

牛ウイルス性下痢・粘膜病

Bovine viral diarrhea-mucosal disease: BVD-MD

公益社団法人 中央畜産会



平成29年3月

目次

はじめに	1
1 病因	2
2 疫学	2
3 症状・病態	3
(1) 急性感染	
(2) 胎子感染による出産時の異常	
(3) 持続感染	
(4) 粘膜病	
4 診断	12
(1) 臨床診断	
(2) 抗原検出診断法	
(3) 抗体検出診断法	
5 予防・防疫対策と将来の清浄化に向けて	13

はじめに

牛ウイルス性下痢・粘膜病（Bovine viral diarrhoea-mucosal disease: BVD-MD）は、牛ウイルス性下痢（BVD）ウイルスに感染することによって起こる感染症で、呼吸器症状や下痢、時には致死性の粘膜病を起こす疾病である。

BVD-MD は、感染時期によって様々な病態を示すことが知られている。通常は、BVD ウイルスに感染すると軽度の呼吸器症状や下痢、発熱や乳量低下、繁殖障害などが起こるが、一過性に経過するため、感染に気付かない場合が多い。感染時の胎齢によって、流死産や奇形子牛が生まれたり、生涯にわたりウイルスを排出し続ける持続感染（Persistent infection: PI）牛が生まれてしまうため、大きな被害をもたらし、近年問題となっている。

BVD-MD は平成 10 年に届出伝染病に指定されたが、近年、国内飼養牛における発生が増加傾向で推移し、全国的なまん延も危惧されているところである。

本病の防疫対策を効率的に進めるためには、生産者、獣医師、関係機関等が本病に関する正しい知識を共有するとともに、生産者が対策の内容を十分に理解し、納得した上で、地域一体となって複合的な対策を推進することが必要である。

国では、PI 牛が顕著な臨床症状を呈さないまま感染を拡大させるため、発生農場等における重点的な検査や PI 牛の自主とう汰等を通じて PI 牛の減少を図ることが本病の清浄化を目指す上で重要とし、その対策を支援している。

地域一体となった取組みを推進し、本病の清浄化を図るためには、情報を共有することが重要であり、このたび、BVD-MD の疫学、症状、その防疫対策を盛り込んだ資料を作成した。

本病の清浄化に向けての一助になることを祈念する。

平成 29 年 3 月

公益社団法人 中央畜産会

副会長 南波 利昭

牛ウイルス性下痢・粘膜病 (BVD-MD)

1 病因

牛ウイルス性下痢 (BVD) ウイルスは、エンベロープを有する+極性一本鎖 RNA ウイルスでフラビウイルス科に属し、また豚の豚コレラウイルスや羊のボーダー病ウイルスと同じペスチウイルス属に分類される。

BVD ウイルスには本病の発症に重要な意味をもつ2つの生物型があり、培養細胞に細胞変性効果 (Cytopathic effect : CPE) を起こす細胞病原性 (Cytopathogenic : CP) 株と細胞に変化を認めない非細胞病原性株 (Noncytopathogenic : NCP) 株に区別される。両生物型はそれぞれ本病の診断で重要な2つの遺伝子型の1型及び2型に分かれ、さらにその遺伝子型はより細分化された亜型として1型ではaからoまで、2型でa、bに区別される (図1)。この1型と2型の遺伝子型間には抗原性の差があり、亜型間にはある程度の交差があるとされている。近年の流行は以前1a型が主流であったが、現在は2a型や1b型も増加している。

2 疫学

感受性動物：自然宿主は牛、水牛、綿羊、山羊、豚などの家畜、さらに鹿、ヤク、ラマ、アルパカなども含まれるが、その中で牛が最も感受性が高い。臨床症状は牛及びアルパカで認める。

発生地：世界各地にて報告され、日本では昭和42年に初めて分離報告がなされた。

伝搬：持続感染牛が最も重要な感染源であり、感受性牛の鼻粘膜や口腔等の呼吸器系あるいは膣粘膜の生殖器系よりウイルスが侵入する他、感染母牛から胎子への垂直感染が成立する。

BVD ウイルスレセプターとして白血球、血小板、上皮細胞等の膜表面に存在するCD46が報告され、呼吸器系あるいは生殖器系の粘膜よりウイルスが侵入後、血液あるいはリンパ液により全身に分布し、唾液、鼻汁、糞便、尿、乳汁、精液等の分泌物中へのウイルス排泄を認める。正常な牛では2～3週間で十分な抗体が産生され終生免疫を獲得するとされている。

