

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

5 牛 サ ル モ ネ ラ 症 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

(1) 牛サルモネラ症の概要

家畜のサルモネラ症の原因は、*Salmonella enterica* subsp. *enterica* である。本菌には多数の血清型が存在し、これまでに2,500以上の血清型があることが知られている。

家畜伝染病予防法（昭和26年法律第166号）第4条第1項の届出伝染病として、家畜伝染病予防法施行規則（昭和26年農林省令第35号）第2条においては、サルモネラ・ダブリン (*Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Dublin), 同エンテリティディス (同 Enteritidis), 同ティフィムリウム (同 Typhimurium) 及び同コレラエスイス (同 Choleraesuis) による牛, 水牛, しか, 豚, いのしし, 鶏, あひる, 七面鳥及びうずらの伝染性疾病が「サルモネラ症」と規定されている。このうち本病の発症牛から分離される血清型は主にティフィムリウムとダブリンである。近年, 分離される血清型は, 多様化してきている。

(2) 牛サルモネラ症の国内発生動向

1998年4月に届出伝染病に指定されてからの牛サルモネラ症の発生戸数及び発生頭数は, 表1のとおりである [1]。2007年まで, 毎年同程度の発生戸数・発生頭数であったが, 2008年には, 52戸・160頭と急激な減

少に転じた。しかし, 2009年には, 78戸・285頭と再び増加傾向を示している。

(3) 牛サルモネラ症の病態の特徴

牛サルモネラ症は1カ月齢未満の子牛に多発し, 元気・食欲不振, 40℃以上の発熱, 悪臭のある下痢 (症例により水様便, 泥状便, 粘血便等様々な様相を示す。)などの症状を示し, 急性例では敗血症で数日以内に死亡する。近年の牛の飼養形態の変化等に伴い, 最近では成牛 (乳用牛) の発生が増加する傾向が見られる。成牛における主な症状は, 元気・食欲不振, 発熱, 下痢, 乳量低下等であり, 妊娠牛がサルモネラ・ダブリンに感染した場合, 早・流産を引き起こす場合もあることが知られている。

2 ワクチンの概要

(1) ワクチン開発の経緯

我が国における牛サルモネラ症は, 1970年代まではサルモネラ・ティフィムリウムの感染によるものがほとんどであった。しかし, 欧米で大きな被害を及ぼしていたサルモネラ・ダブリンが1976年に大分県で初めて報告され, その後我が国に定着し, 1980年代前半から1990年代中頃までは, サルモネラ・ティフィムリウムとサルモネラ・ダブリンが我が国の牛サルモネラ症の原

表1 牛サルモネラ症の発生状況 (1998~2009年)

年	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
発生戸数	108	89	79	94	87	109	93	111	127	109	52	78
発生頭数	384	304	305	562	422	380	530	539	494	483	160	285

注：1998年のみ4~12月の集計。そのほかの年は, 1~12月の集計。

[†] 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2 牛サルモネラ症ワクチンの概要

一般的名称	商品名	製造販売業者名	製造用株	用法・用量
牛サルモネラ症（サルモネラ・ダブリン・サルモネラ・ティフィムリウム）（アジュバント加）不活化ワクチン	牛サルモネラ2価ワクチン「北研」	北里研究所	サルモネラ・ティフィムリウム 81株 サルモネラ・ダブリン 17636株	1回2mlずつを2～3週間隔で2回皮下に注射する。 以後、約1年ごとに2mlを1回皮下に注射する。

因の大半を占めていた [2]。

米国のコロラド・シーラム (Colorado Serum) 社は、サルモネラ・ティフィムリウムとサルモネラ・ダブリンの混合2価不活化ワクチンを製造し、1982年から米国を中心に販売しており、我が国における牛サルモネラ症の主要な発生血清型と一致していたこともあって、1995年度から5年間にわたる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「輸入ワクチン等有効活用事業」の一環として当該ワクチンの導入が試みられ、1996年度に国内開発試験が行われた。

その後、本ワクチンは1999年7月に輸入承認され、現在までに13ロットが上市されている。

(2) ワクチンの概要

現在、本邦において承認されている牛サルモネラ症を予防するためのワクチンは、前項で紹介したサルモネラ(2価)不活化ワクチンが1製剤あるのみである。本剤の概要を表2に示す。

3 製法及び使用方法

(1) 製法

本ワクチンは、製造用株であるサルモネラ・ティフィムリウム81株及びサルモネラ・ダブリン17,636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不活化し、リン酸緩衝食塩液で濃度調整し、アジュバントの水酸化アルミニウムゲル及び保存剤を加えてそれぞれの原液として、それらを混合したものである。

(2) 使用方法

表2の用法・用量のとおり、1回2mlずつを2～3週間間隔で2回牛の皮下に注射する。飼育日数の長い牛では、約1年ごとに2mlを1回皮下に追加注射する。

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。

また、グラム陰性菌ワクチンであるため、ある程度のエンドトキシンを含有しており、過敏な体質のものでは、まれにショック反応を起こすことがある。そのため、注射後30分くらいまでは、注意深く観察する必要がある。

