



皮膚壊死毒素の悪影響とその予防

1. はじめに

読者の皆様は「皮膚壊死毒素(DNT)」をご存じですか?「ボルデテラ・ブロンキセプチカ(Bb)又はパスツレラ・ムルトシダ(Pm)が産生する毒素で萎縮性鼻炎(AR)の直接の原因である」と答えられた方は正解です。DNTを産生しないBb、PmではARを全く起こさないことから、DNTはARの直接の原因として重大な悪さをしているわけですが、DNTの作用点は、単にARを起こすだけではなく、それ以外にもいろいろあるようです。

今回は、このDNTに着目し、その特徴、豚(又は動物)の生体に対する作用、被害の可能性について探りたいと思います。

DNTの概要

DNTはもともと、百日咳菌が産生する毒素として1909年に初めて報告されており意外と古くから知られています⁽¹⁾⁽²⁾。その病原性を追跡する過程で、動物の皮膚に注射したところ壊死を起こしたので、「皮膚壊死毒素」と呼ばれるようになったようです。この毒素は熱に弱いことから研究論文では「易熱性毒素」と呼ばれることもあります。百日咳菌はDNT以外に百日咳毒素を産生し、この毒素が原因でしつこい咳を発病させるため、ヒト用ワクチンには百日咳毒素が用いられます。今ではこのトキシドを含むワクチンのおかげで、子供の百日咳の発生はほぼ抑えられています。

ボルデテラ属菌の産生するDNTは、百日咳菌やBb菌の他に、パラ百日咳菌、ボルデテラ・アビウムも産生することがわかっています⁽²⁾⁽³⁾。パラ百日咳菌は百日咳よりは軽いものの似たような症状を発現し、アビウムは七面鳥など鳥類に呼吸器病(鼻気管炎)を起こすとされています。人や鳥類に対するDNTの影響は勉強不足で申し訳ありませんがよくわかりません。

DNTがARの直接の原因として認識されるようになったのは、Bbが1979年⁽⁴⁾、Pmが1986年頃から⁽⁵⁾です。Bb、Pmそれぞれの産生するDNTは、毒素作用も抗原性状も異なることがわかっています。

動物の生体に対するDNTの作用

以下に、Bb、Pmの産生するDNTの作用を紹介致します。

(1) 鼻甲介骨の萎縮

鼻甲介とは鼻の断面の渦巻きのこと(図1)、表面は粘膜、中は骨でできています。この骨は、骨を作る細胞(骨芽細胞)と骨を壊す細胞(破骨細胞)のバランスで、正常発育したり、十分発育しなかったり、変形したりします。

Eliasらの報告によれば、2~3週齢の若齢豚では、Bb-DNTでもPm-DNTでも、同様に重度の鼻甲介病変が確認されています(表1)⁽⁶⁾。7~12週齢の豚では、Bb-DNTを注射しても進行性の(重度の)病変は再現されなかったのに対し、Pm-DNTを注射すると進行性(重度)のAR病変が再現されています⁽⁶⁾。このことは、DNTのARを発病させる能力は、高週齢でも発病することから、Pm-DNTの方がBb-DNTより強いと考えてよさそうです。

DNTによる鼻甲介骨の萎縮は、Bb-DNTが骨芽細胞を少なくして⁽⁶⁾鼻甲介骨の発達を阻害すること、Pm-DNTが破骨細胞を活性化⁽⁶⁾して骨を溶かしてしまうことで起こると考えられています。Bb、Pmいずれも、自然感染ではDNTに対する免疫ができにくいと、ずっとノーガードで侵され続けることとなります(PmはときにDNT抗体を獲得することがあります)。

蛇足ですが、豚以外でも萎縮性鼻炎から毒素原性Pmが分離されたと報告されています(牛⁽⁷⁾、ウサギ⁽⁸⁾、ヤギ⁽⁹⁾)。豚以外ではBbの報告はなく、Pmが多いようです。

(2) 鼻粘膜損傷・鼻炎

Bb菌の感染又はBb菌感染+Bb-DNT注射で、鼻粘膜損傷が確認されています(図2、表2;Bb-DNT注射で、より重篤)⁽¹¹⁾。粘膜細胞そのものが損傷することから、異物の排除機構がうまく作動しない可能性があります。正常な鼻粘膜は線毛運動により、粘膜に付着した異物をのどに送る働きをしていますが、損傷すると、病原体がその部位で増殖し、呼吸器の奥へ侵攻するリスクが高まります。Pm-DNTでも、おそらく、鼻粘膜は侵されると思われます。

DNTだけを作らないBb変異株を作出したら鼻粘膜への

定着が若干低減したとの報告⁽¹⁰⁾がありますので、DNTによる鼻粘膜損傷そのものが感染を間接的に促進していると考えられます。

(3) 気管・気管支・肺への影響

同時に、DNTだけを作らないBb菌株では気管病変は認められなかったが、DNTを作るBb親株では半分の豚で気管病変(粘膜細胞の線毛の脱落、扁平上皮化生、管腔に粘液膿性の滲出物)が認められています。また、DNTだけを作らないBb変異株では肺病変は1%未満だったのが、親株では15%前後認められており、DNTは鼻甲介萎縮だけでなく、肺炎の起病にも関わっていると報告されています⁽¹⁰⁾。この実験は、菌の攻撃ですので、野外農場でも起こっている可能性があります。気管線毛運動にも影響を及ぼしているとするれば問題です。