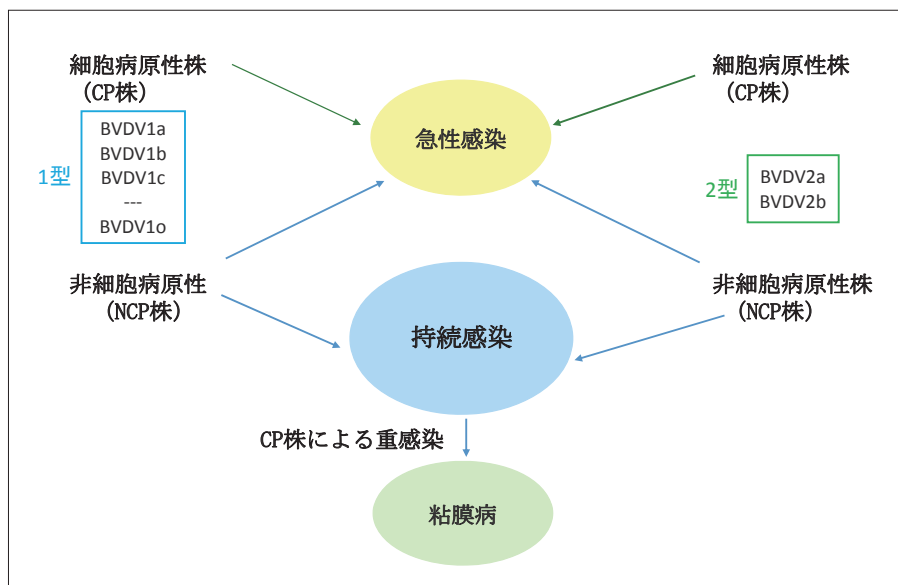


図1 牛ウイルス性下痢ウイルス (BVDV) の生物型・遺伝子型 (Ridpath J.F., 2003 改編) 急性感染は2つの生物型の両方が関与し、持続感染は非細胞病原性株のみが引き起こす。また持続感染牛のみ粘膜病を発症し細胞病原性株を認める。遺伝子型は生物型及び病態と関係なく、BVDの感染経路解明に重要となる。

3 症状・病態

BVD ウイルスは、感受性牛に急性感染を引き起こすとともに、妊娠した雌牛に対しては感染した際の妊娠ステージにより、異常産や胎子の持続感染（PI、終生体内にウイルスを保持する）を引き起こす。加えてPI牛として出産された子牛のみが、いわゆる粘膜病を発症することが知られている。

本病の各病態について以下のとおりであり、図2にてPI牛の出生及び関連する異常産を示すとともに、左側には妊娠していない牛に感染した場合に見られる軽度な症状で回復する過程（急性感染）、右側には妊娠牛への感染により起こりうるPI牛産出の可能性からPI牛のみが粘膜病として死に至る過程を示す。

(1) 急性感染

子牛や成牛の各年齢で起こり2峰性の発熱を認める他、鼻汁や軽度の下痢・呼吸器症状を示すが、軽微な症状（食欲不振等）として気づかれないこともある。通常2週間ほどで回復し治癒することが多いものの、本ウイルス感染により免疫力低下を招き細菌性あるいはウイルス性の2次感染による肺炎や重篤な下痢等を併発して、結果的に抵抗力の弱い子牛では死亡する事例も見られる。

なお1990年代に北米にて甚急性に子牛において致死的経過をたどることが報告（重症急性BVDウイルス感染症）され、BVDウイルス2型の定義となった事があったが、一部の2型変異株による一時的な発生であったと考えられている。

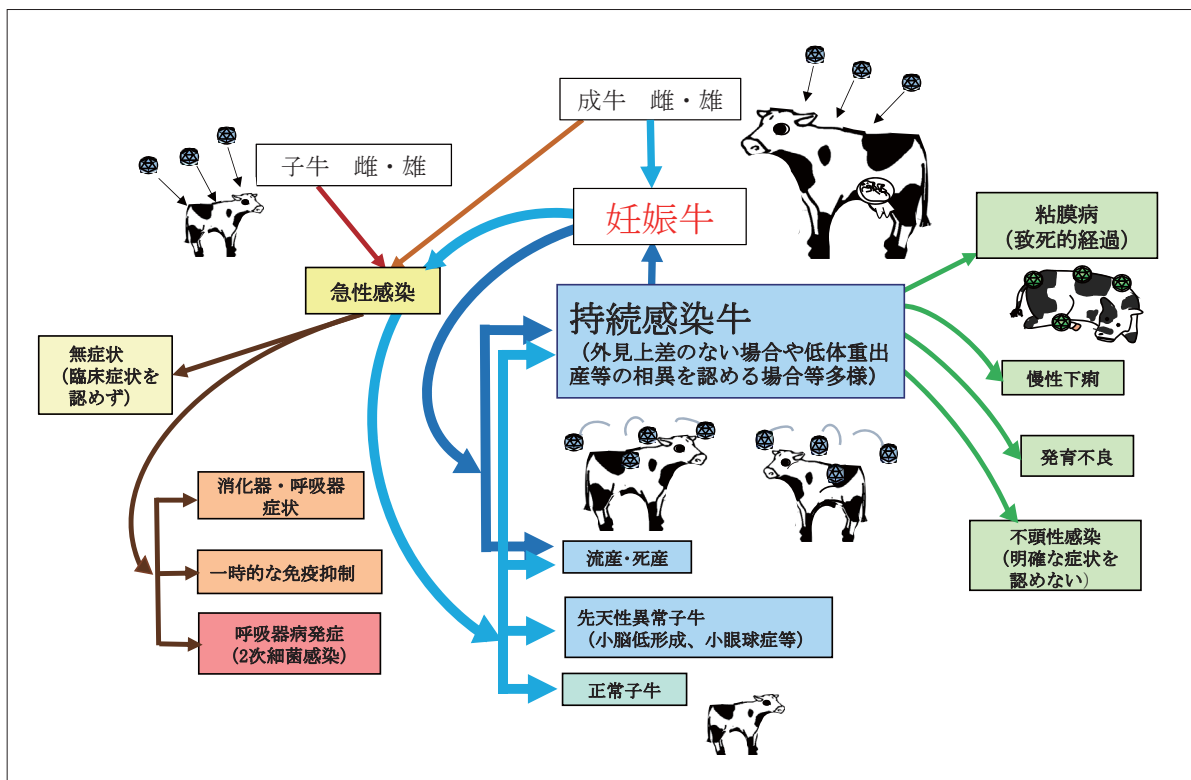


図2 牛ウイルス性下痢・粘膜病の多様な病態

健常妊娠牛の感染では持続感染（Persistent infection:PI）牛産出や流死産、先天性異常産を認める。PI牛が妊娠した場合、産子はPI牛になると考えられている。また、PI牛のみが粘膜病を発症する他、PI牛が排泄したウイルスが周囲の成牛や子牛へ感染を広げることを示す。