その他、ほか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

いったんサルモネラに汚染された農場の清浄化には多くの困難を伴う。特にサルモネラについては、近年、多剤耐性化が進行しており、抗菌剤による治療がうまくいかない場合も多い。そのため、牛サルモネラ症を効果的に防疫するためには、予防的措置に重点を置いて行う必要がある。飼養衛生管理基準等を遵守して、常日頃から飼養環境の清浄化に努めるとともに、ワクチンの接種も有力な選択肢の一つであると考えられる。

参考文献

- [1] 農林水産省畜産局衛生課，農林水産省生産局畜産部衛生課，農林水産省消費・安全局衛生管理課，農林水産省消費・安全局畜産安全管理課・動物衛生課，届出伝染病発生月報，家畜衛生週報（平成10年～平成22年）
- [2] 橋本和典：牛のサルモネラ症と新しい血清診断法及びワクチン開発の動向，動生協会会報，27(3)，1～12(1994)

6 ヒストフィルス・ソムニ（ヘモフィルス・ソムナス） 感染症ワクチン

臼井 優[†]（農林水産省動物医薬品検査所）

1 はじめに

ヒストフィルス・ソムニ (*Histophilus somni*) (旧名：ヘモフィルス・ソムナス) は、グラム陰性、非運動性の多形性桿菌であり [1]、牛の伝染性血栓性髄膜炎の原因菌である。伝染性血栓性髄膜炎を発症すると神経症状を示し、致死率はほぼ100%である。また、本菌はパスツレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*) やマンヘミア・ヘモリチカ (*Mannheimia haemolytica*) 等とともに牛呼吸器病候群の主要な原因菌であることも報告されている [1, 2]。

現在、*H. somni*による牛の伝染性血栓性髄膜炎の予防を効能・効果とするワクチンとして単味の不活化ワクチンが、*H. somni*感染症（呼吸器病も含む。）の予防を効能・効果とするワクチンとして混合不活化ワクチンが国内で使用されている。

2 ワクチンの概要

(1) ワクチンの開発の経緯

肥育牛において *H. somni*による伝染性血栓性髄膜炎の発症が全国各地で見られた。本疾病は発病してからの経過が早く致死率がほぼ100%であり治療処置による対応が困難であることから、その予防のために単味の不活化ワクチンが開発され、1989年に承認された。

その後、*H. somni*は、牛呼吸器病候群の原因菌の一つであることが分かった。牛呼吸器病候群は牛の生産性の大きな阻害要因となる。また、原因菌である *H. somni*, *P. multocida* 及び *M. haemolytica* は牛の常在

菌であり、ストレスの軽減以外に有効な予防手段が確立できていなかった。そこで *H. somni*以外の原因菌である *P. multocida* 及び *M. haemolytica* による感染症に対する効能・効果も有する混合不活化ワクチンが開発され、2007年に承認された。

(2) ワクチン株

ワクチン株として使用されている *H. somni* はいずれも野外分離株である。

(3) ワクチンの種類

単味製剤及び3種混合ワクチンが承認されており、いずれも不活化ワクチンである。現在、市販されているこれらのワクチンの概要を表1に示す。

(4) ワクチンの形態

液状の形態となっている。

3 製法及び使用方法

(1) 製法

ワクチン株を培養後、ホルマリンにより不活化し、アルミニウムゲルアジュバントを加えて最終バルクを調整し、これを小分け分注して最終製品とする。

(2) 使用方法

表1の用法・用量のとおり、牛の筋肉内に2ml接種し、3～4週間後に再度接種する。

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。

表1 ヒストフィルス・ソムニ（ヘモフィルス・ソムナス）感染症ワクチンの概要

一般的名称	商品名	製造販売業者名	製造用株	用法・用量
牛ヒストフィルス・ソムニ（ヘモフィルス・ソムナス）感染症（アジュバント加）不活化ワクチン	“京都微研”牛ヘモフィルスワクチン-C	微生物化学研究所	M-1Br株	牛の臀部筋肉内に、2 mlずつ3～4週間隔で2回注射する。
	牛ヒストフィルス・ソムニワクチン“化血”	化学及血清療法研究所	k-82-5株	牛の臀部筋肉内に、2 mlずつ3～4週間隔で2回注射する。
ヒストフィルス・ソムニ（ヘモフィルス・ソムナス）感染症・パスツレラ・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	M-1Br株	牛の筋肉内に、1回2 mlを1カ月間隔で2回注射する。

[†] 連絡責任者：臼井 優（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: usuima@nval.maff.go.jp

