初乳グロブリンの臨床試験について

佐藤 彪・中野和光・佐藤修一・栗田 徹

村山共同家畜診療所¹⁾

要 約 乳房炎の治療と予防を目的として、発熱疾患や感染症などに有効な免疫能増強剤である初乳グロブリンの投与試験を行った。

1) 基礎試験として新生子牛と搾乳牛に投与した成績は次のとおりである。

- (1) 新生子牛に初乳グロブリン15~20 ml投与したところ、白血球数(WBC)、好中球(N)、リンパ球(Ly)、単球(Mo)の増加がみられた。また、血清総蛋白質量(TP)と γ -グロブリン量(γ -Glob)に有意の増加が認められた($P<0.05$)。
- (2) 搾乳牛に初乳グロブリン80 mlを投与してその有効性を試験したところ、個体差がみられたものの、WBC、Lyは投与後3週目にはやや減少、6週目~2カ月目に減少がみられた。乳清TPは6週目に減少したが、 γ -Globは、血清では持続的に維持したが、乳清では3週目に一時減少し、その後増加の傾向を示し、2カ月後では投与前の値に復した。このことから、初乳グロブリンの有効性は3週間位までは信頼され、約1.5カ月位までは有効性が期待できるものと判断された。本剤の作用はレバミゾールに類似した免疫能増強、あるいは調整的作用があるものと考えられた。

2) 野外における乳房炎の治療試験は、60年12月~61年1月に45頭80分房の乳房炎について行った。その結果、投与後血中のWBCの増加、後骨髄球(Me)、桿核球(Stab)の有意な減少($P<0.05$)と分葉球(Seg)、Lyの有意な増加($P<0.01$)、血清ではLDHとCaに有意な増加がみられ($P<0.05$)、血清蛋白質分画では β ・ γ -Globの増加がみられた。乳房炎の起因菌の検出では、黄色ブドウ球菌>大腸菌>連鎖球菌>白色ブドウ球菌> G^+ 桿菌、セラチア菌が分離された。対症的に抗生剤の投与と初乳グロブリンの60 mlおよび80 mlの投与を行ったところ、治癒率と治癒期間は、対照群では68.08%と7.74日、レバミゾール投与群では70.0%と7.10日であったが、初乳グロブリン投与群では75.56%と4.82日で好成績を収めた。また初乳グロブリン60 ml投与区では75.0%と5.14日、80 ml投与区は76.19%と4.50日で、80 ml投与区の方が優れていた。

Clinical experiments of colostric globulin in dairy cattle.

Satoh, T., Nakano L., Satoh, S., and Kurita, T. (Murayama Cooperative Veterinary Clinic, Kaminoyama-shi, Yamagata 999 - 31)

Tohoku J. Vet. Clin. No. 9. 1~17 (1986)

1) 〒999-31 山形県上山市金生82-1

3) 乳房炎の予防試験において興味ある事実は34頭飼育農家でウシ・コロナウイルス下痢が発生した時、27頭が罹患したが、初乳グロブリンが投与されていた7頭には発病がみられなかった。このことから、60年に月平均2.33頭、61年5月までは月平均2.14頭の乳房炎が発生した農家に対し、予防のため搾乳牛全頭に初乳グロブリン80mlを5月末と7月に2回投与したところ、6～10月までに1頭の発病をみたのみで、著しい予防効果をあげることができた。次に61年5月～61年8月までに、乾乳牛46頭に対し初乳グロブリンを60ml投与区と80ml投与区に分けて投与し、分娩後の乳房炎の発症率をみた。その結果、投与から1カ月以内に分娩した牛群に3頭、61日以上経過した牛群に3頭、計6頭(13.04%)の発症がみられ、その予防効果は46頭中40頭(86.95%)に認められた。これはSSC・BACTERIN投与群の発症予防率80.43%より優れた成績であった。

4) 各疾病に対する治療試験では、99頭の患者中86頭(86.87%)を治癒させることができた。

5) 副作用の有無については、局所および全身ともに臨床的に異常はみられなかった。

以上のことから、初乳グロブリンの応用は、まだまだ検討すべき問題点はあるが、従来の治療法に加えて免疫学的な治療法を行うことは今後新しい分野として、興味ある方法と考えられる。

は じ め に

最近、抗生物質の残留問題が新たに登場し、農家や臨床家にとって、頭の痛い問題である。発熱疾患感染症、乳房炎などは、抗生物質を必要とする疾患であるだけに、条件判断をして使用しなければならない。乳房炎は治療後も乳質の回復がおくれて経営を圧迫し、公衆衛生の面からも重視され、家畜共済事故統計では多発疾病として長い間の懸案であり、治療と予防については、数多くの研究がなされてきたが、古くて新しい問題である。ここに当然、抗生物質に代わりうる薬剤の登場を誰もが願っており獣医師の立場においても、社会的要望に鑑み、その方策について検討を重ねている。

