

## 鶏の壊死性腸炎 -発症要因を中心として-

### はじめに

鶏の壊死性腸炎とは、言葉の通り小腸に壊死性の腸炎を起こす疾病で、古くからよく知られており、農場に大きな被害を与えてきました。気温の高いこの季節に増える疾病です。この疾病の原因となる菌はクロストリジウム・パーフリングENSですが、菌単独で発症することは稀で、発症には環境要因が大きな影響を及ぼしていることが分っています。そこで今回は、発症要因を中心として、壊死性腸炎について解説したいと思います。

### 症状

鶏が壊死性腸炎に罹患すると、一般的には食欲減退、沈鬱、赤褐色/黒褐色タール便などが症状として認められ、死亡率も上昇します。壊死性腸炎が流行している鶏舎には独特の刺激臭があり、経験のある飼育管理者は臭いで壊死性腸炎が分ると言います。

### 病理所見

腸炎は、小腸に局限して病変が認められます。小腸を切開すると、粘膜面は肥厚してトルコタオル様の“偽膜”を形成しています(写真1)。この偽膜は壊死性腸炎の特徴的な所見であり、水で軽くすすいだり、粘膜面を軽くこそぐ程度では容易に剥がれません。

### 原因菌

原因菌はクロストリジウム・パーフリングENS(以下、Cp菌)です。Cp菌は、グラム陽性の偏性嫌気性菌で、酸素のある環境では増殖しません。また、条件の悪い環境では芽胞(殻のような球状体)を形成して休眠状態に入り、環境中に長く生存することができます。菌が発現する毒素の種類によりA-E型に分類されますが、鶏に壊死性腸炎を起こす型は、 $\alpha$ 毒素を発現するA型および $\alpha$ と $\beta$ 毒素を発現するC型です。Cp菌は腸内細菌叢の一種で健康な動物の腸内にも見られ、ま

たCp A型菌は土壌にも広く存在しています。

これまでは、壊死性腸炎の病態の原因はこの $\alpha$ 毒素によるものと考えられてきました。ところが近年、“発症鶏と健康鶏由来のCp菌が産生する $\alpha$ 毒素の量に違いがない”<sup>1)</sup>“壊死性腸炎の病変の程度と、 $\alpha$ 毒素産生量に相関がない”<sup>2)</sup>などの報告があり、 $\alpha$ 毒素は壊死性腸炎を誘発する本体ではないのではないかという議論が生じていました。2008年、Keyburnらは、壊死性腸炎と関連が深いと考えられる、新しい毒素NetBを同定しました<sup>3)</sup>。その後の多くの調査から、壊死性腸炎発症鶏由来のCp菌は、確かにNetB毒素遺伝子を有している割合が多いようです。オーストラリアでは70%、カナダでは95%、米国では85%が壊死性腸炎由来Cp菌でNetB陽性だったと報告されています<sup>4)</sup>。日本では、川原らの調査で36%でした<sup>5)</sup>。

ちなみに、 $\alpha$ 毒素とは、生体内に元来備わっている酵素であるホスホリパーゼCと同じものであり、細胞内の情報伝達をかく乱することで毒性を示すと考えられてきました。一方、NetB毒素は孔形成毒素(膜孔形成毒素)のグループに含まれます。孔形成毒素とはその名の通り、細胞膜に穴を開け細胞を破壊する毒素で、大腸菌や黄色ブドウ球菌など、知られている細菌毒のうち35%がこのグループに含まれます。

### 発症要因

新しい毒素が同定されたからと言って、それが壊死性腸炎発症の必要十分条件という訳ではありません。表2に示す通り、壊死性腸炎由来菌の全てがNetB毒素を発現しているわけではありませんし、Cp菌は環境や腸内には常に存在しているので、発症には環境要因が大きな役割を果たしていることは間違いありません。壊死性腸炎発症鶏の小腸内からは、健康鶏で検出される1000-10万倍の菌が分離されます。すなわち、発症にはCp菌の過剰増殖が必要であり、菌の過剰な増殖を引き起こす要因がその外側にはあります。

今回は、様々な要因の中から、コクシジウムとの混合感染、飼料の影響および病原性Cp菌の性状について解説します。

・コクシジウムとの混合感染:壊死性腸炎の発症要因として、コクシジウムとの混合感染は最も多い事例です。平成24年に開催された第264回鶏病事例検討会でも、テーマとして“コクシジウム症と壊死性腸炎”が取り上げられ、多くの報告がありました。また、ある開業獣医師の先生は、「10年間腸炎の病性鑑定に携わってきて、壊死性腸炎症例からコクシジウムが検出されなかった事例はなかった。」と言われていました。コクシジウムの先行感染がCp菌増殖を増長する理由は、以下のよう