急性感染の症状は一律ではなく、子牛、成牛ともに感染後、消化器・呼吸器症状や免疫抑制を認める他、細菌との混合感染による牛呼吸器病候群に至ることもある。

(2) 胎子感染による出産時の異常

BVD ウイルスが妊娠牛に感染すると妊娠の胎子月齢に合わせて以下のような多様な病原性を示す(図3)。即ち妊娠前期の30日以前では早期胚の死滅が起こり得る可能性があり、100日前後(±20日)で感染した場合では、胎子は免疫寛容(持続感染しているBVDウイルスを異物と認識しない)

によりPI牛となる可能性がある。また妊娠中期の100日から150日に感染した場合には、小脳形成不全や水頭症、盲目等の先天性異常子牛(写真1~6)を認めることがある。死流産は妊娠期間を通じて発生を認める一方、妊娠後期の感染では胎子は抗体を産生し概ね正常な子牛として出産されることが多い。

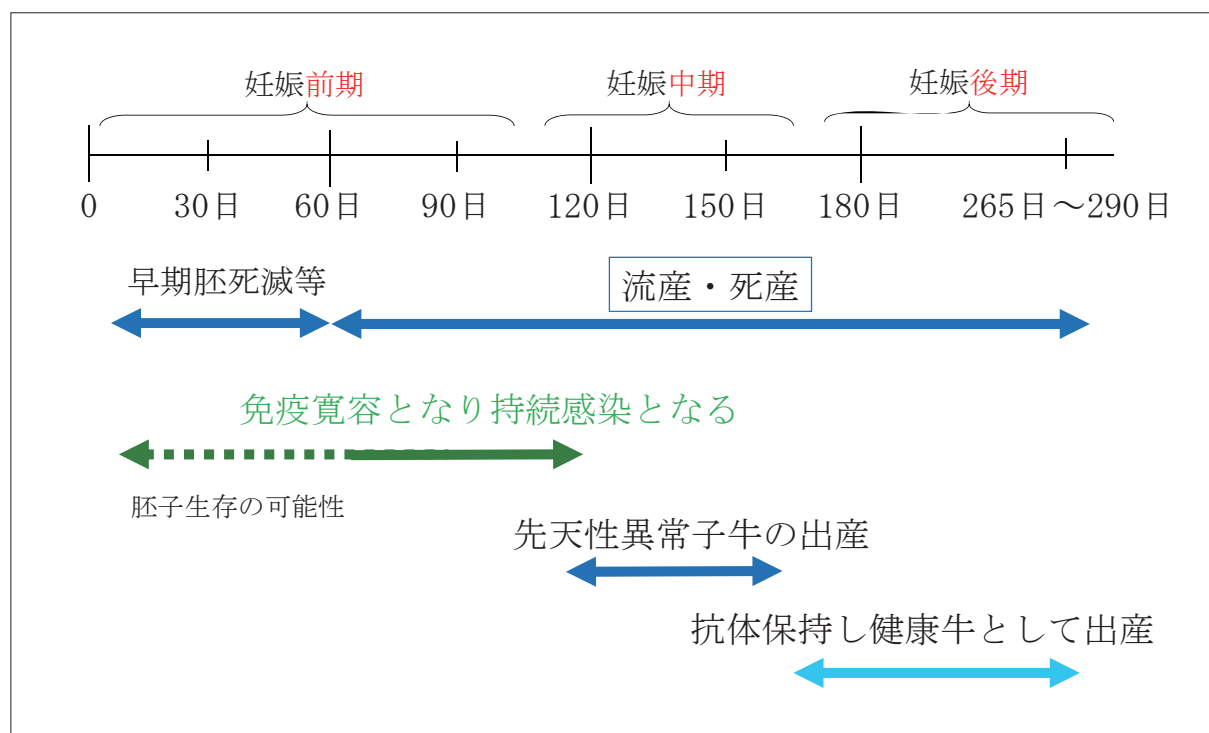


図3 牛の妊娠期間における胎齢とBVDウイルス感染により発現する病態
青色の線はそれぞれ早期胚死滅等、流産・死産、先天性子牛の出産を、水色の線は抗体保持した健康牛出産が起こりうる期間を示す。緑色の実線は一般的に持続感染牛が出産されると考えられている100日前後を示し、点線は胚子が死滅せず生存すればPI牛となる可能性の時期を示す。



写真1 異常産牛 開脚
(写真提供：(国研)農研機構 動物衛生研究
部門 NIAH病理アトラス 木村久美子)



写真2 異常産牛 頭蓋の突出
(写真提供：(国研)農研機構 動物衛生研究
部門 NIAH病理アトラス 木村久美子)



写真3 異常産牛 内水頭症と小脳形成不全
(写真提供：(国研)農研機構 動物衛生研究
部門 NIAH病理アトラス 木村久美子)