これまた蛇足ですが、牛に豚用のパスツレラトキソイドを注射された臨床獣医師の話によると、呼吸器病が劇的に改善したという情報が複数あります。このワクチンにはDNTトキソイドしか入っていませんので、もしかしたら牛のパスツレラ症はDNT産生株の可能性があり、DNTが呼吸器症状の引き金になっている可能性が示唆される情報です。引き続きウォッチしたいと思います。

(4) その他の臓器や免疫への影響

Bb-DNTを注射すると、胃、肝臓、腎臓、リンパ節に重篤な病変が認められ、増体重にも大きく影響しています⁽⁶⁾。また、リンパ球が半分になっており、免疫への影響も懸念されます。ただし、この実験では30 μ gを3回と大量に注射されており、菌の感染量程度でどの程度影響があるのか引き続き調査が必要です。それでも、同じ量だけ注射したPm-DNTではこれらの悪影響はなかったことから、臓器や免疫への影響はBb-DNTの方が強いと言えるでしょう。

最後に

「毒素が原因の感染症は毒素を制すべし」という仮説を立てると、例外はほとんどありません。毒素が主成分のワクチンは、ヒト用ワクチンでは、百日咳、破傷風、ジフテリア、動物用では、牛のクロストリジウム感染症、豚のAR(Bb・Pm感染)、Appなど、有効なワクチンはほとんどトキソイドを含むようになりました。DNTの作用を考えると、DNTに対する免疫を付与できることと、できないことの差は大きいというほかありません。



図1 鼻甲介の写真(左;正常、右;萎縮)
(化血研(現明治アニマルヘルス)原図)

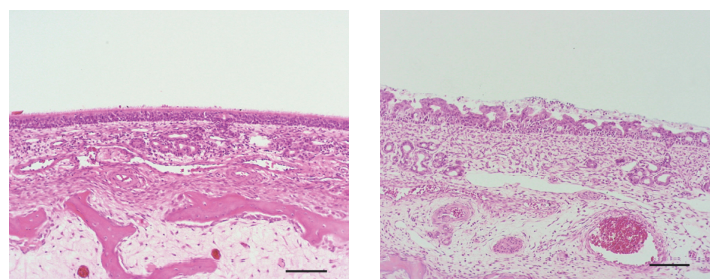


図2 Bb菌およびBb-DNTの鼻粘膜への影響
(左;正常(免疫群)、右;変性(対照群) 図中バーは0.1mm)
(化血研(現明治アニマルヘルス)原図)

表1 Pm及びBb由来DNTの豚に対する毒性

豚の週齢	毒性	Pm-DNT	Bb-DNT
2~3週齢	鼻甲介骨病変 ¹⁾	形成(重度)	形成(重度)
7~12週齢	鼻甲介骨病変	形成(重度)	形成(一過性)
	体重減少率 ²⁾	13.2%	35.0%
	脾臓の萎縮 ³⁾	なし(1.06)	あり(0.49)

1) 毒素を筋肉内に注射した成績

2) 対照群の増体重に対する比較

3) ()内は対照群の相対脾重量(脾臓重量/体重)に対する値

(Eliasら, Jpn. J. Vet. Sci., 52(4), 677-88, 1990より作表)

表2 Bb菌およびBb-DNTの鼻粘膜への影響と毒素中和抗体の有効性

試験区分	攻撃		鼻粘膜				鼻甲介萎縮		死亡
			上皮細胞変性		炎症細胞滲出		左	右	
	Bb菌	Bb-DNT	左	右	左	右			
免疫	+	+	0/4 ¹⁾	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	+	-	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
対照	+	+	6/6	5/6	4/6	4/6	5/6	5/6	6/6
	+	-	5/6	1/6	0/6	0/6	4/6	3/6	0/6

1) 陽性頭数／供試頭数

参考文献

- (1) Bordetら, Ann. Inst. Pasteur, 23, 415-9, 1909
- (2) Endohら, Infect. Immun., 58(5), 1456-60, 1990
- (3) Templeら, Infect. Immun., 66(11), 5244-51, 1998
- (4) Hanadaら, Jpn. J. Vet. Sci., 41, 1-8, 1979
- (5) Chanterら, J. Gen. Microbiol., 132(4), 1089-97, 1986
- (6) Eliasら, Jpn. J. Vet. Sci., 52(4), 677-88, 1990
- (7) Roumenら, Tijdschr. Diergeneeskd., 113(1), 28, 1988
- (8) Frymus, Dtsch. Tierarztl. Wochenschr., 97(9), 364-6, 1990
- (9) Baalsrud, Vet. Rec., 121(15), 350-3, 1987
- (10) Brockmeierら, Infect. Immun., 70(2), 481-90, 2002
- (11) スイムジェンART₂技術資料より作表