- ①コクシジウムの細胞内寄生により、腸管上皮細胞が損傷を受け粘膜の分泌が弱くなる。
- ②通常であれば粘膜中に存在するCp菌が腸管上皮細胞に直接接触する機会が増す。
- ③細胞間マトリクス成分であるコラーゲンにCp菌が定着する。
- ④障害を受けた細胞や組織の漏出液はCp菌の栄養素。
- ⑤細胞の障害により腸が弛緩し、腸内容が滞留すれば、酸素濃度が低下してCp菌増殖に好都合

このように、コクシジウムの感染はCp菌の増殖に都合がよい理由があるのです。これらの理由に加えて、腸管内の免疫反応も絡み、典型的な壊死病変が形成されていくのだと思います。

混合感染の事例で分離されるコクシジウム(オーシスト)とCp菌の量が報告された例について一覧表(表1)にまとめました。かなり幅がありますが、目安としてご利用ください。

・飼料の影響:飼料中の小麦、ライ麦などの麦類は難消化性多糖類であり、消化されにくいいため腸管内に滞留する時間が長くなります。すると腸管内の酸素濃度が低下し、嫌気性菌であるCp菌増殖に好都合となります。ただし、日本の配合飼料における小麦類の含有量は少ないため心配するほどではないと思います。それより日本の飼料で懸念されるのは、飼料用米を用いる場合ではないかと思っています。数々の研究により、飼料用米は栄養成分上トウモロコシと変わらず、また鶏に給餌した際の生産性も遜色ないことが報告されています<sup>6)</sup>。飼料用米栽培による休耕田の有効活用や、家畜飼料自給率の向上のために、飼料用米は推奨されるべきであることに異論はありません。ところで、飼料用米は給餌する際の形態として白米、玄米、粳米の3つがあります。コスト抑制のためには、精製度が低い粳米がより望ましいのですが、粳は難消化性の繊維質

です。もしかすると、壊死性腸炎発症の要因として、小麦などと同じ働きをするかも知れません。昨年の弊所の検査において、大雛導入後程なくして産卵低下、死亡数が増加した事例では、剖検で筋胃のびらんと小腸の膨満(大量のガス貯留)が認められました。筋胃の病理組織検査では機械的なクチクラ層の破壊が認められ、腸管内容物からは大量(106pfu/g)のCp菌が分離されました。当該農場ではこのロットから飼料を変更し、粳米を使い始めたとのことでしたので、粳米と消化器の病変との関連が疑われた事例でした。飼料用米は粳米では使用しない方がいいのかも知れません。

飼料がカビ毒に汚染された場合には、壊死性腸炎の発症頻度が上がることを示す論文があります<sup>7)8)</sup>。飼料へ、カビ毒であるフモニシンやデオキシニレバレノール(DON)を添加すると、その後にCp菌を攻撃した際に壊死性腸炎病変を発現した個体の割合が、対照群と比較して有意に高くなったと報告されています。特に、DON添加の試験では添加量が3.0-4.0ppmとごく微量でも差が認められています。現在、飼料中のDONの残留基準値は1.0ppmです。基準値をやや上まわる程度の微量でも影響があるということです。なお、農林水産省消費安全技術センターの調査によると、鶏用配合飼料のDON値は、例年およそ0.1-0.3ppmで高頻度に検出されているようです<sup>9)</sup>。環境の整った実験より、あらゆる要因が絡む実際の野外現場の方が低用量で影響がある可能性も考えられます。カビ毒が壊死性腸炎発症の潜在的要因となっているかも知れません。

・病原性Cp菌の性状:Cp菌は腸内細菌叢の一種で健康鶏も保有していますが、健康鶏のCp菌にはNetB毒素遺伝子を保有していない割合が多いことは表2でお示した通りです。ところが、NetB遺伝子を保有している菌株は接合により保有していない菌株にその遺伝子(プラスミド)を受け渡すことが出来ます。接合とは、菌同士で接触して、互いの遺伝子の一部をやり取りする現象のことです。Cp菌の場合、NetB毒素やその他幾つかの病原性に関連する遺伝子は、プラスミドという環状のDNAに含まれており、このプラスミドのコピーが、保有している菌株から保有していない菌株へ次々に伝搬していくようです。すなわち、病原遺伝子が入ったプラスミドを持つCp菌が少しでも存在すると、それがドミノ倒しのように他のCp菌も病原性保有菌にどんどん変わっていく可能性があります。