我々は1961年¹⁰⁾乳房炎の治療と予防試験に、SSC・BACTERINの応用を試み好成績を得たが、この製品はその後立ち消えとなったので乳房炎より起因菌を分離し、自家製ワクチンを試作し好成績を得た。1976年久米ら^{6,7)}は黄色ブドウ球菌による乳房炎ワクチンの試験を行い、治療と予防に効果のあることを報告した。しかし、これらの免疫学的治療法についての研究は遅れており、これを解決すべき時を迎えていると思われる。

Renouxら(1971)¹¹⁾はテトラミゾールがブルセラワクチンの防御作用を増強することに注目し、さらに異性体である塩酸レバミゾールも同様の作用のあることを報告した。それ以来、免疫に関する多くの研究がなされ、免疫能の亢進、癌、慢性関節リウマチ、膠原病に有効であることがわかり、臨床面でもOvadia(1978)¹⁰⁾は乳房炎の予防に、小野寺・塚本・久米⁹⁾、阿部・安里²⁾、吉田²⁰⁾は慢性乳房炎に応用して薬効を認め、以後多くの臨床家によって追試が行われ、その有効性が認められている。このような情勢の中で、初乳グロブリンの経口投与^{1,16)}は、子牛の下痢症や肺炎などの感染症にも有効であることが知られた。しかし、初乳グロブリンを成牛に経口投与すると、胃腸内で破壊されその効力が失われるので、我々は皮下注射を行い、乳房炎の治療と予防、さらに発熱疾患お

よび感染症に対する試験を試みた。そこでこれまでの試験結果、特に乳房炎の治療と予防の成績について報告する。

材 料 お よ び 方 法

1. 初乳グロブリンの検定

- 1) 供試品はインプロ社から輸入したもので、ある種の抗原を分娩前の乳牛に感作し、初乳の乳清を限外濾過法で分離した低分子量部分からなる蛋白成分の溶液である。
- 2) 供試品の pH、TP、セルローズアセテート電気泳動法による蛋白質分画の測定を行い、これを血清蛋白質分画値と比較検討した。

2. 野外基礎試験

- 1) 新生子牛5頭に初乳グロブリン15～20 ml投与し、子牛5頭を対照としてWBC、白血球像、TPおよび電気泳動法による血清蛋白質分画を測定した。
- 2) 健康な搾乳牛2頭に初乳グロブリン80 mlを投与し、WBC・白血球像・TP・血清蛋白質分画・乳汁細胞・pH・乳清TPと乳清蛋白質分画を1、2、3、4、6週目、その後は2カ月の間隔で検査した。

3. 乳房炎の野外試験

- 1) 対照牛群は49年11月11日～58年5月8日生49頭で、60年7月～61年7月に乳房炎を発症し、抗生物質注入を行った。
- 2) レバミゾール群は52年11月1日～59年3月25日生10頭で、60年2月～61年8月に乳房炎を発症し、塩酸レバミゾール1回75 mg/kgを1～3回投与した。
- 3) 初乳グロブリン群は49年2月4日～59年6月5日生45頭で、60年12月～61年8月に乳房炎を発症し、初乳グロブリン60～80 mlを1～3回投与した。
- 4) 供試牛には一般臨床検査、血液生化学検査および乳汁細菌感受性試験を行った。

4. 乳房炎の予防試験

供試牛は50年8月11日～59年6月23日生46頭を用い、産歴0～7産以上で、61年5月～61年8月に乾乳した牛を初乳グロブリン60 mlと80 mlの授与区に分け、分娩後の発症の有無を調査した。

5. 各種疾病に対する応用試験

感染症および発熱疾患に対して治療の有効性を調査した。

6. 副作用の有無

7. 薬効の判定基準

乳汁 pH 6.4 以下で、細胞数が35万以下になるまでの日数と、解熱して食欲が正常に回復するまでの日数が3日以内のものを著効(卅)、5日以内のものを有効(十)、7日以内のものを効果(+)、8日以上および1カ月以内で再発のものを無効(ー)としたが、真菌症の取扱は例外とした。

成 績

1. 初乳グロブリンの性状

供試品の初乳グロブリンは、pH 4.8、TP 1.00～1.11 mg/dlであり、それを健康牛の血清TP 6.33 mg/dlの分画と比較して図1に示した。Aは健康、Bは初乳グロブリンであり、低蛋白のた

め $\frac{1}{25}$ に濃縮した。A BはAとBを等量混合したもので、BはA Bの波型からみるとA1bが欠如し、Globの成分であることがわかり、 α -Globは 0.62 mg/dl 、 β -Globは 0.19 mg/ml 、 γ -Globは $0-1.9\text{ mg/dl}$ であることがわかった。

図1. 血清蛋白と初乳グロブリンの電気泳動図の比較

区分	WBC	Eos	Sta	Seg	Ly	Mon	n
1.	5420±2186	12.5±22.27	560.6± 415.7	3091.4±1577.5	1443.9±1121.3	286.0±210.3	10
2.	7520±3954	190.8±189.7	722.4± 640.2	4649.2±2651.3	1751.4± 706.4	213.6±157.2	5
3.	9480±2613	190.2±186.3	1809.4±1060.0	5009.2±2362.9	2168.4± 976.6	302.8±307.9	5

