

図3 ヘモフィルス感染症の抗体陽性率

て高い陽性率を示した。以上の調査結果から、都内の養豚場ではヘモフィルス感染症が高度に浸潤しており、その被害が憂慮される。そこで、昭和61年度から都衛生指導協会では本病発生防止のためのキャンペーンを実施している。

現在までのところ、本都におけるオーエスキー病の発生は認められていない。しかし、表2に示したように、抗体陽性豚は昭和58年から指摘され、毎年1~4.5%の範囲で摘発されている。現在まで5区市町において8戸124頭の陽性豚が摘発されたが、本都では昭和61年度からオーエスキー病抗体陽性豚淘汰奨励金制度を発足させ、陽性豚については全頭淘汰の方針で清浄化に取りくんでいる。

表2 オーエスキー病抗体陽性豚の摘発状況

年度	検査戸数	検査頭数	陽性戸数	陽性頭数	陽性率 (%)
58	180	1,191	2	53	4.5
59	141	982	2	36	3.6
60	140	963	2	20	2.1
61	153	1,503	2	15	1.0

6. 家畜共済事故状況

東京都農業共済連の昭和61年度における家畜共済への加入は種豚が1,137頭であり、これは都内の繁殖豚の46%にあたる。当該年度における病傷件数は173件、また死亡廃用頭数は83頭で、その割合は加入頭数の7.3%であった。肉豚の共済加入が2,242頭であり、死亡および廃用頭数は186頭で8.3%となっている。

(第32回日本豚病研究会講演要旨)

住所：〒190東京都立川市富士見町3-137

豚丹毒の研究に関する二、三の進展

安藤敬太郎 (北里大学附属柏獣医学研究所)

Ando, K. (1987). Progress in studies on swine erysipelas. Proc. Jpn. Vet. Soc. No. 11: 3-9.

はじめに

講演の内容は日本獣医師会雑誌にも投稿しているので、ここでは講演に使ったすべてのスライドを掲載する代わりに説明を簡略にした。演者の意図は抄録に書いたような当面重要と思われる幾つかの問題について研究の進展状況を紹介することにある。

1. ノイラミニダーゼの病原因子としての役割

豚丹毒菌はカプセルも作らないし毒素も産生しないが、1970年代に入ると、Müllerはノイラミニダーゼ(以下Nと略)の病原的役割について多くの報告を出すようになった。衆知のように、NはインフルエンザウイルスのRDEとして初めて注目されるようになったが、Müller^{6, 8)}によると、これまで調べた52種の細菌のうち、Nの病原的意義が確実とされるものは12種となっている。これらの細菌のなかにはコレラ菌、ジフテリア菌、肺炎双球菌などのほかに豚丹毒菌も含まれている。

A. 病原因子としてNが注目される根拠

Nのミカエリス定数⁸⁾：Nの病原的意義が確定とされている菌が産生するNのミカエリス定数は低い。このことは酵素の基質親和性の高いことを意味する。

Nの分解能¹⁴⁾：Nの分解機序が明らかなコレラ菌では、シアル酸の4種の α -ケトシドのすべての結合を分解する。しかし、*Bifidobacterium bifidum*のような非病原菌のNは α -2-3結合の分解能しかもたない。

イソ酵素⁴⁾：コレラ菌、肺炎双球菌などのNには分子量5万以上と以下の2種のイソ酵素の存在が知られている。

Nに対する免疫抗体の不活化作用：後述するように、Nに対する抗体が豚丹毒菌によるマウスの敗血症を防ぐ作用がある。

B. 生体に及ぼすNの障害作用⁸⁾

N自体はin vivoはもちろんin vitroでも無害とみなされていたが、後述するような条件のもとでは表1に要約したような障害作用を発揮する。

C. 豚丹毒菌のN産生能

Müller⁶⁾が検査した203株は、分離由来(急性または慢性)や血清型に関係なくすべて陽性であった。株の毒力と産生能との関係では、図1に示すように、

表1 ノイラミニダーゼの生体におよぼす障害作用

1. 汎血球凝集性
2. 細胞表層シアル酸成分の糖タンパクの崩壊
3. 種々なホルモンおよび酵素の不活化
4. ステロイド形成能の抑制
5. セロトニン受容体のブロック

(Müller, 1974)