## 対策

発症した場合の治療ですが、Cp菌に有効な抗生剤はペニシリン、アンピシリンなどのβラクタム系になります。テトラサイクリン系の抗生剤に対しては耐性菌の存

在が報告されているので使用しないようにしましょう。

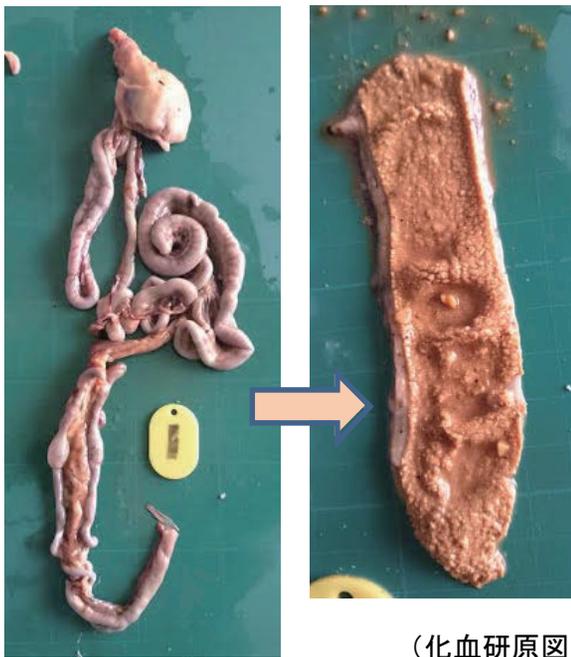
今回は、壊死性腸炎の発症要因を大きく3つ(コクシジウムとの混合感染、飼料の影響、菌自体の病原性)に分けてご説明しましたが、その中でも、コクシジウムとの関連が大きいと思います。従って、コクシジウム対策が重要になります。発生農場では、アウト後に入念な消毒が必要でしょう。鶏舎消毒は最低3回は繰り返し実施し、消毒剤は抗コクシジウム剤であるオルソ剤と、芽胞菌にも有効な塩素剤を交互に使用するとより効果的でしょう。予防にはコクシジウムワクチンも有効でしょう。また、飼料添加物のイオノフォア系抗コクシジウム剤は、Cp菌に対しても効果のあることが分かっていますので、ロット毎にワクチンとコクシ剤を交互に使用すると良いようです。

腸管内でCp菌の増殖を抑えることも効果があるでしょう。様々な腸内細菌、脂肪酸、糖、天然由来成分がCp菌の増殖を抑えることが報告されています。たとえばマンナン-オリゴ糖、アーテミスニン(ヨモギ属)抽出物、ユーカリ油、ベタイン、オメガ3脂肪酸、サポニン、エッ

センシャルオイルなど。腸内細菌では*Bacillus*属、*Enterococci*属、*Bifidobacteria*属および*Lactobacillus*属の多くの株でCp菌の増殖を抑制したとの報告があります<sup>10)</sup>。ちなみに表2は現在国内で販売されている主な生菌剤です。生菌剤の内容物のうち、赤文字で示した菌株は、Cp菌の増殖を抑えることが報告されているもので、殆どの製品に含まれていました。何を使うのであれ、生菌剤を使用することで一定の抑制作用はあるかも知れません。

最後に

壊死性腸炎の発生にはCp菌の異常増殖が必要であり、Cp菌の増殖を促進する様々な環境要因があります<sup>11)</sup>。今回はその中の3種類について述べましたが、床面の状態、換気又は免疫状態なども複雑に絡んで発症に至ると考えられています。先に述べた環境要因を排除することも重要ですが、やはり予防の前提はありきたりですが、適切な飼育管理(床面、餌、衛生、換気)になるでしょう。



(化血研原図)

写真1 壊死性腸炎による偽膜の形成

表1 コクシジウムとCp菌混合感染による壊死性腸炎発症時の病原体の量

報告	コクシジウム (OPG)	Cp菌 (cfu/g)	引用文献
佐藤ら	10 <sup>2</sup> -10 <sup>4</sup>	病理組織で大量の細菌塊	<a href="http://www.pref.niigata.lg.jp/HTML_Article/827/46/H26-20,0.pdf">http://www.pref.niigata.lg.jp/HTML_Article/827/46/H26-20,0.pdf</a>
富永ら	小腸10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup> 盲腸10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>	小腸10 <sup>2</sup> -10 <sup>8</sup> 盲腸10 <sup>8</sup> -10 <sup>9</sup>	鶏病研究会報, 19巻, 33-40, 1983
大原ら	大量	>10 <sup>6</sup>	<a href="http://www2.hiroshima-lin.jp/summary/kouen/gyouseki/2003/2003-10.htm">http://www2.hiroshima-lin.jp/summary/kouen/gyouseki/2003/2003-10.htm</a>
合田ら	10 <sup>2</sup> -10 <sup>4</sup>	分離	鶏病研究会報, 30巻, 1-6, 1994
坂井	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup> -10 <sup>9</sup>	動物の原虫病, 24巻, 22-29, 2009