図2. 新生子における初乳グロブリン投与試験（1）：血液検査所見

2. 基礎試験の成績

- 1) 新生子牛に初乳グロブリンを投与した血液検査所見(図2)では投与群は非投与群に比べ、WBCは増加し、白血球像では好酸球(Eos)に差がなく、Sta、Seg、Lyはともに投与群は非投与群に比べかなり増加をみたが有意差ではなかった。Moは非投与群で減少したが、投与群では増加した。

血清TPとその電気泳動所見(図3)においては、TPでは投与群に比べ著しく増加し、有意

区分	TP	A1b	α -G	β -G	γ -G	A/G	n
1.	3.83 $\pm$ 0.33	2.28 $\pm$ 0.19	1.16 $\pm$ 0.14	0.39 $\pm$ 0.06	0	1.48 $\pm$ 0.11	10
2.	4.50 $\pm$ 0.31	2.18 $\pm$ 0.26	1.10 $\pm$ 0.13	0.66 $\pm$ 0.15	0.66 $\pm$ 0.47	0.94 $\pm$ 0.28	5
3. *	5.99 $\pm$ 0.63	2.26 $\pm$ 0.24	1.22 $\pm$ 0.13	0.81 $\pm$ 0.15 *	1.74 $\pm$ 0.58	0.60 $\pm$ 0.14	5

図3. 新生子における初乳グロブリン投与試験(2):蛋白質の電気泳動所見

図4. 初乳グロブリン投与によるWBC、Nt、Lyの推移(5号牛)

差がみられた ($P < 0.05$)。電気泳動所見においてA1bおよび α -Globでは、非投与群は投与前に減わずかに減少したが、投与群ではわずかに増加した。 β -Globでは、投与群は非投与群に比べ増加し、 γ -Globは投与前の新生子牛には認められなかったが、投与群は非投与群より著しく増加し、有意差が認められた ($P < 0.05$)。初乳グロブリンの投与は、血清-Globの増加からみて、意義があると考えられる。

- 2) 健康な搾乳牛2頭に初乳グロブリンを投与し、5号牛のWBCと白血球像を検査した結果は図4に示すとおりで、WBCは投与後1週目に減少し、2、3、4週目には上昇が維持し、6週目には再び減少したが、2カ月目には投与前の値に復した。NtもWBCの推移と平行して増減したが、Lyは投与前4,000であったが、投与後わずかに減少して3週目には2,100に減少し、以後はゆるやかに推移した。14号牛(図5)はWBCが投与前8,300であったが、2週目には9,600と増加し、3週目には減少し、以後6週目まで増加し、2カ月目には7,200まで減少した。NtとLyは6週目までWBCと同様の推移をしたが、6週目と2カ月目に逆交叉の変化を示した。

血清と乳清のTPの推移を図6に示した。5号牛のTP濃度は、14号牛より常に低値で推移

図5. 初乳グロブリン投与によるWBC、Ly、Ntの推移(14号牛)

図6. 初乳グロブリン投与による血清、乳清中のTPの推移(黒丸5号牛、白丸14号牛)

した。5号牛の血清と乳清のTPは4週目まではおおむね平行し、ゆるやかな増減で推移したが、乳清TPは6週目に減少して2カ月まで推移し、血清TPではわずかに増加ぎみに推移した。

14号における血清と乳清のTPは、ゆるやかな増減でおおむね平行して推移したが、6週目と2カ月目に血清では増加し、乳清では減少した。

5号牛と14号牛の血清TPは、初め平行して推移したが、半ばに5号ではゆるやかな減少を示し、14号牛ではゆるやかな増加で推移した。乳清TPでは初め5号牛と14号牛に差がみられたが、2週目には差が縮まり、以後両者の増減により末広がり差を示した。

血清と乳清の γ -Globの推移を図7に示した。

図7. 初乳グロブリン投与による血清、乳清の γ -グロブリンの推移
(黒丸5号牛、白丸14号牛)

5号牛における投与後の血清 γ -Globは水平に推移したが、乳清 γ -Globは2週目に著増してピークを示し、3週目には減少し、再び4週目に増加し、2カ月目には投与前の値に減少した。14号牛における投与後の血清 γ -Globは1週目に著増し、4週目まで維持し、以後ゆるやかに減少した。乳清 γ -Globは投与後1週目に最高に増加し、3週目まで減少し、4週目まで維持し、6週目に再び増加し、2カ月目には投与前の値よりも減少した。

初乳グロブリンの投与は、血清や乳汁中の γ -Globを増加させる点で意義があり、その持続

期間は3週間が信頼しうる期間で、あるいは約1カ月半位は有効な期間とも思われた。

3. 乳房炎の野外試験成績

- 1) 供試牛は60年12月～61年8月に発症した49年2月4日～59年6月5日の45頭で、その概要を表1に、臨床症状を表2に示した。

表1. 発症牛45頭の概要

区 分	頭 数
生年月日 昭和49年2月4日～昭和59年6月5日	
産 歴	
1～2産	21頭
3～5産	17〃
6産以上	7〃
繁 殖	
妊 娠	23頭
分娩直後	7〃
生理空胎	9〃
妊否不明	6〃
乳 量	
乾 乳	17頭
(kg/日)	
20以下	3〃
20～30	18〃
31以上	7〃

