†] (農林水産省動物医薬品検査所)

1 は じ め に

牛アデノウイルス感染症は、発熱、呼吸器及び消化器症状を主徴とする急性熱性伝染病である。牛以外にも、めん羊、馬、豚など、それぞれの動物由来のアデノウイルスによる感染症がある。牛アデノウイルスは、血清型1, 2, 3, 9, 10型は、アデノウイルス科マストアデノウイルス属に、また、4~8型は、アデノウイルス科アタデノウイルス属にそれぞれ属する [1]。

日本を始め世界的に牛アデノウイルス感染症が発生しており、日本で分離された牛アデノウイルス7型 (袋井株) は、高熱や激しい下痢を起こす。アメリカ合衆国では、牛アデノウイルスは、子牛の多発性関節炎や虚弱症候群の主因と考えられている。

感染は、水平感染と考えられており、不顕性感染が多く、宿主の健康状態により、単独または他の微生物とともに病原性を示す。発症動物の症状は、発熱、咳、食欲減退、角結膜炎、鼻炎、気管支炎、肺炎、呼吸困難、削瘦、軽度から重度の腸炎 (カタル性) などである [1]。

2 ワクチンの概要

(1) ワクチンの開発の経緯

牛アデノウイルス感染症は、日本を始め世界的に発生が認められており、特に牛アデノウイルス7型は激しい病原性を示すことから、1972年から、農林水産省農林水産技術会議特別研究の「育成牛に多発する呼吸器および消化器系伝染性疾病の防除に関する研究」によってワクチンの開発が進められ、1989年に弱毒牛アデノウイルス (7型) を用いた牛アデノウイルス感染症生ワクチンが承認された。その後、複数の疾病予防やワクチン接種の省力化の観点から各種混合ワクチンが開発されており、現在では表に示すワクチンが承認され、市販されている。

(2) ワクチン株

牛アデノウイルス感染症ワクチンは、生ワクチンのみが使用されている。このワクチン株は、病牛から分離されたウイルスを培養細胞で継代し、クローニングを行い、さらに継代し、クローニングしたものである。表に

表 我が国で承認されている牛アデノウイルス感染症生ワクチン

一般的名称	商品名 ^(注)	製造販売業者名	製造用株	用法・用量
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・牛アデノウイルス感染症混合生ワクチン	“京都微研”牛5種混合生ワクチン	微生物化学研究所	TS-GT株	2 ml, 筋肉内
	ボビエヌテクト5	日生研	TS-GT株	2 ml, 筋肉内
牛伝染性鼻気管炎・牛ウイルス性下痢—粘膜病2価・牛パラインフルエンザ・牛RSウイルス感染症・牛アデノウイルス感染症混合ワクチン	“京都微研”キャトルウイン-6	微生物化学研究所	TS-GT株	2 ml, 筋肉内 追加免疫用として使用する場合には、半年から1年ごとに2 mlを筋肉内注射

注：既承認の牛アデノウイルス感染症生ワクチンのうち、過去5年以内に検定実績の無いものは、除外した。

[†] 連絡責任者：齋藤明人 (農林水産省動物医薬品検査所)

〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1 E-mail : saitoh@nval.maff.go.jp

示すように、2社ともTS-GT株が使用されている。

この生ワクチン株の一般的な性状は、「牛に接種しても病原性を示さない。牛精巢継代細胞又はやぎ精巢初代細胞にCPEを伴って増殖する。30℃における牛精巢継代細胞又はやぎ精巢初代細胞での増殖性は、強毒ウイルスより100倍以上高い。」とされている [2]。

(3) ワクチンの種類

牛アデノウイルス感染症に対する生ワクチンは、単味剤、4及び5種混合並びに生と不活化（他の成分）の6種混合ワクチンが承認され、現在、5種混合及び6種混合ワクチンが使用されている。