表2 国内で販売されている生菌剤の一部

製品名	内容物
ビオスリー	<i>Enterococcus faecalis</i> T-110, <i>Clostridium butyricum</i> TO-A, <i>Bacillus mesentericus</i> TO-A, 消化酵素
アビガード	200以上の菌種
カルスポリン	<i>Bacillus subtilis</i> C-3102
ミヤゴールド	<i>Clostridium butyricum</i> MIYARI588, <i>Enterococcus faecium</i> 26, <i>Lactobacillus plantarum</i> 220
サルトーゼ	<i>Bacillus subtilis</i> 5種, <i>Enterococcus faecium</i> 26
CEテクト	SPF鶏盲腸内容物
ファインラクト	<i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Bifidobacterium pseudolongum</i>
ポートルースター	<i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Pediococcus acidilactic</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , プレバイオティクス(イヌリン?)

### 参考資料

- 1) Gholamiandekhordi AR, Ducatelle R, Heyndrickx M, Haesebrouck F, Van Immerseel F. 2006. Molecular and phenotypical characterization of *Clostridium perfringens* isolates from poultry flocks with different disease status. *Vet. Microbiol.* 113, 143-152.
- 2) Wilkie DC1, Van Kessel AG, Dumonceaux TJ, Drew MD. 2006. The effect of hen-egg antibodies on *Clostridium perfringens* colonization in the gastrointestinal tract of broiler chickens. *Prev. Vet. Med.* 74, 279-292.
- 3) Keyburn AL, Boyce JD, Vaz P, Bannam TL, Ford ME, Parker D, Di Rubbo A, Rood JI, Moore RJ. 2008. NetB, a new toxin that is associated with avian necrotic enteritis caused by *Clostridium perfringens*. *PLOS PATHOGENS* vol.4 Issue2 e26.
- 4) Rood JI, Keyburn AL, Moore RJ. 2016. NetB and necrotic enteritis: the hole movable story. *Avian pathol.* 45, 295-301.
- 5) 川原史也. 鶏コクシンジウムと壊死性腸炎を再考する. 2013. 鶏病研究会報. 49巻, 19-24.
- 6) 畜産草地研究所 プロジェクト研究 自給飼料を基盤とした国産畜産物の高付加価値化技術の開発. <http://www.naro.affrc.go.jp/nilgs/project/files/ricm2013-6.pdf>
- 7) Antonissen G, Croubels S, Pasmans F, Ducatelle R, Eeckhout V, Devreese M, Verlinden M, Haesebrouck F, Eeckhout M, De Saeger S, Antlinger B, Novak B, Martel A, Van Immerseel F. 2015. Fumonisin affect the intestinal microbial homeostasis in broiler chickens, predisposing to necrotic enteritis. *Veterinary Research* 46, 98 DOI 10.1186/s13567-015-0234-8
- 8) Antonissen G, Van Immerseel F, Pasmans F, Ducatelle R, Haesebrouck F, Timbermont L, Verlinden M, Janssens GP, Eeckhout V, Eeckhout M, De Saeger S, Hessenberger S, Martel A, Croubels S. The mycotoxin deoxynivalenol predisposes for the development of *Clostridium perfringens*-induced necrotic enteritis in broiler chickens. *PLOS ONE.* 9, e108775
- 9) 農林水産消費安全技術センター. FAMI Cが実施したモニタリング結果 <http://www.famic.go.jp/ffis/feed/info/sub2.html>
- 10) Caly DL, D'Inca R, Auclair E, Drider D. 2007. Alternatives to Antibiotics to Prevent Necrotic Enteritis in Broiler Chickens: A Microbiologist's Perspective. *Frontiers in Microbiology.* 1336, 1-16.
- 11) Hermans PG, Morgan KL. 2007. Prevalence and associated risk factors of necrotic enteritis on broiler farms in the United Kingdom; a cross-sectional survey. *Avian pathol.* 36, 43-51.