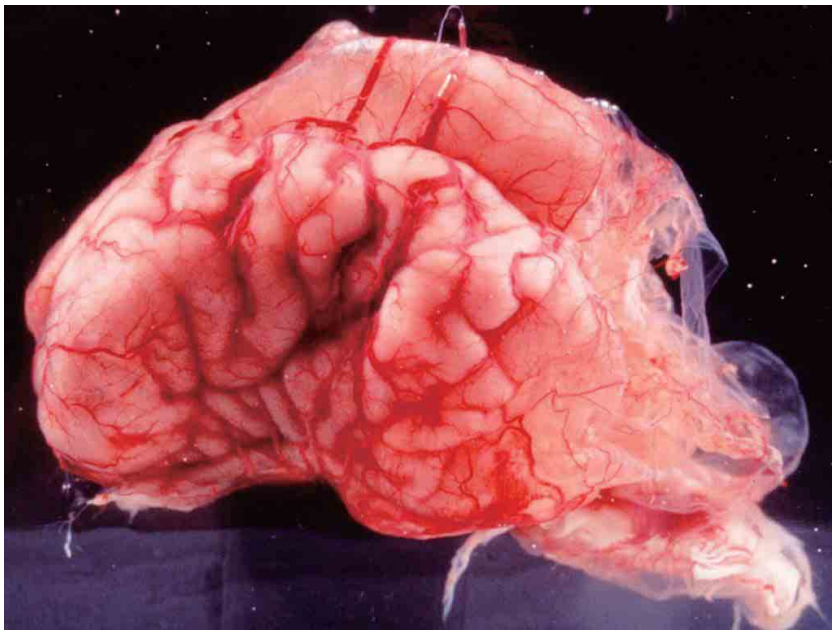


写真4 異常産牛 内水頭症と小脳形成不全
 (写真提供：(国研)農研機構 動物衛生研究
 部門 NIAH病理アトラス 木村久美子)

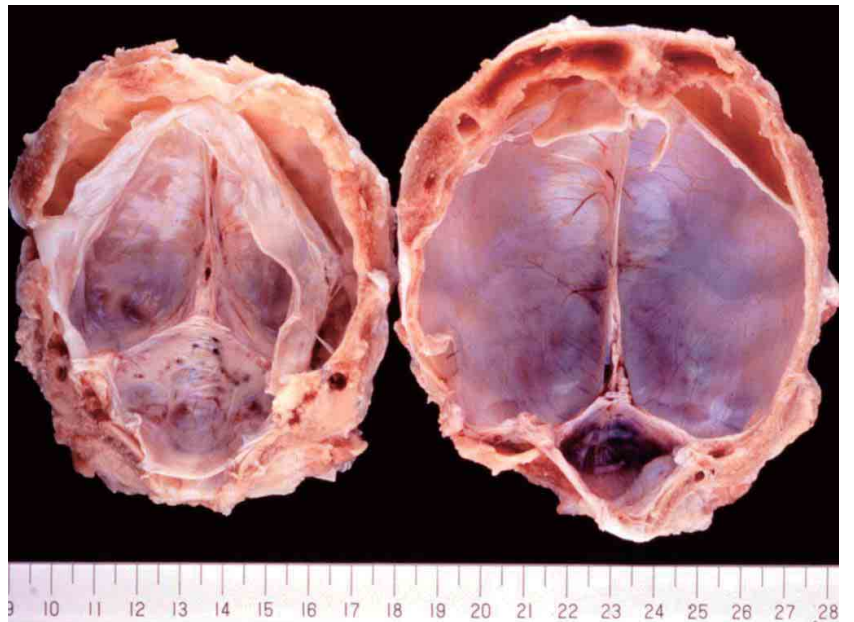


写真5 異常産牛 頭蓋異常：小脳頭蓋形成不全と大脳頭蓋の腫大
 (写真提供：(国研)農研機構 動物衛生研究
 部門 NIAH病理アトラス 木村久美子)

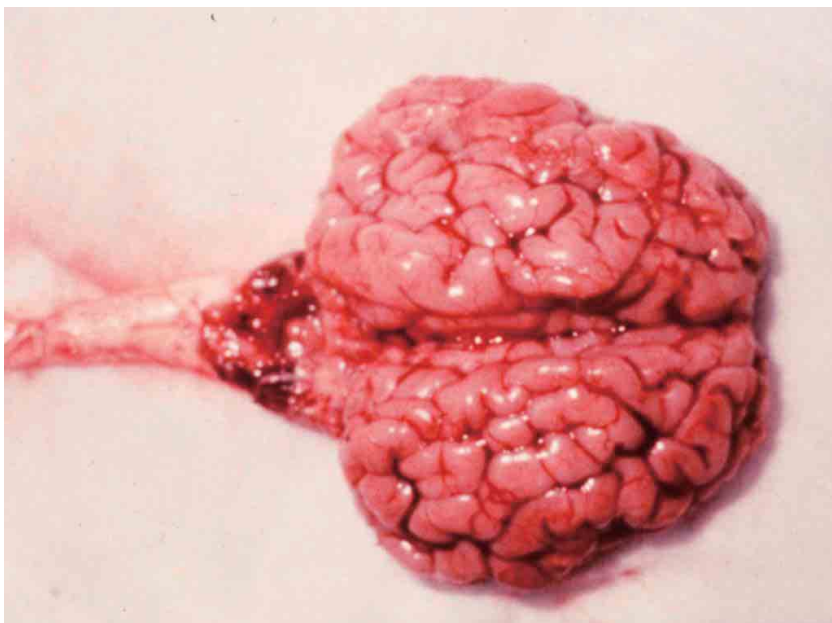


写真6 異常産牛 小脳形成不全
 (写真提供：(国研)農研機構 動物衛生研究
 部門 NIAH病理アトラス 木村久美子)

(3) 持続感染

PI牛は一生涯多量のウイルスを排泄し続け、血清中において $10^2 \sim 10^6$ TCID₅₀/ml、鼻腔拭い液中において $10^3 \sim 10^5$ TCID₅₀/ml、尿中において $10^3 \sim 10^4$ TCID₅₀/mlのウイルス量を認める。さらにウイルス量に多少の差を認めるが全身にウイルスが分布し殆どの組織から分離されている。加えてPI雌牛の卵巣や子宮の細胞内あるいは卵胞内にも高力価 (10^7 TCID/ml) のウイルスが存在すること