表2. 症 状

区 分	数 頭
体 温	38.5～38.9℃ 11頭
	39.0～39.5℃ 28〃
	39.6℃以上 6〃
食 欲	— 9頭
	— 7〃
	— 21〃
	— 8〃

体温は38.9℃以下が45頭中11頭、39.5℃以下が28頭で最も多く、39.6℃以上が6頭であった。食欲のなかったもの9頭、 $\frac{1}{3}$ の食欲が7頭、 $\frac{2}{3}$ の食欲が21頭で最も多く、食欲に異常のなかったものが8頭であった。罹患乳房の所見を表3に示した。急性乳房炎は28頭で最

表3. 乳房炎の所見

区 分	頭 数
乳房炎	
急 性	28頭
慢 性	13〃
潜 在 性	4〃
計	45〃
分房別	
右 前	20分房
右 後	17〃
左 前	16〃
左 後	27〃
計	80〃
分房数	
1分房	27頭
2分房	9〃
3分房	5〃
4分房	4〃
計	45〃

表4. 血液検査所見

	投与前	投与後
WBC	5905 ± 3100	7318 ± 1224
Ht (%)	33.03 ± 3.92	32.10 ± 3.10
Hb (g/dl)	9.37 ± 1.57	8.98 ± 0.75

白血球像所見

	投与前	投与後
Eos	392.68 ± 393.27	385.67 ± 376.89
Met	41.33 ± 74.99	0*
Sta	1.095.38 ± 729.86	618.39 ± 333.71*
Seg	1.086.52 ± 562.75	1,989.08 ± 1,157.74**
Ly	2,881.64 ± 995.58	3,958.40 ± 1,231.65**
Mon	359.25 ± 265.73	339.56 ± 234.18
Ba	17.72 ± 41.93	0 0

* P < 0.05

** P < 0.01

も多く、慢性乳房炎は13頭、潜在乳房炎は4頭であった。これらを分房別にみると、右前分房は20分房、左後分房は27分房で最も多く発生し、右後分房は17分房、左前分房は16分房で、計80分房が罹患した。さらに罹患分房の数は、1分房のみ罹患したものが27頭で最も多く、2分房罹患が9頭、3分房罹患が5頭、全分房罹患が4頭であった。

2) 発症20頭における投与前後の血液検査所見を表4に示した。WBCは投与後増加し、HtとHbはわずかに減少した。白血球像ではEosはわずかに減少、MetとStaは有意な減少がみられた($P < 0.05$)。SegとLyは増加し($P < 0.01$)、MoとBaは減少した。

3) 血清生化学検査所見を表5に示した。

TPは投与後わずかに減少、Albはわずかに増加、 γ -GTPもわずかに増加、LDHは投与後増加した($P < 0.05$)。CPK・GOT・Gluは減少し、Caは増加し($P < 0.05$)、i-Pはわずかに減少し、K、Mgはわずかに増加した。

血清蛋白質電気泳動所見を表6に示した。TP、Albは投与後わずかに減少し、 α -Globは

表5. 生化学的検査所見

		n = 20	
	投与前	投与後	
Tp (g /dl)	6.81 ± 0.75	6.74 ±	0.74
Alb (%)	2.90 ± 0.65	2.98 ±	0.45
γ -GTP (mu /ml)	23.40 ± 13.93	23.96 ±	17.78
LDH(W /ml)	1,382.95 ± 264.97	1,566.55 ±	244.48*
CPK(mu /ml)	22.00 ± 27.58	14.18 ±	7.99
GOT(K /ml)	52.22 ± 15.31	46.61 ±	16.04
Glu (mg /dl)	58.15 ± 8.38	53.30 ±	10.33
Ca (%)	8.93 ± 0.93	9.80 ±	1.00*
i -P(%)	5.54 ± 0.88	5.31 ±	1.84
Mg (%)	2.10 ± 0.46	2.23 ±	0.23
K (%)	4.25 ± 0.73	4.39 ±	0.95

* $P < 0.05$

表6. 血清蛋白分画所見

		n = 20	
		投与前	投与後
TP	(g / dl)	6.81 ± 0.75	6.74 ± 0.74
Alb	(%)	3.23 ± 0.22	3.00 ± 0.37
α_1 -G	(%)	1.23 ± 0.42	0.48 ± 0.37
α_2 -G	(%)		0.79 ± 0.13
β -G	(%)	0.66 ± 0.12	0.74 ± 0.29
γ -G	(%)	1.65 ± 0.38	1.80 ± 0.49
A/G比		0.90 ± 0.11	0.81 ± 0.16

表7. 乳房炎起因菌の検出率

		n = 27	
菌種	頭数	%	
白色ブ菌	4	14.81	
黄色ブ菌	9	33.33	
連鎖球菌	5	18.52	
大腸菌	7	25.93	
G ⁺ 桿菌	1	3.70	
セラチア菌	1	3.70	

