



Pasteurella multocidaの病原性と相互作用 ~その1~

はじめに

Pasteurella multocida (Pm)は豚萎縮性鼻炎 (AR)の病原体としてよく知られています。*Bordetella bronchiseptica* (Bb)感染によるARは鼻甲介骨の発育障害ですが、Pmは骨を溶かして進行性ARを起こすとされています。AR以外には、肺炎 (肝変化病変)としてもよく出てくる病原体で、胸膜炎や肺膿瘍から分離される場合もあり、Pm感染による病態は単純ではなさそうです。本稿では、Pm菌自体の特徴・病原性からフィールドでどういう悪さをしているかについて、弊所でパスツレラトキソイドの開発に従事した故牛島稔大氏の収集文献を棚卸して一気通貫でまとめておきます。

Pm菌の特徴

Pm菌はグラム陰性桿菌で、宿主域は豚、牛、犬、猫、ヒト、ラット、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、家禽と広く⁽¹⁾、七面鳥由来Pmで豚にARを発症させたり⁽²⁾、ヒトでは犬・猫の咬傷による化膿性皮膚炎から敗血症、関節炎、心内膜炎、髄膜炎などの重篤例⁽³⁾まで人獣・獣獣共通感染症としても位置づけられています。犬は20~55%、猫は70~90%が保菌しているとされており⁽⁴⁾、猫の引っ掻き傷から敗血症になって死亡した例もあります⁽⁵⁾。また、養豚場で働く37歳男性が豚に噛まれて感染し、髄膜炎を発症した例もあります⁽⁶⁾。この方は4か月前に同じく豚に噛まれてレンサ球菌による髄膜炎で入院したばかりだったとのこと。

豚の肺に対しては、単独で実験感染を試みても30分後には体内から菌が検出できないくらい定着性が悪いことで有名です⁽¹⁾。肺炎の病原体としては大したことはないんだなあ、と思いきや、フィールドでは肺からの分離率が非常に高く (後述)、二次病原体として予想外に活躍しています。

“定着性”に関して、Pm菌は咽頭扁桃に定着しやすく、「鼻腔・気道粘膜環境が悪化するまで待機している」、と説明されています⁽⁷⁾。ARの直接の原因である皮膚壊死毒素 (DNT)は、鼻粘膜から入れなくても (筋肉内や腹腔内注射でも) ARを再現できることから、その著者は扁桃に居な

がらにして発病させることもありうると考えています⁽⁷⁾。

蛇足ですが、“パスツレラ”の属名は、細菌学や免疫学の教科書に必ず出てくる研究者パスツールの名前に因んで命名されているそうです。以下に、Pm菌の特徴を羅列しておきます。飛ばして頂いても構いません。

(1) 莢膜抗原型 (血清型)

莢膜抗原でA、B、D、E、Fに分類。豚ではA型、D型の分離がほとんど。まれにB型、F型の報告あり。B型は出血性敗血症 (法定伝染病*)の原因であり、国内の発生はない。莢膜は血清型で異なり、A型はヒアルロン酸⁽⁸⁾、D型はヘパリン⁽⁹⁾、F型はコンドロイチンでできている⁽⁹⁾。マウスに対する病原性はD型よりA型の方が強く⁽¹⁰⁾、A型の方が肺細胞への定着能が高い⁽¹¹⁾ことによるのかもしれない。また、莢膜は豚の免疫細胞の攻撃を回避する“蓑隠れの術”と考えられている。

ちなみに、鶏ではA型 (一部F型)が、牛でもA型 (一部D型)が最も多く、B型・E型はそれぞれ東南アジア、アフリカの牛で発生報告 (いずれも出血性敗血症で法定*)。蛇足だが、レンサ球菌の莢膜もヒアルロン酸が主成分。

*家畜伝染病予防法で「家畜伝染病」として定義

(2) 菌体抗原 (LPS抗原) 型

Heddlestonらによって1~16に分類されている。Pm菌は莢膜で覆われているので、菌体抗原型の検査はそれを除去して (加熱抽出抗原で) 検査する⁽¹²⁾。呼吸器由来は3、5、12が主流⁽¹⁾ (豚で主流の3型は牛でも線維索性肺炎から分離される)。