本ワクチンは、グラム陰性菌由来のエンドトキシンが含まれるため、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。特に混合不活化ワクチンについては、生後2カ月齢未満の若齢牛で副反応の発現が多い。そのため接種時は、畜主に対して副反応が発現しやすい旨を十分に説明し、投与後は注意深く観察することが重要である。また、副反応が見られたときは速やかに適切な処置を行わなければならない。

5 おわりに

H. somni 感染症に対する予防として不活化ワクチンは有効である。しかし、副反応には十分注意した上で使用することが重要である。

引用文献

- [1] 動物の感染症：小沼 操他編，第二版，138-140，近代出版，東京（2002）
- [2] 中家一郎他：廃用子牛病巣からの分離細菌，日獣会誌，51，136-140（1994）

7 クロストリジウム・ソルデリー感染症及びクロストリジウム・パーフリンゲンス感染症に対する混合トキシイド

臼井 優[†]（農林水産省動物医薬品検査所）

1 はじめに

クロストリジウム・ソルデリー (*Clostridium sordellii*) 及びクロストリジウム・パーフリンゲンス (*C. perfringens*) はグラム陽性菌である [1]。 *C. sordellii* 及び *C. perfringens* はクロストリジウム・セプチカム (*C. septicum*)，クロストリジウム・ノビイ (*C. novyi*) とともに牛の悪性水腫の原因菌として知られている。なお，*C. perfringens* A型菌は，牛の壊死性腸炎の原因菌でもある。また，悪性水腫とは別のクロストリジウム感染症としてクロストリジウム・ショウベイ (*C. chauvoei*) が原因となる気腫疽がある。これらの原因菌は土壤中や動物の腸内に存在し，皮膚や粘膜損傷部から感染する [1]。

現在，*C. sordellii* 及び *C. perfringens* 感染症の予防を効能・効果として有するワクチンとして，牛クロストリジウム5種混合（アジュバント加）不活化トキシイドが使用されている。

2 ワクチンの概要

(1) ワクチンの開発の経緯

我が国では，気腫疽に対する不活化ワクチンが1956年に承認された。その後，気腫疽及び悪性水腫を予防するために，*C. chauvoei*，*C. septicum* 及び *C. novyi* の培養菌液を不活化したものにアルミニウムゲルを加えた3種混合不活化ワクチンが1986年に初めて承認された。さらに，これら3種の菌の防御効果は，菌体と培養上清の両者に存在することが明らかとなり，培養菌液の遠心上清を濃縮及び精製した牛クロストリジウム感染症3種混合（アジュバント加）トキシイドの開発が行われ，

1991年に承認された [2]。

このトキシイド製剤がクロストリジウム感染症に予防効果をあげていたが，*C. sordellii* 及び *C. perfringens* の発生が認められるようになった。そのため，上記3種のトキシイドに *C. sordellii* 及び *C. perfringens* のトキシイドを加えた5種混合トキシイドが開発され，2002年に承認された。

(2) ワクチン株

C. sordellii 3703T株及び *C. perfringens* PB6KT株がワクチン株として使用されている。

(3) ワクチンの種類

C. sordellii 及び *C. perfringens* を有効成分として含むワクチンとして5種混合（アジュバント加）不活化トキシイドが承認されている。その概要を表1に示す。

3 製法及び使用方法

(1) 製法

それぞれのワクチン株の培養上清をホルマリンにより無毒化し，リン酸アルミニウムゲルアジュバントを加えて混合トキシイドの最終バルクを調整し，これを小分け分注して最終製品とする。

(2) 使用方法

表1の用法・用量のとおり，3カ月齢以上の牛の臀部筋肉内に2mlを1カ月間隔で2回接種し，その後6カ月間隔で注射する。第2回目の注射は，第1回目とは異なる部位に行う。

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

表1 クロストリジウム・ソルデリー感染症及びクロストリジウム・パーフリンゲンス感染症に対するトキシソイドの概要

一般的名称	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感染症5種混合(アジュバント加)トキシソイド	“京都微研”キャトルウィン-C15	微生物化学研究所	クロストリジウム・ショウベイ沖縄F株 クロストリジウム・セプチカム No. 44T 株 クロストリジウム・ノビイ CN1025T株 クロストリジウム・ソルデリー 3703T株 クロストリジウム・パーフリンゲンス A型菌 PB6KT 株	3カ月齢以上の牛の臀部筋肉内に1回2mlを1カ月間隔で2回注射し、その後6カ月間隔で注射する。

上の注意をよく読むことが必要である。

ぐために環境を整備することや、外傷や手術後の抗菌剤の予防的投与も重要である。

5 おわりに

牛におけるクロストリジウム感染症は、経過が速いことから発症すると手遅れになることが多く、治療は困難である。そのため、ワクチンやトキシソイドによる予防が適切な手段として考えられている。また、牛の外傷を防

引用文献

- [1] 動物の感染症：小沼 操他編，第二版，138-140，近代出版，東京（2002）
- [2] 山城富男他編：動生協会会報，第122号，45（1998）