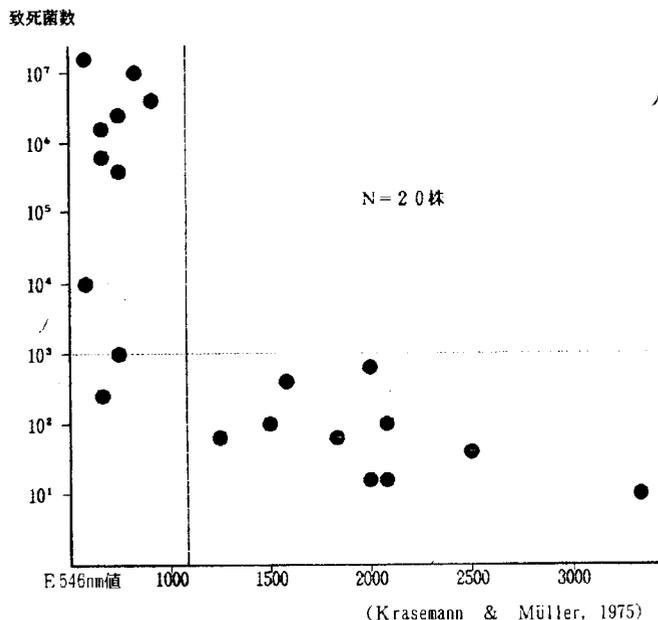


図1. 豚丹毒菌のマウスに対する毒力とノイラミニダーゼ活性の関係

表2. 豚丹毒菌ノイラミニダーゼによる自働免疫試験 (マウスの死亡率)*

攻撃菌量 (7×10^n)	回数					対照	合計 (%)
	1	0	8	6	4		
0						0/4 7/10	7/14 (50.0)
1					2/4	1/4 10/10	13/18 (72.2)
2			2/4	4/4	4/4	2/4 10/10	22/26 (84.6)
3	2/4		3/4	3/3	4/4	4/4 3/3	19/22 (86.4)
4	3/4		3/3	3/3	4/4	4/4	17/18 (94.4)
5	4/4		3/3	4/4	4/4		15/15 (100.0)
6	2/4		3/3	3/3			8/10 (80.0)
7	3/3						3/3 (100.0)
線ワク内						3/12 27/30	
点線ワク内	9/12		9/10	10/10	12/12		
平均生存日数 (7×10^5)	14.0		10.0	7.3	4.5	3.8 3.0	

*死亡数/供試数

(Müller & Krasemann 1976)

10^3 個以下の菌数でマウスをたおすような強毒株のN活性は、ほとんどが1000E546 (吸光度)以上の値を示した。

D. 豚丹毒菌のNの特異性

MüllerおよびBöhm¹³⁾は豚丹毒菌の産生するNの特異性を、コレラ菌のNを対照において検討した。その結果は図2に示すように、豚丹毒菌Nの活性は豚丹毒菌の抗血清によって低下し、コレラ菌抗血清では全く不活化されなかった。

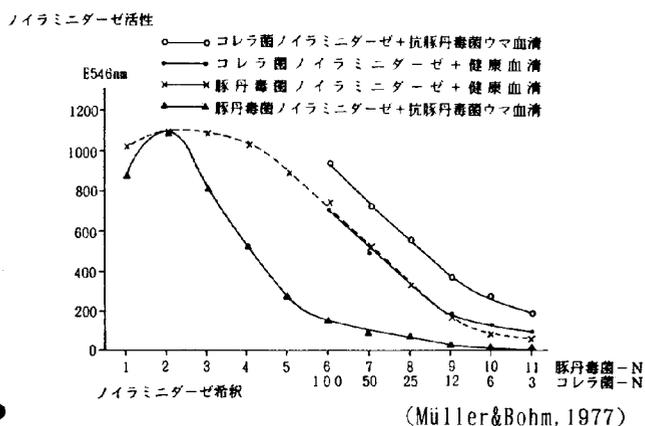


図2. 豚丹毒菌ノイラミニダーゼの特異性

E. 豚丹毒菌Nの免疫原性

受身免疫：ウサギによる抗豚丹毒菌N血清を用いてマウスによる受身免疫試験を行い、次の成績をえた⁹⁾。

N抗血清の注射群の生残率	86%
健康ウサギ血清注射群の生残率	24%
血清非注射対照群の生残率	0%

能動免疫：豚丹毒菌Nをマウスの腹腔内に頻回注射し、種々な菌量で攻撃して、表2に示す成績をえた¹²⁾。すなわち、攻撃菌量の少ない領域では生残率の上昇が、菌量の多い領域ではすべてが死んだが、生存期間の延長がみられた。また、10回と8回免疫注射した群に沈降抗体の産生を確認している。

慢性豚丹毒罹患豚の免疫応答：豚丹毒菌をブタに接種して慢性関節炎を起こさせ、その血清について次の所見をえた¹⁰⁾。

- ① 凝集抗体のほかに、N活性の中和能の上昇が認められた。
- ② Nを抗原とするゲル沈で2本の反応線が確認された。
- ③ 凝集抗体のみ産生され、N中和能が全く認められなかった2頭中の1頭は死んだ。

