



豚増殖性腸炎(PPE)の原因 ～Lawsonia intracellularisを知る

はじめに

国内におけるLawsonia intracellularis(以下ローソニア)の浸潤状況は、各県で比較的整理されており、それぞれエッセンスのみを抜粋して一覧にしました(表1)。ご覧のとおり、ローソニアは浸潤率が結構高く、知らず識らずの間に悪さしているのだろうか、とぼや々と想像していたところ、お客様から「増殖性腸炎(PPE)で困っているのでは是非本誌で採り上げて欲しい」というFAXが届きました。よい機会ですので、筆者自身の理解のためにローソニア感染周辺の情報を整理しましたのでご参照頂ければ幸いです。FAXを頂いたお客様、大変遅くなりました。

病原体の特徴

<菌の特徴>ローソニアは細胞内でしか増殖しない、コマ型の形をした特徴的な細菌です。診断は、この形をした菌の確認と特徴的病変(小腸絨毛の谷間(陰窩)の細胞が増殖して変形)の確認で行われます。

<宿主域>感染する動物は、豚、馬の報告がほとんどで、豚由来は豚に、馬由来は馬に悪さをしますが、豚由来を馬に、馬由来を豚に接種しても悪さはしないという検討事例があります⁽¹⁾。それ以外は、羊、ハムスター、ウサギ、モルモット、ラット、マウス、フェレット、犬、ブルーフォックス、オジロジカ、ダチョウ、エミュー、アカゲザル、ニホンザルが感受性のようです⁽²⁾。「野ネズミ糞からの検出率は70%以上(量も何と最大 10^{10} 個/g)」との報告もあります⁽³⁾。「豚由来株はネズミにも感染し病変を作る」⁽³⁾らしく、ネズミが豚型菌を増やして回っている可能性が高いので、ネズミは要注意です。

<病原性の多様性>少なくとも馬由来は豚に悪さをしない(増殖もしない)という事実が確認されています⁽¹⁾。豚由来のなかで病原性が多様かどうかについては、継代株を除いて今のところその証拠はありません(分離地域によって、菌分離由来(急性or慢性病変)によって病原性が異なることはなさそう)⁽⁴⁾。

<排泄と環境抵抗性>ローソニアは糞便中に排泄されます。特に発病豚ほど排泄量は多く(「病変保有豚の直腸便中の遺伝子量の平均は 1.5×10^5 コピー*、無病変個体の平均は4.8コピーで有意差あり」⁽⁵⁾との報告あり)、環境汚染度は劇的に高くなります。一旦排泄された糞中の菌の環境抵抗性について、「5~15°Cで1~2週間は生存できる」⁽⁶⁾だそうです。消毒薬は「四級アンモニウム塩系はOK、フェノール系はだめ」⁽⁶⁾らしいです。

* 定量PCRによる遺伝子コピー数

<免疫学的な型別>不明です。感染免疫を獲得したと思われる豚群で“二度罹り”している形跡はなさそうなので、問題になるような多様性はないと予想します(はずれたらごめんなさい)。

<薬剤感受性・耐性>ローソニアは細胞内寄生という特徴があるので、臨床的には細胞内に効くような抗菌剤が求められます。以下、薬剤感受性試験の事例⁽⁷⁾を抜粋しておきます。

細胞内MIC試験では、供試10株全てで $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下だったのは、カルバドックス(CDX)、チアムリン(TML)、バルネムリン(VML)の3つ⁽⁶⁾。タイロシン(TS)、クロルテトラサイクリン(CTC)は株によって効果が弱いものがある(それぞれMIC幾何平均値(範囲) $\mu\text{g}/\text{mL}$ は1.9(0.25~8)、4.4(0.125~64))。リンコマイシン(LCM)は64(8~>128) $\mu\text{g}/\text{mL}$ と効果が低い。細胞外MIC試験では、細胞内よりMIC値は高く、その中でVML0.28(0.25~4)が最もよく、TML4.0(1~32)、CDX4.4(1~32)の2つが次点、TS19(1~>128)、CTC47(16~64)がさらに次点、LCMは181(32~>128)であり6つの中では最低という結果。

「薬剤耐性」について、株の多様性がありそうな感じであり、「耐性獲得」が示唆されます。ただ、臨床現場で大腸菌のように頻繁に耐性獲得するような話はなさそうなので、ある程度安心しておいていいのではないかと思います。この文献の考察に「北米分離株は欧州分離株よりMICが高い傾向」とあり、欧州より米国の方が耐性獲得圧力(抗菌剤多用)の機会が多いのかもしれない。

実験感染からわかること

感染閾値の情報は残念ながら探し当てられませんでした。症状の再現試験で用いられる菌量はどの試験でも1頭あたり 10^6 個以上であり、「接種菌量が多いほど症状が重篤になる」とのことです⁽⁸⁾。暴露量を少なくする努力が必要ということでしょう。「 10^6 」を基準に考えれば、上述の「野ネズミ糞1g中に最大 10^{10} 」は単純計算で少なくとも1万頭分の感染量に相当することになります(実際はもっと少量で感染する可能性があるのもっと多くなる;少なくとも「 10^3 コピーで感染が成立」⁽¹⁶⁾との報告はある)。