が証明されている。

PI母牛由来の産子はPI牛と考えられている。しかし、PI牛から採取した初期胚を正常な受胎牛に移植したところ、正常な子牛の出産が確認され、透明帯を保持した初期胚自身は全てが感染しているのではなく非感染の胚もあると推察される。また、PI母牛から子牛への垂直感染成立時期については、脱出胚盤胞以降から胚子の発育時における胎盤形成前において感染する可能性も示唆されている。

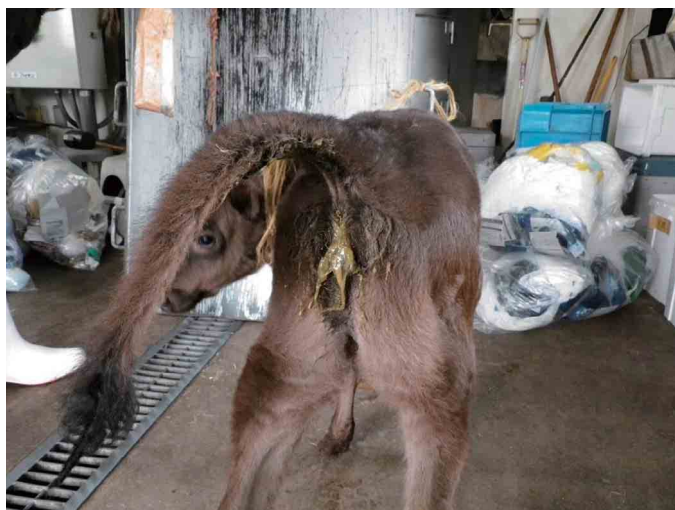


写真7 持続感染牛 No.1
31日齢 下痢、顕著な発育不良(剖検時体重34kg) BVDV1型のBVD-MD発症農場で、継続検査で摘発
(写真提供：福島県中家畜保健衛生所)



写真8 持続感染牛 No.2
約8か月 3か月齢から下痢、顕著な削瘦 当該農場の1頭目のPI牛。国のBVD-MD抗体調査でPI牛の存在を疑い、飼養牛全頭検査で摘発
妊娠牛の通過地点で隔離飼養されており、その後の3頭のPI牛の感染源と推測
(写真提供：福島県中家畜保健衛生所)



写真9 持続感染牛 No.3
92日齢 削瘦 写真8と同じ当該農場の2頭目のPI牛
(写真提供：福島県中家畜保健衛生所)



写真10 持続感染牛 No.4
27か月齢で、削瘦を認め、顔貌もPI牛に見られると言われる面長(俗にいう"ウマヅラ")の個体であった
(写真提供：(国研)農研機構 動物衛生研究部門 亀山健一郎)

なおPI牛として出産された牛の約半数は発育不良や慢性的な呼吸器病、消化器病を認める（写真7～10）他、割合は低いが後述する粘膜病を発症し死に至る。しかしながら健康牛との区別が付きにくい場合（写真11～16）も多い。またPI雌牛の子宮内還流で回収された胚盤胞が肉眼的には正常胚と全く遜色ないことが確認されている他、順

調に発育し、妊娠出産を何度も繰り返すことも確認されている。即ちPI牛は一見正常な牛として気づかれないまま牛群や農場内での危険な感染源として存在し続け、このPI牛からのウイルスを含む鼻水、唾液、尿等が感染源となって周囲の牛への接触伝播を絶えず引き起こしていることがBVDの病態における最大の問題となる。



写真 11 持続感染牛 No.5
No.6 と同一農場で摘発された個体。発育不良が見られ、体重は 300Kg 程度で、胚の採取は出来なかった
(写真提供：(国研)農研機構 動物衛生研究部門 坪井孝益)



写真 12 持続感染牛 No.6
体重は約 500Kg 以上となり、性周期等も明瞭に認められた個体
(写真提供：(国研)農研機構 動物衛生研究部門 坪井孝益)



写真 13 持続感染牛 No.7
妊娠中の個体であり、出産後の新生子牛も持続感染牛であることを確認した
(写真提供：(国研)農研機構 動物衛生研究部門 坪井孝益)



写真 14 持続感染牛 No.8
ブラウンスイス種の摘発例で全く
成長に相異は認められなかった
(写真提供：千葉県中央家畜保健衛生所)



写真 15 持続感染牛 No.9
健常牛との区別はつかなかった。
妊娠中で胎子（約体長 30cm）か
らのウイルス検出も認めた
(写真提供：千葉県中央家畜保健衛生所)



写真 16 持続感染牛 No.10
交雑種 45 日齢（鑑定殺）
発育異常なし
(写真提供：香川県東部家畜保健衛生所)

(4) 粘膜病

PI牛は粘膜病となる高リスク群であり、PI牛のみがCP株の重感染によって粘膜病を発症する。この粘膜病の発生率はPI牛全体の10%以下とされており、急性粘膜病では鼻鏡部の潰瘍・糜爛や歯根部、鼻粘膜の充出血の他、空回腸等の腸管粘膜の潰瘍・糜爛あるいは粘血便とともに食欲廃絶

を起こして数日で100%死に至る(写真17~21)。

また、慢性粘膜病では数か月から1年の経過を経て、腸管粘膜の損傷(菲薄化・内出血)が進み、糞便は徐々に水様性あるいは泥状を示し、食欲も減退しやせ細り死に至る。多くは若齢期に発症を認めるが成牛で認めることもあり、経済的損失を招くことになる(写真22~24)。



写真17 急性粘膜病発症牛
No.11の鼻鏡部の潰瘍、糜爛
(写真提供：(国研)農研機構
動物衛生研究部門 坪井孝益)



写真18 鼻粘膜における充出血
(写真提供：(国研)農研機構
動物衛生研究部門 坪井孝益)