ほとんど変化なく、 β -Globおよび γ -Globは増加した。したがってA/G比は投与後低下した。

4) 乳汁細菌検査所見を表7に、感受性検査所見を表8に示した。大腸菌は33.33%の検出で最も多く、黄色ブドウ球菌は26.67%、連鎖球菌17.78%、以下白色ブドウ球菌、溶血性連鎖球菌、 G^+ 桿菌、セラチア菌、コリネバクテリウムが検出された。

5) 乳房炎の治療成績

供試牛45頭、86分房について行った。併用薬はマスジェット、マストレアン、カナペン、アルバーシリンを症状に応じ1～4回投与した。初乳グロブリンは1回に60ml、あるいは80mlを1～3回投与した。治療成績の比較を表9に示した。対照群47頭には抗生剤を2～3回投

表8. 薬剤感受性検査成績

薬 種	n = 27			
	—	+	≠	≡
ACG	8	3	7	6
ABPC	2		3	11
OTC	1		12	12
KM	4	2	11	7
SM	11	3	5	7
TC			3	3
FRM	5	5	5	9
OL	3	3	7	6
MDIPC	10	1	11	3
EM	3	2	4	5
CL	5			
NFPC	5		1	4

表9. 初乳グロブリンの乳房炎治療成績

区 分 頭 数	投 与 回 数				併 用 薬 回 数				薬 効 (%)				平 均 治 癒 日 数
	1	2	3以上		1	2	3	4以上	≡	≠	+	—	
対照群	47	—	3	44					3 (6.38)	15 (31.91)	14 (29.79)	15 (31.91)	7.74
レバミゾール 投 与 群	10	6	3	1	2	3	1	4	3 (30.00)	2 (20.00)	2 (20.00)	3 (30.00)	7.10
初乳グロブリン投与群 60ml SC	24	21	3	—	5	11	3	5	8 (33.33)	7 (29.17)	3 (12.50)	6 (25.00)	5.14
80ml SC	21	15	5	1	10	2	4	5	10 (47.62)	5 (23.81)	1 (4.76)	5 (23.81)	4.50
50ml IV	4※	4	—	—	—	1	3	—	—	—	1	3	—
計	45	36	8	1	15	13	7	10	18 (40.00)	12 (26.67)	4 (8.89)	11 (24.44)	4.82

併用薬＝マスジェット、マストレアン、カナペン、アルバーシリン

※ 45頭に含む

与し、68.09%の治癒を得た。治癒期間は7.47日であった。レバミゾール投与群10頭は、抗生剤を1～4回、レバミゾールを1～3回投与し、70.0%の治癒率と7.10日の治癒期間であった。初乳グロブリン投与群45頭では、初乳グロブリン60ml投与区24頭は併用薬1～4回、初乳グロブリン1～2回投与で75%の治癒率と5.14日の治癒期間であった。初乳グロブリン80ml投与区では、76.19%の治癒率と4.82日の治癒期間を要し、80ml投与区では60ml投与区より治癒率が高く、治癒期間も短縮され、対照群とレバミゾール投与群より優れた成績であった。これは従来の治癒法を免疫学的に一步前進させたものと考えられる。また、治癒困難な4頭に初乳グロブリン50mlを乳房動脈内投与を行い、速かに好転させることができた。

4. 乳房炎の予防試験成績

1) 搾乳牛の乳房炎予防についての試験成績

先ず意外な興味ある事実から説明すると、A農家にウシ・コロナウイルス下痢症が発生し（表10）、搾乳牛18頭中14頭、育成乳牛10頭中10頭、子牛6頭中3頭の計34頭中27頭が発病した。

表10. A農家のウシ・コロナウイルス下痢症の発生状況
(昭和61年4月20日～4月30日)

区 分	搾 乳 牛	育 成 乳 牛	子 牛	計
非 発 症 牛	4 a)	—	3 b)	7
発 症 牛	14	10	3	27
計	18	10	6	34

a) 3月に乳房炎のため初乳グロブリン60mlSC.

b) 3月に感冒のため初乳グロブリン15～20mlSC.

非発病の搾乳牛4頭は、3月に乳房炎で初乳グロブリンを投与した牛であり、子牛3頭の非発病牛は3月に感冒のため初乳グロブリンが投与されていた。すなわち、非発病牛は初乳グロブリン投与牛に限られていたことから、感染症の予防には免疫学的効果があったものと考えられる。また、B農家は搾乳牛16頭で、乳房炎罹患率が著しく高く、60年度には28件で、月平均2.33件発生した。また、61年度には5月までに15件で月平均2.14件の発生があった。

多発疾病の防止と、非発病期間の延長がどこまで維持できるか、5月末全頭に初乳グロブリン80mlを投与し、さらに7月に80mlを投与したところ、9月に1頭の発症をみただけで、これを図8に示した。このことから初乳グロブリンの投与は搾乳中の乳房炎予防に有効であることが示唆された。

図 8. B 農家の乳房炎の発生状況と発生防止
(搾乳牛 16 頭、パイプライン)