<日齢と感受性>生産農場における好発週齢は教科書によると6~24週齢(出血性腸炎は16~38週齢)⁽⁹⁾、実験感染では「1週齢の子豚で感染成立」⁽¹⁰⁾、「2週齢のコンベ豚で感染成立」⁽¹¹⁾、「4週齢のコンベ豚に感染・発病する菌株を1週齢の帝王切開で娩出した子豚に接種しても感染不成立」⁽¹²⁾、「2週齢の無菌豚に 10^6 を接種しても感染不成立(大腸菌LPSを添加すると発病)」⁽¹³⁾などがあり、ほ乳豚でも感染し

そうです。移行抗体保有豚への接種試験で、「移行抗体なしの子豚に較べると感染抗体応答が低く持続も短い」⁽¹¹⁾という結果は、移行抗体保有で感受性低下＝部分的に防御または感染軽減が示唆されます。また、抗体の動きは臨床検査の結果の見方に応用できる情報と思われま

す。**<侵襲部位>**病変出現部位は、「回腸炎」というくらいですから盲腸の手前付近(小腸の最下部)です。侵襲部位の境界は可変で、重度ほど上部に、また結腸側に広がっている場合もあるそうです。菌は(病変はなくても)空腸から大腸の細胞内にも広く確認されるとのことですので、肉眼で確認できる病変部分は菌の増殖の程度がひどい部分、病変がないように見えて菌が検出できる部分は菌の増殖が軽い部分、ということかもしれません。

<感染経過と菌の排泄>菌を接種して3週後が病変のピークで、同時にこの頃に菌の排泄量もピークになります⁽¹⁾。糞便中の排泄量はピークで $10^{5\sim7}$ コピー/g付近、5～6週後に検出できなくなるそうです⁽¹⁾。発病の有無と糞便中の排泄量の関係を見た別の報告では、肉眼病変ありが $10^{5.92}$ 個/g検出されたのに対し、病変なしは $10^{3.3}$ 未満だった(いずれも中央値)⁽¹⁴⁾とのことですので、糞便中のローソニアの量は被害の程度を推定できるツールになるかもしれません(他にも同様の報告あり⁽⁵⁾)。

<免疫成立>「1回目の感染回復後(3週間後にチアムリンを投薬して治癒させさらに4週間後)2回目の感染を防げるか」という実験例では、1回目感染回復後2回目感染群は1回目感染なしで感染させた群に較べて糞便中の排泄率が激減、感染の指標となる急性期蛋白の変化もないなど、2回目感染を防御した＝免疫が成立した⁽¹⁵⁾そうです。この事実は非常に重要で、免疫が成立するような投薬のやり方のヒントでもあります(投薬で感染前に“予防”してしまったら免疫は成立せず、薬が切れたら感染を許してしまい、結果的に効果がないように見えることがあり得る)。

<抗体応答>抗体検査は間接蛍光抗体法(IFA)で実施した報告が多いようです。「IFA抗体価30倍以上の陽性率は感染3週間後にピーク(84%)となり、その後徐々に低下し24週間後には10%になった」⁽¹¹⁾とのこと。移行抗体保有子豚の場合は、「感染3週後に32%が保有するだけで、12週間後に10%まで低下」⁽¹¹⁾しています。「高用量(10^9)投与では2週間後から抗体検出」されるが「低用量投与では3週間後でも抗体は検出されない」⁽¹⁶⁾ことがあるようなので、陰性だからといって感染陰性とは限らない、と考えるべきでしょう。「低用量感染でも増体には影響する」⁽¹⁷⁾のでなおさらです。

群内における感染・伝播

個体を見れば「暴露後3週間後が病変のピークであり5週間後に治癒、6週間後に排泄がなくなる」でいいのですが、群内の伝播速度が遅ければ、群全体ではその分感染が終結するまで期間が延長することになります。このことが管理を厄介にする原因と考えられます。例えば発病豚を発見してすぐに投薬すればその個体は治癒し免疫も獲得して“二度なし”が達成されるかもしれませんが、これから罹る個体は投薬が予防的投与になるため薬が切れると感染するため、群全体としては治まらないように見えることがあり得ます。以下に「群感染」のヒントを抜粋しておきます。

<育成豚の検査結果①>50頭の候補豚群を追跡した貴重な検査結果では、6週齢で育成舎に移動直後(3週後)に60%が遺伝子陽性、6週後にELISA抗体は80%以上になっており⁽¹⁸⁾、この場合、「だらだら感染」ではないように見受けられます。こういう動き方の場合は9週齢くらいに(抗体が上がる前に)投薬するとよいのでしょうか。蛇足ですが、この豚群で24週齢で遺伝子陽性率が若干上がり30週齢前後で抗体応答が認められたことから、再感染が起こったと考えられますが、遺伝子検出率が高くなることはなく、感染免疫が成立していることが再確認できます。