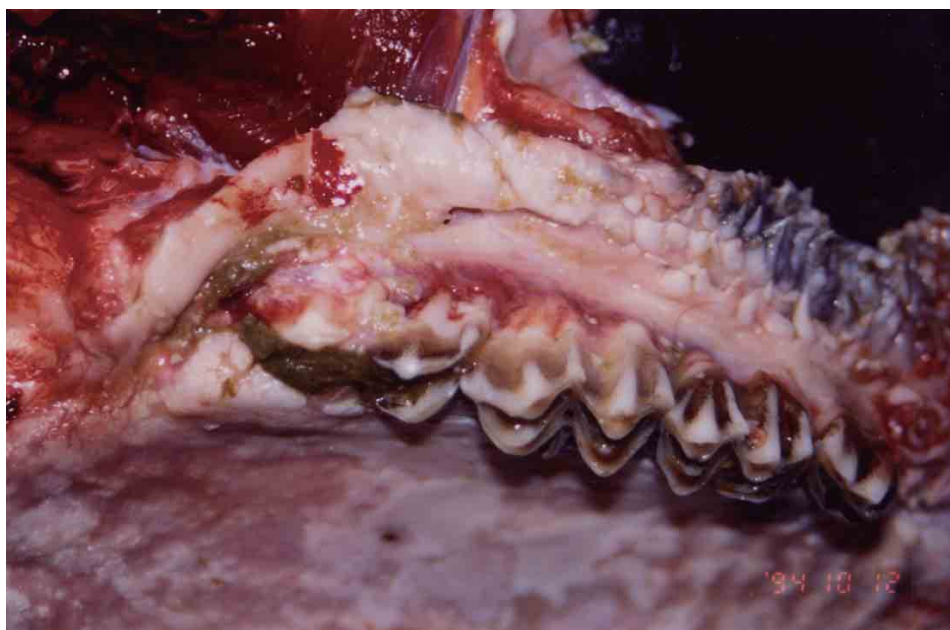


写真 19 歯根部の充出血
(写真提供：(国研)農研機構
動物衛生研究部門 坪井孝益)



写真 20 第3胃の糜爛
(写真提供：(国研)農研機構
動物衛生研究部門 坪井孝益)

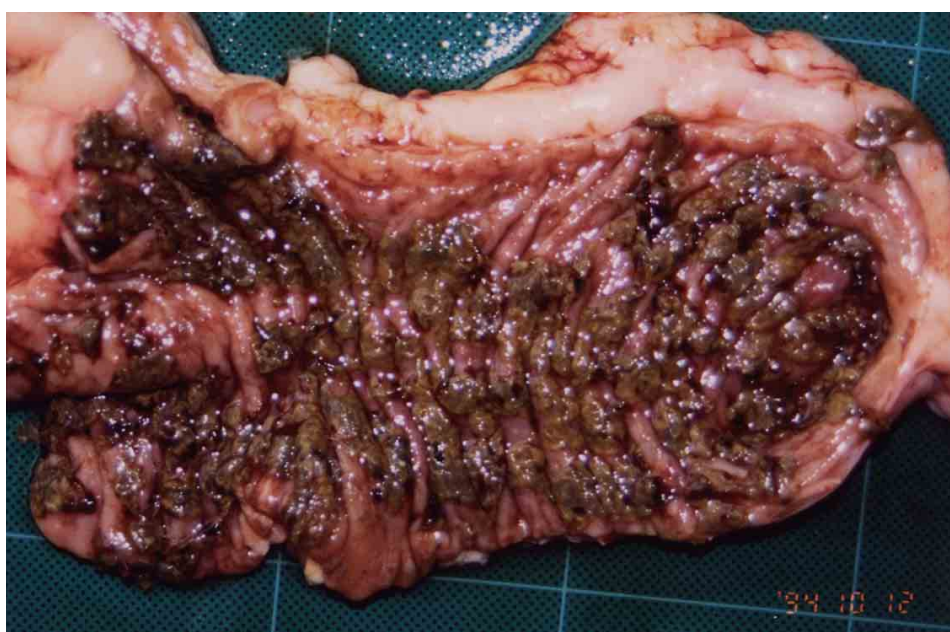


写真 21 結腸のカタル
出血、潰瘍
(写真提供：(国研)農研機構
動物衛生研究部門 坪井孝益)



写真 22 慢性粘膜病発症牛
No.12 の削瘦状態
(写真提供：(国研)農研機構 動物衛生研究部門 亀山健一郎)



写真 23 慢性粘膜病
発症牛（症例 2）の水溶性下痢
(写真提供：(国研)農研機構 動物衛生研究部門 亀山健一郎)



写真 24 腸管粘膜の菲薄化と内出血
(写真提供：(国研)農研機構 動物衛生研究部門 亀山健一郎)

4 診断

(1) 臨床診断

粘膜病発症牛では口腔、鼻鏡、肢間の潰瘍形成や慢性下痢、粘血便等の顕著な症状を認める。一方急性感染では発熱、活力・食欲低下、軽度の下痢、泌乳牛で乳量低下あるいは2次感染による肺炎症状等が見られる。また、流産の多発もBVDを疑う所見であり、現在収束していたとしても過去に流産が多発していたとの疫学的背景が確認された農場では、PI牛の存在も考慮すべきである。

本病が疑われる場合は採血し、血清又は白血球を採取する。異常産を認めた場合は流産胎子や胎盤も検査材料とする。

(2) 抗原検出診断法

抗原検出としてウイルス分離を牛胎子筋肉細胞やMDBK-SY細胞を用いて実施する。通常ウイルスは血清から分離するが、その他白血球や鼻腔拭い液及び尿からも分離可能である。なおBVDウイルス抗体を含む血清中からの分離は難しいことから、初乳摂取済みの新生子牛の血清からのウイルス分離には注意が必要である。