2) 乾乳牛における乳房炎予防成績を表 11 に示した。

実施期間は 61 年 5 月から同年 8 月までで、50 年 8 月 11 日～59 年 6 月 23 日生 46 頭に初乳グロブリン 60 ml と 80 ml を 1 回投与し、分娩までの日数と発生との関係をみた。その結果、投与後 30 日以内に分娩した 9 頭中 3 頭 (6.52%) が発症し、投与後 31～60 日に分娩した 30 頭 (65.22%) では発症がなく、投与後 61 日以上牛では 3 頭 (6.52%) の発症にすぎなかった。これは乾乳の何時の時点で投与すれば効果的であることを示唆したもので、分娩前 1～2 カ月以内に投与するのが適当と考えられた。

次に他剤との比較成績を表 12 に示した。SSC・BACTERIN 投与群は実施期間の 35

表 1 1. 乳房炎の予防試験

(1) 乾乳牛に対する初乳グロブリンの応用

実施期間 1986. 5. ~ 1986. 8

供試牛 56. 6. 23 ~ 50. 8. 11生 46頭

産 歴 頭 数	産 歴 頭 数
0 3	4 7
1 3	5 5
2 12	6 3
3 11	7以上 3

(2) 投与前から分娩までの日数別成績

日 数	非発生頭数 (%)	発生頭数 (%)
30日以内	6 (13.04)	3 (6.52)
31~40	9 (19.57)	—
41~50	7 (15.22)	—
51~60	14 (30.43)	—
61~70	2 (4.35)	2 (4.35)
71以上	2 (4.35)	1 (2.17)
計46	40 (86.96)	6 (13.04)

表 1 2. 乾乳牛に対する乳房炎予防試験成績の比較

供 試 品	投 与 期 間	投 与 量、ml	頭 数	非発生牛%	発生牛%
SSC・BACTERIN※ 投 与 群	1960.10 ~ 1961.1	15 ~ 20	46	³⁷ (80.43)	⁹ (19.57)
		60	23	¹⁹ (82.60)	⁴ (17.39)
初 乳 グ ロ ブ リ ン 投 与 群	1986.5. ~ 1986.8	80	23	²¹ (91.30)	² (8.70)
		計	46	⁴⁰ (86.96)	⁶ (13.04)

※Staphylococcus (40%)、Streptococcus (40%)、E. Coli (20%)

年10月~36年1月に29年2月8日~32年8月7日生の46頭のうち、9頭(19.57%)が発症したが、初乳グロブリン投与群は、60ml投与区では23頭中4頭(17.39%)、80ml投与区では23頭中2頭(8.70%)が発症し、計46頭中6頭(13.04%)の発症をみた。80ml投与区は60ml投与区より予防の効果が高く、また、SSC・BACTERINより優れた予防率であった。以上のことから初乳グロブリンは乾乳牛の乳房炎予防にも適用されと考えられる。

5. 各疾病に対する試験成績

表13に示したように、発熱、感染病および麻疹など103頭に対し、初乳グロブリン60ml~80mlを1~3回投与し、88頭(85.44%)の治癒成績を収めた。

表1 3. 各種疾病への応用

疾 病 名	頭 数	治 癒	不 治
乳 房 炎	4 5	3 4	1 1
コロナウイルス 下 痢 症	2 7	2 7	0
子 牛 下 痢 症	6	6	0
開 腹 手 術	8	6	2
子 牛 肺 炎	8	8	0
産 蓐 熱	3	3	0
蓐 麻 疹	1	1	0
真 菌 症	1	1	0
計 (%)	9 9	86 (86.87)	13 (13.13)

6. 副作用の有無

臨床的に局所および全身を観察したが、全頭において全く異常を発見することができなかった。

考 察

供試品の初乳グロブリンは、アメリカのインプロ社から輸入したもので、分娩前の乳牛に *Staphylococcus*、*Streptococcus*、*Escherchia coli*、 G^+ 菌、 G^- 菌の抗原を感作し、初乳の乳清を限外濾過法で分離した低分子量部分の蛋白質成分の溶液である。乳清グロブリンは個体によって著しく差異があるので、特定の抗原を感作し、一定の免疫グロブリンを産生させる必要がある。この供試品を電気泳動で観察すると、A1bは欠如し、 α 、 β 、 γ -Glob の分画成分であった。この γ -Glob にはIgG、IgA、IgMが含まれ、IgGが最も多く、IgAとIgMは少ない。IgGとIgMは主に血液中に、IgAは腸管や肺、子宮粘膜に存在し、抗体として作用するといわれている。牛の初乳には蛋白質が8～14%も含まれ、約 $\frac{1}{2}$ が免疫グロブリンで、母牛の血液に由来し、乳腺から乳汁中に移行し、一部の免疫グロブリンは乳腺で生産されるという^{4,8,15)}。

新生子牛の投与試験では、初乳グロブリンの投与によって、WBC、Nt、Ly、Mo の増加と血液TP、 γ -Glob の有意の増加がみられ ($P < 0.05$)、高橋¹⁶⁾、阿部¹⁾らによれば子牛血清のIgG濃度とTPと間に高い正の相関関係がみられるという。