(4) ワクチンの形態

生ワクチンとして、以下3種類の形態がある。

- ①単味ワクチン：弱毒牛アデノウイルスを細胞培養で増殖させて得たウイルス液を凍結乾燥したワクチン
- ②混合生ワクチン：弱毒牛アデノウイルスや弱毒牛伝染性鼻気管炎ウイルスなどを細胞培養で増殖させて得たウイルス液を混合し、凍結乾燥したワクチン
- ③混合ワクチン：弱毒牛アデノウイルスや弱毒牛伝染性鼻気管炎ウイルスなどを細胞培養で増殖させて得たウイルス液を混合し、凍結乾燥したもの（乾燥ワクチン）と不活化した牛ウイルス性下痢—粘膜病ウイルスを混合したもの（液状ワクチン）を組み合わせたワクチン

(5) ワクチンの保存

冷蔵保存する。いずれのワクチンも、直射日光及び冷凍は品質に影響することから、避けなければならない。

3 製造及び使用方法

(1) 製 法

ワクチン株は、培養細胞で増殖培養され、そのウイル

ス液を凍結乾燥し製造される。

製造販売業者において、特性試験、真空度試験、含湿度試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、迷入ウイルス否定試験、ウイルス含有量試験、異常毒性否定試験、安全試験及び力価試験などを実施し、規格に適合することを検査している [2]。

(2) 使用方法

用法・用量を表にまとめた。ワクチン投与量は、単味ワクチンは1ml、混合ワクチンは2mlとなっており、投与経路は、単味ワクチンは皮下又は筋肉内、混合ワクチンは、いずれも筋肉内である。生と不活化の混合ワクチンは、追加免疫の用法が記載されている。また、妊娠牛や交配後間がない牛などには投与してはならない、との使用条件が付いているワクチンもあることから、使用説明書をよく読み、用法・用量を確認して使用すること。

4 使用上の注意

牛アデノウイルス感染症ワクチンを使用する際には、ワクチンに添付された使用説明書の使用上の注意をよく読み、遵守することが必要である。

5 おわりに

牛アデノウイルス感染症は、的確な治療法がなく、対症療法のみであることから、ワクチンを適切に使用し、本病を予防することが大事である。

参 考 文 献

- [1] 動物の感染症、小沼 操他編、第二版、近代出版、113 (2009)
- [2] 農林水産省 動物用生物学的製剤基準（動物医薬品検査所ホームページ：<http://www.maff.go.jp/nval/kijyun/index.html>）

4 牛ロタウイルス感染症ワクチン（3価不活化ワクチン）及び牛コロナウイルス感染症ワクチン（不活化・混合不活化ワクチン）

石丸雅敏[†]（農林水産省動物医薬品検査所）

1 はじめに

牛ロタウイルス感染症及び牛コロナウイルス感染症はともに牛における下痢を主徴とする急性疾病である。そのため、これら下痢を主徴とする感染症の予防のため単味剤又は混合ワクチンが承認・販売されていることから、本稿では、両感染症（単味・混合不活化ワクチン）について概説する。

(1) 牛ロタウイルス感染症

病原体となるロタウイルスは、由来動物種ごとに牛ロタウイルス、豚ロタウイルスなどに区分されるが、時に種間伝播や、由来動物種が異なったウイルス間での遺伝子再集合を起こす。抗原性の違いによりA～G群の7群に大別される。このうちのA群ロタウイルスが、最も検出頻度が高く、多くのほ乳類と鳥類から検出されている。ウイルスの伝播は糞便を介した経口感染である。

牛A群ロタウイルスによる下痢は、一般に子牛に限られ、特に1～2週齢の新生子牛に多発し、新生子牛の30～50%に本ウイルスが関与している。発症初期の糞便中には大量のウイルスが含まれ、ウイルスの抵抗性が強いので感染は容易に、かつ、急速に拡大する。また、牛コロナウイルス、クリプトスポリジウム、大腸菌などの混合感染も多く、症状を悪化させている [1]。