(3) その他の型別方法

そのほか、リボソームや外膜蛋白及び様々な蛋白の遺伝子型でも型別分類されている⁽¹³⁾が、ここでは省略。

(4) 病原因子

皮膚壊死毒素 (DNT; パスツレラDNTは“PMT”と表記されることも多い)は破骨細胞を活性化して鼻甲介骨を溶かす進行性ARの直接の原因として知られている。また、肺膿瘍からDNT産生株が高率に分離⁽¹⁴⁾されDNTとの関連が疑われるが (後述)、DNT非産生株の実験的二次感染で肺膿瘍が再現された例があり⁽¹⁵⁾、胸膜炎・肺膿瘍発

症にDNTが必須ではなく、DNTの肺炎に対する影響はよくわかっていない⁽¹⁶⁾。

LPSは、B型(LPS2型)で出血性敗血症が再現されている⁽¹⁷⁾が、A型ではLPSの役割は明確ではない⁽¹⁷⁾。その他についてもこの総説⁽¹⁷⁾にありますのでご参照ください。

呼吸器病の疫学調査成績

さて、ここからが本題です。豚の呼吸器病からどういう菌が取れるか、またPmがフィールドでどれくらい多いのか、豚呼吸器病の病原体検索成績をいくつかご紹介致します。結論から言えば、他の病原体と比較し、Pmはトップクラスの分離率で、どの報告(国)でも*Actionobacillus pleuropneumoniae*(App)より上位であることは見逃せません。また、胸膜(肺)炎はAppがまず思い浮かぶのですが、ノルウェー、オランダの発表を見るとトップはいずれもPmになっています。

以下に、分離率の抜粋を羅列しておきます(Pmを赤色表示)。

(1) 米国(Morrisonら)⁽¹⁸⁾

出荷豚の肺病変から菌分離、**Pm34%**、*Mycoplasma hyopneumoniae*(Mhp)24%、*Haemophilus*関連(App含む)27%、Pm+Mhp混合感染は10%。

(2) フランス(Fabletら)⁽¹⁹⁾

出荷豚の肺病変から遺伝子検出、125農場3731検体の集計;Mhp69%、**Pm37%**、App21%、*Streptococcus suis*(S.suis)6%、*Haemophilus parasuis*(Hps)1%を検出。

(3) ノルウェー(Høieら)⁽²⁰⁾

出荷豚の慢性肺病変855検体のうち、胸膜肺炎196例のうち**Pm52%**、レンサ球菌属(S.suis以外)14%、*Actinomyces pyogenes*(Apyo)12%、App12%から分離、慢性気管支肺炎14例のうち**Pm86%**、Apyo36%、レンサ球菌属21%、App7%分離。分離されたPmのうちA型91%、D型9%。

(4) オランダ(Jirawattanapongら)⁽²¹⁾

胸膜炎多発10農場の出荷豚の肺病変からの菌分離で、**Pm21%**、App10%、S.suis7%、Bb1%で、Appは急性発生農場の17検体を除外すれば2%と極端に低くなる。

この報告でおもしろいのは、Appは後葉中心、Mhp・Pmは前・中葉中心の肺病変とのことで、剖検の目安になるかもしれません。

(5) 日本(小林)⁽²²⁾

出荷豚362検体の肺病変からの菌分離では、**Pm11%**、Mhp10%、レンサ球菌属(S.suis以外)8%、Mhr5%、腸内細菌5%、S.suis4%、App0.3%の順、離乳豚140検体の肺病変からの菌分離では、Mhr46%、Mhp11%、レンサ球菌属(S.suis以外)11%、**Pm9%**、S.suis7%、App2%の順であり、Pmは離乳豚から悪さをしていそうです。

(6) 日本(Iwamatsuら)⁽¹⁴⁾

肺の肝変化病変から**Pm56%**、Apyo6%、レンサ球菌属3%、Bb2%、App2%、肺膿瘍からApp67%、**Pm28%**、Apyo6%、レンサ球菌属4%、胸膜炎からレンサ球菌属13%、**Pm11%**、App6.6%、その他分離なしが71.1%。肝

変化・胸膜炎病変から分離されるPmは100%A型で、膿瘍から分離されるPmは57%がD型(43%がA型)で、DNT産生株はA型を含め全て肺膿瘍から分離。DNTがどのように膿瘍に関連しているかは不明。