搾乳牛の投与試験では、5号牛でWBCの調整的役割と、血中乳汁中のTPと γ -Globの維持にあずかったものと思われる。14号牛では、WBCとLy、Ntの関係は平行的変化が6回目まで維持され、2カ月目に逆交叉したが、血中、乳汁中のTPは2カ月目まではおおむね同じレベルで推移し γ -Globの血中濃度は投与後増加し、4週目まで維持し、2カ月目に減少した。乳汁中では投与後1週目に最高値まで増加し、3～4週目に減少し、6週目に再び増加し、2カ月目には投与前の値に減少した。WBC、Ly、TP、 γ -Globの総合的所見から免疫的信頼期間は投与後3週間で、約1カ半月位の有効性があるものと推察された。この期間内に乳房炎や感染症、その他の疾病はみられなかった。

関¹³⁾はレバミゾールの投与試験で、Ly、Nt、Moなど炎症および免疫に関与する細胞に作用し、免疫能の低下を正常域に回復させる作用があるが、正常なものに対してはほとんど作用しないと述べ、

血清 γ -Glob量や抗体産生に影響のみられる場合には、レバミゾールが直接抗体産生に役割を果たすが、これはBリンパ球やマクロファージを介しての影響であると考察している。久米⁵⁾によれば、レバミゾールは低下している宿主の免疫能を正常化し、マクロファージおよび好中球の貪食能と遊走能を亢進増強させるとともに幼若Tリンパ球の分化にも作用して胸腺ホルモン様の作用があり、またTリンパ球に作用して細胞性免疫を増強する。液性免疫ではTリンパ球が協力し、マクロファージで処理された抗原情報に基づいてレバミゾールは、Bリンパ球、マクロファージを介して二次的に作用し、液性免疫を発現すると述べている。よって、初乳グロブリンは、レバミゾールに類似した免疫能増強剤であると考えられる。

乳房炎の治療試験は45頭中80分房の乳房炎に対し、初乳グロブリン60ml投与区と80ml投与区に分けて行い、75.56%の治癒率と4.82日の短かい治療期間の成績を収めた。これは対照群やレバミゾール群より優れていた。また、治療困難な4頭の乳房炎に対し初乳グロブリン50mlを乳静脈内に投与し、全例好転させることができた。乳房炎は微生物の感染によって発病するが、他の感染症ではその予防法が確立されているが、乳房炎の治療や予防は満足すべき方法がない。それだけに乳房は組織学的、生理学的、遺伝学的、免疫学的に特殊な構造と機能をもち、血管、神経、リンパ管が密集し、飼料良否、栄養のバランス、体の障害、寒暖、環境条件などの刺激に対して鋭敏に反応する精巧な器官であるのに、体のうちでは最も糞尿に汚染され感染の機会に曝されている。WBCの著しく減少している症例がみられるが、免疫能低下と関連し起病因菌に対する抵抗力が減弱し、重症な乳房炎を発して泌乳停止¹⁴⁾や死亡するにいたる。またEosの減少や消失している症例も多いが、著しく増加している例もあり、これはアレルギー性によるものと思われる。LDHの減少は免疫グロブリンの異常¹⁷⁾と関連し、さらにCaの減少は分娩と泌乳とも関連するが、免疫能の低下とも関連があるものと思われる。Caの減少は血管の透過性を亢進して免疫グロブリンの低下を招来し、易感染状態を起こすが、炎症が成立するとヒスタミン様物質の産生によってさらに血管透過性が高まり^{18,19)}、免疫学的反応が強まる。初乳グロブリン投与後は γ -Globを増加させ、乳房炎の治療転帰を早めたと考えられる。

初乳グロブリン投与による乳房炎発生の予防は、ウシ・コロナウイルス下痢症発生の同一牛舎内で、初乳グロブリン投与牛では発症がみられなかったことから、乳房炎多発牛舎に応用し、優れた予防効果をあげることができた。このことから、乾乳牛46頭に初乳グロブリンを60ml投与区と80ml投与区に分けて応用し、86.95%の予防率をあげ、80ml投与区は60ml投与区より予防率が高く、SSC・BACTERINよりも優れていた。久米⁶⁾は、ワクチン接種牛では乳汁中の菌の増殖が抑制されたことを認め、黄色ブドウ球菌ワクチンの予防試験で⁷⁾、泌乳期の牛では発症を防御し症状を軽減させたが、潜在性乳房炎の発症を防御することはできなかったと述べている。また、生理食塩水、蒸留水、牛乳を乳房内にそれぞれ注入し、反応と菌叢の変動を観察したが³⁾、その程度は生理食塩水>蒸留水>牛乳の順であった。また、トキシイドを乾乳の山羊に注入して分娩後の抗溶血毒素価を調べたところ、注入乳房における初乳中の抗体価は対照乳房より高く、炎症は軽度で乳汁中に出現した抗体の大部分は局所で生産されたものであろうと考察した。