<育成豚の検査結果②>母豚120頭(4週齢離乳・10週齢肥育移動)のローソニア不顕性感染が予めわかっている野外農場で、子豚の個体識別をしてローソニアの陽転週齢を集計した成績では、「離乳4週後に20%が陽転、6週後までに50%以上が陽転、その後も離乳7、8、10、12、22週後に初陽転が認められた」⁽¹⁹⁾とのことで、「だらだら感染」となっています。このような事例における投薬時期は非常に悩ましいところ。①と較べると、同じ「離乳6週後」でも陽性率が30%も低いのですから、この時点の投薬では「予防的投与」の個体が多いことは間違いありません。

<繁殖豚の産歴と子豚の感染率>900頭一貫のローソニア汚染農場で、未經産豚由来の子豚と経産豚由来の子豚の抗体陽性率を出荷まで追跡したところ、未經産豚由来の子豚の抗体陽性率は高く期間も長かった⁽²⁰⁾そうです。上述⁽¹¹⁾と同様の結果ですが、「感染・伝播」の観点からこれらの子豚が汚染源の確率が高い、という意味にもなります。「3産以上の発病はまれ」の裏を返せば産歴が浅ければ発病＝排菌の可能性もある、ということであり、見逃せません。

最後に

お客様のご要望は、「類症鑑別や対策」だったのですが、いつもの癖で欲張ってしまい、その前段階で誌面を埋めてしまいました。「類症鑑別や対策」については次号でご紹介したいと存じます。本号で「敵を知る」一助になっていれば幸いです。

表1 各県のローソニア浸潤状況

報告年	発表者	都道府県	遺伝子検査		抗体検査		備考
			農場	個体	農場	個体	
2003	中林ら ⁽²¹⁾	新潟県	—	—	90.6% (29/32)	77.1% (74/96)	2か月齢では陰性、3・4か月齢で陽転
2003	村上ら ⁽²²⁾	熊本県	出荷豚腸廃棄では0/63 54戸185検体60-90%				
2009	三上ら ⁽²³⁾	東北6県	24.3% (9/37)	14.3% (17/119)	—	—	病因問わずの病鑑豚の腸管
2006	川本ら ⁽²⁴⁾	広島県	—	—	95.4% (41/43)	78.0% (101/129)	日齢別には60-89日齢で若干の谷間
2006	吉田ら ⁽²⁵⁾	埼玉県			100% (64/64)	90.2% (231/256)	
2006	鈴木ら ⁽²⁶⁾	静岡県	41.7% (5/12)	11.9% (22/185)	—	—	出荷豚の回腸乳剤は0% (0/26)
2007	大橋ら ⁽²⁷⁾	石川県	—	—	73.9% (17/23)	68.9% (93/135)	繁殖豚は農場100%、個体98.2%と高率
2009	濱田 ⁽²⁸⁾	高知県	—	—	37.5% (6/16)	6.6% (11/168)	
2011	後藤 ⁽²⁹⁾	群馬県	—	—	100% (36/36)	77.9% (289/371)	離乳早期から抗体陽転する農場も
2011	中村 ⁽³⁰⁾	佐賀県	—	—	75.0% (21/28)	繁殖母豚 5.7% (2/35) 肥育豚 21.0% (52/248)	

参考文献

(1) Vannucciら, Vet. Res., 43, 53, 2012
 (2) 三上, 養豚界, 11月号, 60-1, 2012
 (3) Collinsら, Vet. Microbiol., 150, 384-8, 2011
 (4) Diseases of Swine第10版
 (5) 木口ら, 平成21年度家保業発抄録
 (6) Collinsら, Sw. Health Prod., 8(5), 211-5, 2000
 (7) Wattanaphansakら, Vet. Microbiol., 134, 305-10, 2009
 (8) Guedesら, Vet. Rec., 153, 432-3, 2003
 (9) 豚病学第4版
 (10) McOristら, Res. Vet. Sci., 46(1), 27-33, 1989
 (11) Barnaら, Prev. Vet. Med., 61, 71-8, 2003
 (12) McOristら, Infect. Immun., 61(10), 4286-92, 1993
 (13) 三上ら, 第151回日本獣医学会抄録
 (14) Pedersenら, BMC Vet. Res., 8:198, 2012
 (15) Riberら, Vet. Microbiol., 149, 406-14, 2011
 (16) Armbrusterら, AASV抄録, 183-5, 2011
 (17) Paradisら, AASV抄録, 189-91, 2005
 (18) Jacobsonら, Vet. Microbiol., 142, 317-22, 2010
 (19) Brandtら, Vet. Microbiol., 146, 361-5, 2010
 (20) Mauchら, Vet. Rec., 155, 532, 2004
 (21) 中林ら, 平成15年度家保業発抄録
 (22) 村上ら, 平成15年度家保業発抄録
 (23) 三上ら, 第147回日本獣医学会抄録, 2009
 (24) 川本ら, 広島県獣医学会雑誌, 21, 28-31, 2006
 (25) 吉田ら, 平成18年度家保業発抄録
 (26) 鈴木ら, 平成18年度家保業発抄録
 (27) 大橋ら, 平成19年度家保業発抄録
 (28) 濱田, 平成21年度家保業発抄録
 (29) 後藤, 平成23年度家保業発抄録
 (30) 中村, 平成23年度家保業発抄録