(2) 牛コロナウイルス感染症

病原体である牛コロナウイルスは、血清型は単一である。本病による子牛の下痢は、1～3週齢の新生子牛に多発し、死亡率は寒冷ストレス、他の病原微生物の混合感染、初乳の摂取不足などにより上昇する。牛ロタウイルス、クリプトスポリジウム、大腸菌などとの混合感染も多い。

成牛の冬季下痢 winter dysentery と呼ばれる伝染性下痢は本ウイルスが原因であり、冬季に多発する。伝播は、経口・経鼻感染による。

症状は、子牛では、20～48時間の潜伏期の後、元気消失、黄色又は灰白色の水様性下痢がみられ、下痢が続くと脱水、代謝性アシドーシスなどにより衰弱・死亡する。成牛では、3～7日間の潜伏期の後、暗緑色又は黒色の水様性下痢がみられ、発症牛の5～10%は糞便中

に血液が混じる。本病は牛群内で急速に蔓延し、乳牛では泌乳量の急激な減少が認められる [2]。

2 ワクチンの概要

(1) ワクチン開発の経緯

我が国における牛の下痢症の発生を受け、分離・同定したウイルスを用いて牛A群ロタウイルス感染症及び牛コロナウイルス感染症のワクチン開発が進められた。その結果、妊娠牛に接種し、初乳を介して子牛に免疫を賦与する用法のワクチンとして牛ロタウイルスを3株、牛コロナウイルス感染細胞の可溶性抗原及び大腸菌から精製したK99線毛抗原をそれぞれ不活化したものにアルミニウムゲルアジュバントを添加した不活化ワクチン（混合不活化ワクチン）が2005年に承認された。その後、2007年にはこの混合不活化ワクチンの成分のひとつである牛コロナウイルスの不活化可溶性抗原に油性アジュバントを添加した牛コロナウイルス感染症の単味剤（牛コロナウイルス感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチン）が、2010年には牛コロナウイルスを培養細胞で増殖させて得た培養上清を不活化し、アルミニウムゲルアジュバントを添加した単味剤（牛コロナウイルス感染症（アジュバント加）不活化ワクチン）が承認された。各製剤とも1品目ずつとなっている。詳細については表を参照されたい。

(2) ワクチン株

牛ロタウイルス製造用株は、牛の下痢便から分離されたウイルスを株化細胞で継代した血清タイプの異なるGunma8701株、Hyogo9301株及びShimane9501株の3株で、表に示すとおりである。

牛コロナウイルス製造用株は、牛の下痢便から分離されたウイルスを株化細胞で継代したNo. 66/H株及びNo. 66/HL株である。

(3) ワクチンの種類

牛ロタウイルス感染症及び牛コロナウイルス感染症のワクチンは、すべて不活化で、アジュバントを添加したワクチンある。

[†] 連絡責任者：石丸雅敏（農林水産省動物医薬品検査所検査第一部）

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

表 我が国で承認されている牛ロタウイルス感染症及び牛コロナウイルス感染症ワクチン一覧

一般的名称	商品名	製造販売業者名	製造用株 ^(注)	用法・用量
牛ロタウイルス感染症 3価・牛コロナウイルス 感染症・牛大腸菌性 下痢症（K99精製線毛 抗原）混合（アジュバン ト加）不活化ワクチン	“京都微研”牛下 痢5種混合不活化 ワクチン	微生物化学研究所	Gunma 8701株（ロタ） Hyogo 9301株（ロタ） Shimane 9501株（ロタ） No. 66/H株感染HAL細胞 可溶化抗原（コロナ） 大腸菌 T-2 株K99線毛精 製線毛抗原	妊娠牛の筋肉内に1 ml ずつ 1カ月間隔で2回注射。第1 回目は分娩予定日前約1.5カ 月に、第2回目は分娩予定日 前約0.5カ月に注射を行う。 ただし、前年に本剤の注射を 受けた牛は分娩予定日前0.5 カ月に1回注射を行う。
牛コロナウイルス感染 症（油性アジュバント 加）不活化ワクチン	“京都微研”牛コ ロナワクチン	微生物化学研究所	No. 66/H株感染HAL細胞 可溶化抗原	牛の筋肉内に1 ml ずつ3週 間隔で2回注射。ただし、前 年に本剤の注射を受けた牛は 1 ml を1回注射する。
牛コロナウイルス感染 症（アジュバント加） 不活化ワクチン	“京都微研”キャ トルウィンBC	微生物化学研究所	No. 66/HL株	牛の筋肉内に1 ml ずつ約1 カ月間隔で2回注射。