乳房炎の場合、血中 γ -Globのかなりの量が乳汁中に出現するが、久米³⁾は、抗体は血漿中の約 $\frac{1}{100}$ が乳腺を通過し、発症分房では正常に比べ通過量の多いことから、ワクチンによる予防治療の可能性を示唆した。乾乳期の乳腺は蛋白の吸収と免疫グロブリンの選択的蓄積が起こるという¹⁴⁾。起病因菌が定着し発症するに十分な菌数に増殖しなければ、抗体は役割を果たさない。このことは乳腺感染を予防できないむずかしさを示唆している¹⁴⁾。しかし、著者らは初乳グロブリンを乾乳牛に投与し87%の発

生防止ができた。さらにこのことは乾乳用抗生物質剤と異なり、耐性菌やTTC反応などによる出荷停止などの問題を解消する点で価値があると思われる。

このほか各種疾病に応用し、その有効性を認めることができた。乳房をとりまくいろいろな問題はあ
るが、分娩前後の乳房炎多発、高泌乳能力牛の発症防止、他の疾患との関連など、また乳房炎は一旦発
症すると防圧することは困難であるが、新感染や潜在性、あるいは慢性からの発症の防止のためにも、
生産物の有効有利販売の点からも、酪農振興のため努力しなければならない課題であろう。終りに初乳
は蛋白質含量が多く、免疫抗体が多く、ビタミンやミネラルが豊富に含まれているので、この利用方法
が確立すれば、酪農もまた新たな道が広がるものと思われる。

引用文献

- 1) 阿部正夫・鮎田安司・直田 雅・津吉 炯・新井加三・荒井 徹 (1982), 初乳哺乳技術の合理化に関する試験, 栃木県酪試研報No. 108, 1 ~ 18.
- 2) 阿諏訪次郎・安里 章 (1981), 免疫賦活剤レバミゾールによる慢性の治療試験, 日獣会誌 34, 学会特集号, 23 ~ 24.
- 3) 飯塚三喜・久米常夫・原 茂・野附 徹 (1979), 牛の乳房炎, 125 ~ 135, 日本獣医師会, 東京.
- 4) 金丸義敬 (1986), ウシ初乳の免疫グロブリン分子, 日畜会報 57, 191 ~ 200.
- 5) 久米常夫 (1984), 牛の乳房炎、乳房の感染と抵抗、その一断面, PP, 112, 近代出版, 東京.
- 6) 久米常夫・平棟孝志・乾 純夫・村瀬信雄 (1976), 黄色ブドウ球菌性牛乳房炎のワクチン接種による免疫試験, 家衛試研報No. 73, 6 ~ 13.
- 7) 久米常夫・村瀬信雄 (1976), 黄色ブドウ球菌ワクチンによる牛乳房炎予防の野外試験, 家衛試研報No. 73, 50 ~ 54.
- 8) 村田英雄 (1985), 母乳と免疫, 19 ~ 22, チクサン出版社, 東京.
- 9) 小野寺強・塚本俊一・久米常夫 (1980), 塩酸レバミゾールによる牛慢性乳房炎の治療成績, 日獣会誌 33, 375 ~ 378.
- 10) Ovadia, H., Flesh, J. and Nelken, D. (1978), Prevention of bovine mastitis by treatment with levamisole. Israel J. Med. Sci. 14, 394 - 396.
- 11) Renoux, G., et Renoux, M. (1971), Effet immunostimulant d'un imidothiazole dans l'immunostimulant des souris contre l'infection par Brucella abortus. C. R. Acad. Sci. 272 D, 349 ~ 350.
- 12) 佐藤七三郎・佐藤 彪・今野与三郎 (1961), 乾乳牛の乳房炎予防を目的としたSSC・BACTERINの応用試験について、未発表.
- 13) 関 泰宏 (1981), 免疫増強剤レバミゾールについて, 獣医界No. 119, 34 ~ 40.
- 14) Schalm, O. W., Carroll, E. J., and Jain, N. C. (1971), Bovine Mastitis, Lea & Febiger, Phila. Penn. [保坂安太郎訳 (1973), 牛の乳房炎, 315, 349 ~ 350, 学窓社, 東京]
- 15) 祐川金次郎 (1973), 乳タンパク質, 337 ~ 351, 酪農技術普及学会, 東京.

- 16) 高橋淳根 (1986). 導入直後の乳用牛の下痢症に対する BIOGEN 1 の投与成績. 日畜学会東北支部会報 36, 59.
- 17) 屋形 稔・杉田 収 (1984). 酵素の検査診断学. 60~70. 克誠堂出版, 東京.
- 18) 山村雄一 (1983). 臨床生化学講座, 63~67, 菜根出版, 東京.
- 19) 山村雄一・信太隆夫編 (1983). アレルギーの診療. 20~26, メディカルトリビューン, 東京.
- 20) 吉田康幸・佐藤輝夫・高桑一雄・浜名弘彦・渡辺正基 (1981). 免疫増強剤レバミゾールの経口投与によるウシの慢性乳房炎治療試験. 獣医新報 No. 715, 10 ~ 14.