しかし、抗体存在下でも白血球からの分離は可能であるので、若齢子牛場合には白血球を検査材料とすることが重要である。また剖検時には主要な組織やリンパ節等を分離材料とする。加えて遺伝子検出から系統樹解析を合わせて行うことで、

これらの農場内や地域全体の疫学的解析が可能となり、流行株の把握や感染経路の特定に有効となる他、新たな遺伝子診断として迅速診断可能なりアルタイムPCRも行われている。

さらに近年BVDウイルス抗原検出ELISAキットが市販され、牛血清からの抗原検出に基づく多検体検査も可能となった。また、全頭検査が理想であるが、数十頭の牛血清をプールして行う遺伝子検査や一牛群の6～12か月齢のワクチン未接種牛を3頭無作為に抽出し、抗体検査とウイルス分離を併用し総合的に判断するスポット法をPI牛摘発に用いる場合もある。さらに泌乳牛に限定されるがバルク乳を用いて当該農場牛群を検査するなどを行い、PI牛の摘発もなされている。

なお、PI牛診断は3週間以上の間隔を置き、採取された各材料からウイルスが分離される等の抗原検査が最重要である。

(3) 抗体検出診断法

抗体検出ではCP株を用いた中和試験を実施する。ただし、PI牛の場合血清中のNCP株の存在が干渉作用を引き起こすことでCPEが抑えられ、一見抗体があるかのような偽陽性を認めることがある。この場合の確定診断にはアセトン等による塩析前処理でIgGを沈殿させ上清を除去し、その後リン酸緩衝液等で再浮遊させることで、血清中のウイルスを除去することもある。

5 予防・防疫対策と将来の清浄化に向けて

本病には治療法は確立されていないため、ワクチンによる予防が対策として重要である。即ち一牛群内あるいは一農場内の流行を未然に防ぐため、遺伝子型の1型及び2型の両者を含む多価ワクチンによる当該牛群内の全頭を対象とした免疫力の付与が望ましい。また、ワクチンによるBVD対策では、BVDウイルスの急性感染を防ぐことにより細菌やマイコプラズマ等の2次感染によるいわゆる牛呼吸器病症候群の発症軽減が期待できる。

ワクチンには生ワクチンと不活化ワクチンがあり、現在市販されている各社の製品を表1に示す。

生ワクチンは単回投与で効果があり、一般的に免疫効果も長期間持続するが、妊娠牛では胎盤を通り胎子感染に至った例もあるため妊娠牛には禁忌とされている。したがって、繁殖牛は未妊娠であることを確認してからの接種が必要であり、未妊娠での免疫付与により本ウイルスによる経胎盤感染を防ぐことが期待される。また従来が生ワクチン製品は1型の抗原性しか含まないため、2

型に対する抗体価は期待出来なかった。しかし近年子牛（標準1～3か月齢）を対象とした1型、2型を含む新たな生ワクチンも販売開始となり、単回投与で1型、2型の両型を防ぐワクチンとして有効性が期待される。

一方、不活化ワクチンは1型、2型の両者の抗原を含み、妊娠の有無に関わらず接種可能である他、移行抗体の影響も受けないため時期を選ばず使用できる点が優れている。しかし、初回免疫に2回接種が必要で、抗体価も一般的に生ワクチンより低いため、持続時間も比較的短い。なお、近年1型ウイルス抗原として一般的な1a型とは抗原性が異なる1b型の不活化ワクチンも開発され市販されている。

したがって、適切な時期に必要な応じた1回から2回の確実なワクチン接種を行えば本病の発生を最小限に抑え、その防除に有効である。それぞれの特徴を考慮した適切なワクチンプログラムの決定には現場担当獣医師や家畜保健衛生所の獣医師等との相談の上、実施することが望ましい。

表1 国内で使用可能なBVD生ワクチン、不活化ワクチンとその長短

	生ワクチン	不活化ワクチン
牛用ワクチンの種類 (含有遺伝子型) 商品名：メーカー	3種混合 (1a型) 牛3種混：京都微研 4種混合 (1a型) 牛4種混：京都微研 5種混合 (1a型) ポビエヌテクト5：日生研、 牛5種混：京都微研 キャトルウイン5Hs：京都微研 (ウイルス5種+ヒストフィルス・ソムニ) 6種混合 (1a, 2a型) カーフウイン6：京都微研	5種混合 (1a, 2a型) ポビバック5：共立製薬、 ストックガード5：ゾエティス 5種混合 (1b, 2a型) ポビバックB5：共立製薬 6種混合 (1a, 2a型) キャトルウイン6：京都微研 注：BVD以外は生ワクチン 1回接種
長所	1回接種で効果あり 比較的長期間の効果	妊娠牛でも使用可能
短所	妊娠牛への接種は禁忌	十分な抗体価を得るには 2回接種が必要

*状況に合わせた適切なワクチン選定が必要

また本病の清浄化対策として、最も効果的と考えられるのは積極的に牛群内のPI牛摘発を試み、その全頭淘汰を実施することである。さらに導入牛の着地検査では特に妊娠牛の胎子感染について出産後の確認も必須となる。また、牛群内からの摘発は前述したように血清プールによる全頭検査やバルク乳検査を行う他、ワクチン未接種農場であれば3頭選抜のスポットテストを実施する。これらによってPI牛の存在が疑われた場合は、個体別の確認検査を行い、摘発したPI牛を速やかに淘汰することが重要である。

今まで一部の都道府県において共済や市町村の自営防疫組織がその淘汰に関わる補償を行っていたが、平成28年度より農林水産省消費・安全局動物衛生課所管の家畜生産農場清浄化支援対策事業の中で本疾病の対策が開始され、感染源となるPI牛の特定のための検査及びPI牛淘汰、ワクチン接