注：製造用株等の欄の（ロタ）はロタウイルス、（コロナ）はコロナウイルスである。

(4) ワクチンの形態

液状の形態となっている。

(5) ワクチンの保存

冷蔵保存する。直射日光、加温、凍結は品質に影響を
与えるので避けなければならない。

3 製法及び使用方法

(1) 製 法

混合不活化ワクチンは、牛ロタウイルス3株をそれぞれ
MA-104細胞に接種し、培養、増殖させてウイルス
液、牛コロナウイルスNo. 66/H株をHAL細胞で増殖
させ、その感染細胞を可溶化した抗原、大腸菌T-2株か
ら精製したK99線毛抗原をそれぞれホルマリンで不活
化し、アルミニウムアジュバントを添加したものである。
単味の牛コロナウイルス感染症（油性アジュバント
加）不活化ワクチンは、上述の牛コロナウイルスの成分
にオイルアジュバントを添加したものである。また、牛
コロナウイルス感染症（アジュバント加）不活化ワクチ
ンは、No. 66/H株をHmLu-1細胞で継代した製造用株
（No. 66/HL株）をHmLu-1細胞で増殖させ、濃縮後、
ホルマリンで不活化し、アルミニウムゲルアジュバント
を添加したものである。各混合又は単味ワクチンは、製
造業者において、特性試験、pH測定試験、無菌試験、
ホルマリン定量試験、アルミニウム定量試験（アルミニ
ウムアジュバントワクチンのみ）、ウイルス含有量試験、
不活化試験、異常毒性否定試験または毒性限度確認試験
及び力価試験などを実施し、規格に適合することが検査
されている [3]。

(2) 使用方法

使用方法は、表の用法及び用量のとおりである。いず

れもアジュバントを含むワクチンであるためよく振り混
ぜて均一な状態として使用する必要がある。

4 使用上の注意

ワクチンを使用する際には、添付の使用説明書の使用
上の注意をよく読むことが必要である。主な注意事項と
しては、次のとおりである。出荷制限期間として混合不
活化ワクチンは「6カ月間」、牛コロナウイルス感染症に
対する単味の油性アジュバント添加ワクチンは「180日
間」、アルミニウムゲルアジュバント添加ワクチンは
「28日間」が設定されている。ワクチンに共通する誤注
射の場合の注意として「人への誤注射の場合には、患部
の消毒など適切な処置をとり、必要があればワクチン添
付の使用説明書を持参し、受傷について医師の診察を受
けること。」

5 おわりに

牛ロタウイルス感染症及び牛コロナウイルス感染症ワ
クチンは、製剤数は少ないが、一般的なワクチンとは異
なる免疫方法として母子免疫によるもの、また、アジュ
バントも2種あることなどから農場の実態に即し選択可
能なワクチンとなっている。

参 考 文 献

- [1] 動物の感染症, 小沼 操他編, 第二版, 114, 近代出版,
東京 (2002)
- [2] 動物の感染症, 小沼 操他編, 第二版, 117, 近代出版,
東京 (2002)
- [3] 農林水産省 動物用生物学的製剤基準 (動物医薬品検査
所ホームページ: [http://www.maff.go.jp/nval/kijun/
index.html](http://www.maff.go.jp/nval/kijun/index.html))