分離されたPmのうち莢膜抗原型の分離比率では、肺炎由来はA型が多く、AR由来ではD型(かつDNT産生株)が多いようです。

(1) 米国(Pijoanら)⁽²³⁾

肺炎113検体のうち、A型88%(DNT産生株はその18%)、D型12%(DNT産生株は80%)。

(2) 中国(Liuら)⁽⁹⁾

病性鑑定豚由来;PmA型49%、PmD型48%、PmB型1検体。PmA型の混合感染の相手として、S.suis49%、Hps39%、大腸菌28%、Bb14%。

(3) 英国(Daviesら)⁽²⁴⁾

肺炎由来の88%がDNT非産生株、血清型はA型81%、D型16%、F型2%、型別不能2%。これらの株は、英国内で広く分布。

(4) 米国(Zhaoら)⁽²⁵⁾

農場飼養豚の口腔咽頭からのPm分離株26株のうち46%がA型(100%DNT非産生)、54%がD型、出荷豚の肺からのPm分離株12株のうち92%がA型だった。

(5) 米国(Jordanら)⁽¹⁶⁾

肺炎からの分離率について、1996年はA型が98%、D型は2%しかなかったのが、2003・2004年はD型が33%まで増加した(DNT産生に関しては記述なし)。D型が増加した理由は不明。

Pm感染による症状・病変

Pm感染による症状(病変)は、硬化性肺炎(肝変化病変)、進行性AR(鼻甲介萎縮)、肺膿瘍、胸膜(肺)炎、敗血症及びその後の関節炎、多発性血栓症、脂肪織炎などが報告されています。以下に補足説明を羅列しておきます。

(1) 肺炎

肺の前中葉に境界明瞭な肝変化病変。肝変化はMhp、*Mycoplasma hyorhinis*(Mhr)、Bbなどによる報告があり、鑑別が必要。肥育期の肺炎ではMhpとともに検出率が最も高い。A型の分離率が高く、DNT非産生株が多い。

(2) 萎縮性鼻炎(AR)

DNT産生D型が多い(DNT産生A型株も少ないが存在する)。

(3) 肺膿瘍

Iwamatsuらの報告のとおり、肺膿瘍の原因はAppが最も多かった(67%)が、Pmも「28%」⁽¹⁴⁾は無視できないレベル。弊所でもARワクチン未使用農場でDNT産生Pm菌が肺膿瘍から純培養的に検出された事例を経験しており、DNTは進行性ARだけでなく、肺膿瘍発症への関与が疑われる。

(4) 胸膜炎

上記のとおり、ノルウェー⁽²⁰⁾・オランダ⁽²¹⁾では胸膜炎からの菌分離でPmが最も多かった成績で、日本国内でもレンサ球菌属に次いで多かった⁽¹⁴⁾との報告。胸膜炎事例はAppが最も多く話題になるが、分離率の成績からPm菌も疑っておくべき。

Pmには“胸膜親和性株”、肺親和性株があり、前者はより病原性が強い⁽¹⁵⁾。この実験はオーエスキー病ウイルス(ADV)との混合感染の系で胸膜炎、肺膿瘍、膿胸が再現されている。肺親和性株では胸膜炎はないか軽く、肺膿瘍・膿胸は再現されない。Pm菌株はいずれもA型・DNT非産生とのこと。

(5) 急性敗血症

多くは、法定伝染病である「出血性敗血症」の原因B型の報告だが、A型菌 1.7×10^9 個を気管内に単独接種して

敗血症が再現された事例⁽²⁶⁾もある。この報告では、敗血症のほか、胸膜肺炎、脾臓出血、扁桃陰窩の膿瘍、化膿性関節炎なども確認されている。

B型の接種試験事例で、敗血症に伴う出血性筋炎、脂肪織炎(脂肪層の出血)などの報告もある⁽²⁷⁾。

そのほか、F型菌による哺乳豚の敗血症事例が国内⁽²⁸⁾で報告されている。

どの報告でも、「Pmの単独感染では肺炎を再現できない」「混合感染でPm肺炎を再現できる」とイントロや考察で何らかの記述があり、Pm感染は他の病原体との相互作用によって成り立つと考えてよいでしょう。

(以下、SDI第57号に続く)