種等への補助が実施されることとなった（補助の詳細は、農林水産省のホームページを参照）。このような現場の農家の方々を支援する制度の整ったことから、PI牛淘汰が推進されるものと期待される。

加えて日常の所作として農場出入り口での靴の消毒、履き替えや作業着の着替えを行うとともに、BVDウイルス排泄により汚染された可能性がある車両や農機具等の消毒にも注意することが必要である。なお、BVDウイルスは逆性、両性石鹼液、アルコール系消毒液、あるいは塩素系消毒液などの消毒液により十分不活化が可能である。これらを用いていわゆる衛生管理区域の出入り口での消毒設備の設置あるいは各種機材の持ち込み前の洗浄消毒を励行し、牛群飼育環境下における徹底した衛生管理を実践することが望まれる。

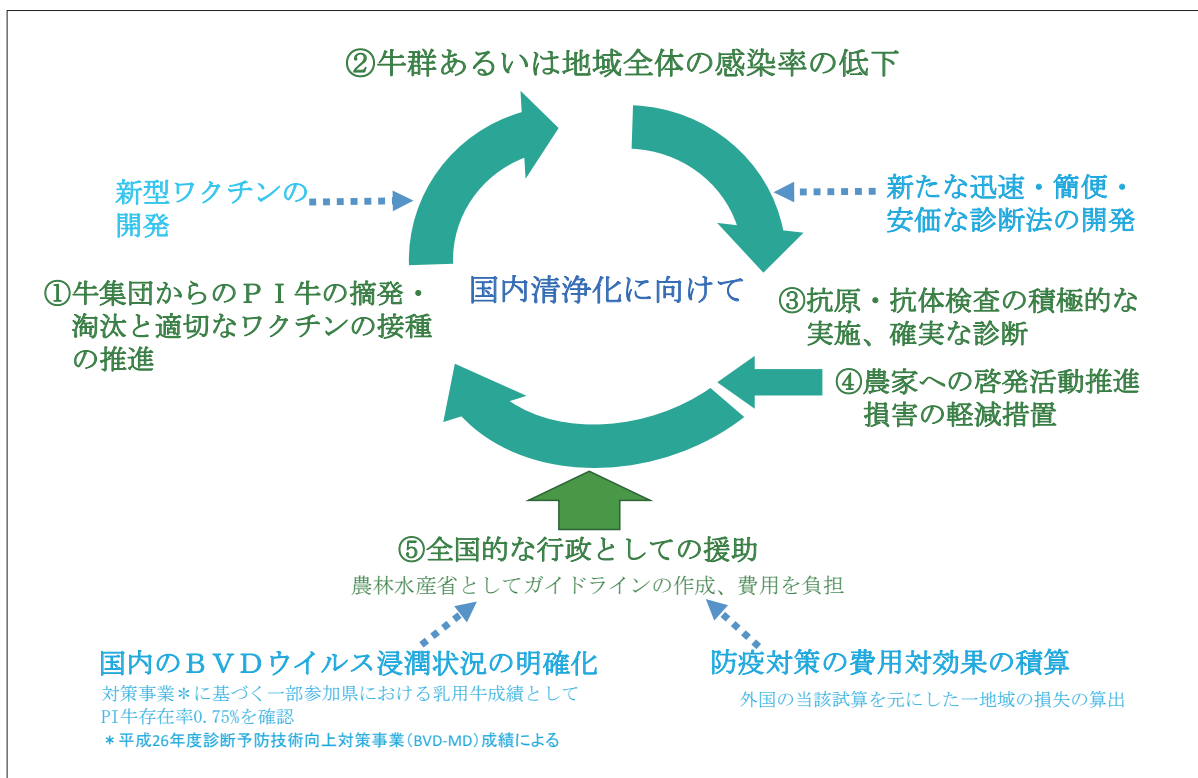


図4 現在の対策と将来の国内清浄化に向けて
緑の実線は現在実施中の①～④の対策を示し、それらを支える新たな行政の援助⑤を深緑の実線で示した。また、水色の点線は今後期待される技術開発や将来の対策を示す。

以上の現場での対策を踏まえ BVD-MD の現状と将来への清浄化に向けてとして図 4 に著者の考えを示した。

最大の問題である① PI 牛を摘発・淘汰するとともに現行のワクチンによってその発生を最小限に抑え、②一牛群内あるいは一地域内の感染率の低下を導く。③各種抗原及び抗体検査法によって積極的に PI 牛摘発を迅速かつ的確に診断するように努める。これらの PI 牛摘発・淘汰によって農家の経済損失が一時的に起こり得るかもしれない。しかし、対策が長期的にみれば経営に取ってプラスになることを示すことが重要である。このような④農家への啓発活動推進によって生産者の理解もより深まり、次なる PI 牛の摘発とその淘汰の理解に繋がるものと思われる。

さらに、⑤行政側からの援助が行われている状況下において、PI 牛摘発淘汰が促進され、現場における感染率低下を導くことが期待される。また、新たなワクチンや診断法開発の研究が進み、予防及び診断の両面で PI 牛産出の危険性が今以上に低減されることが望まれる。

今後、全国の野外における BVD-MD 浸潤状況が明らかになるとともに、PI 牛の経済的損失を把握することがなされ、これらが達成されることにより BVD-MD 制御が一層促進され、将来において我が国全体で BVD-MD の清浄化が図られることが期待される。

(執筆者：国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門疾病対策部ウイルス・疫学研究領域 坪井孝益)

公益社団法人 中央畜産会

〒101-0021 東京都千代田区外神田2丁目16番2号

第2ディーアイシービル9階

TEL. 03-6206-0832