F. Nが病原的意義を発揮する条件

Müller^{7, 8)}によると、Nが病原作用を発揮するためには、当然のことながら、生体における酵素の誘導性(Induziegbagkeit)が必須な要件である。さらに酵素を高濃度にするための選択因子(Selektionsfaktor)の関与が重要な役割を果たす。すなわち、酵素産生能

の強い株はin vitroでの培養条件下より、in vivoにおける病的過程において生残する傾向が強いことが知られている。誘導も選択も質的よりむしろ量的な問題であることは明らかである。したがって、ある菌がNを産生するということが直ちにビルレンスを意味するのではなく、産生された酵素の量が過剰になった場合に初めて生体に障害作用を与える。in vivoでは時にin vitroの10³~10⁴倍にも活性が増強することがあると言われる。Müller⁸⁾はNの病原作用はある臓器や特定の機能の障害でなく、生理的代謝機構の複雑な異常の集積と考えるべきであると述べている。また、病原因子には古典的な毒素の概念ばかりでなく、非毒素性病原因子(nicht-toxische Pathogenitätsfaktoren)の面にも注目する必要があるとも述べている¹¹⁾。

II. 血清型

豚丹毒菌の血清型は、現在、23種にも分類されるようになった。Wood¹⁹⁾は全米から送られた検体から分離した1,627株について型別を行い極めて有益な分析の結果を報告した。以下その概要を紹介する。

血清型：図3に示すように、1型と2型の分離率が断然高く、ついでひと桁台のものは5, 6, 8, 9, 11型で、他の血清型は1%以下であり、13と14型は分離されなかった(当時は16型までしか公認されていない)。

生化学的性状：すべての分離株は血清型と無関係に、ほぼ同じ性状を示した。

ブタの飼育地と血清型：図4の上段に示すように、全米を5地域に区分して分離株の血清型を比べた。そ

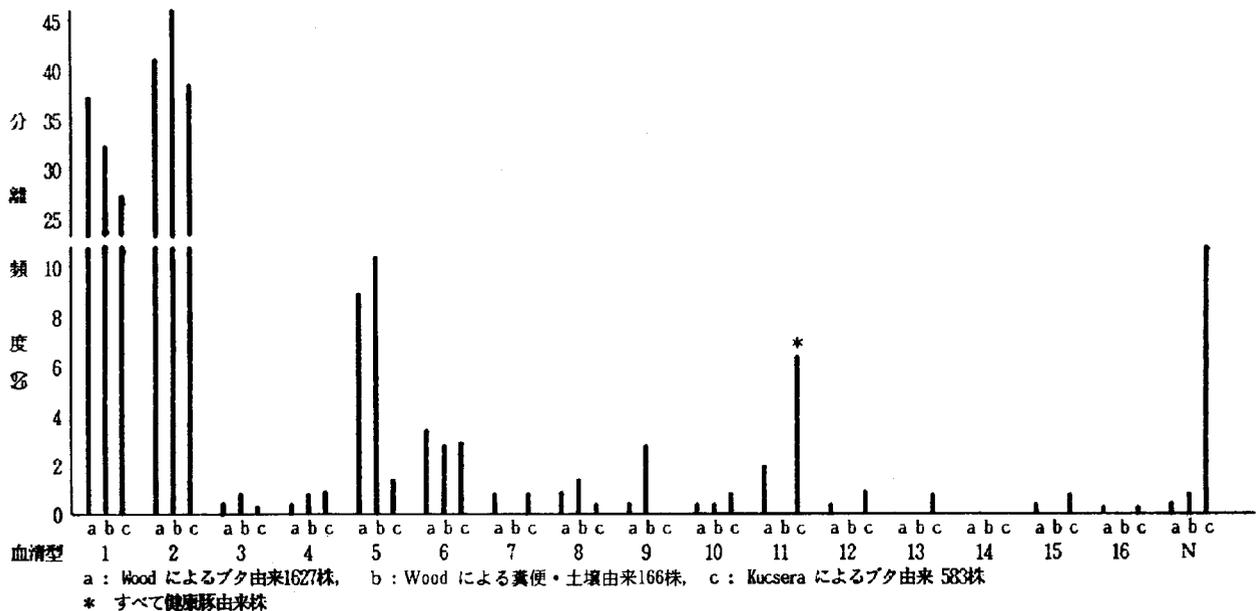


図3. 豚丹毒菌血清型の分離頻度

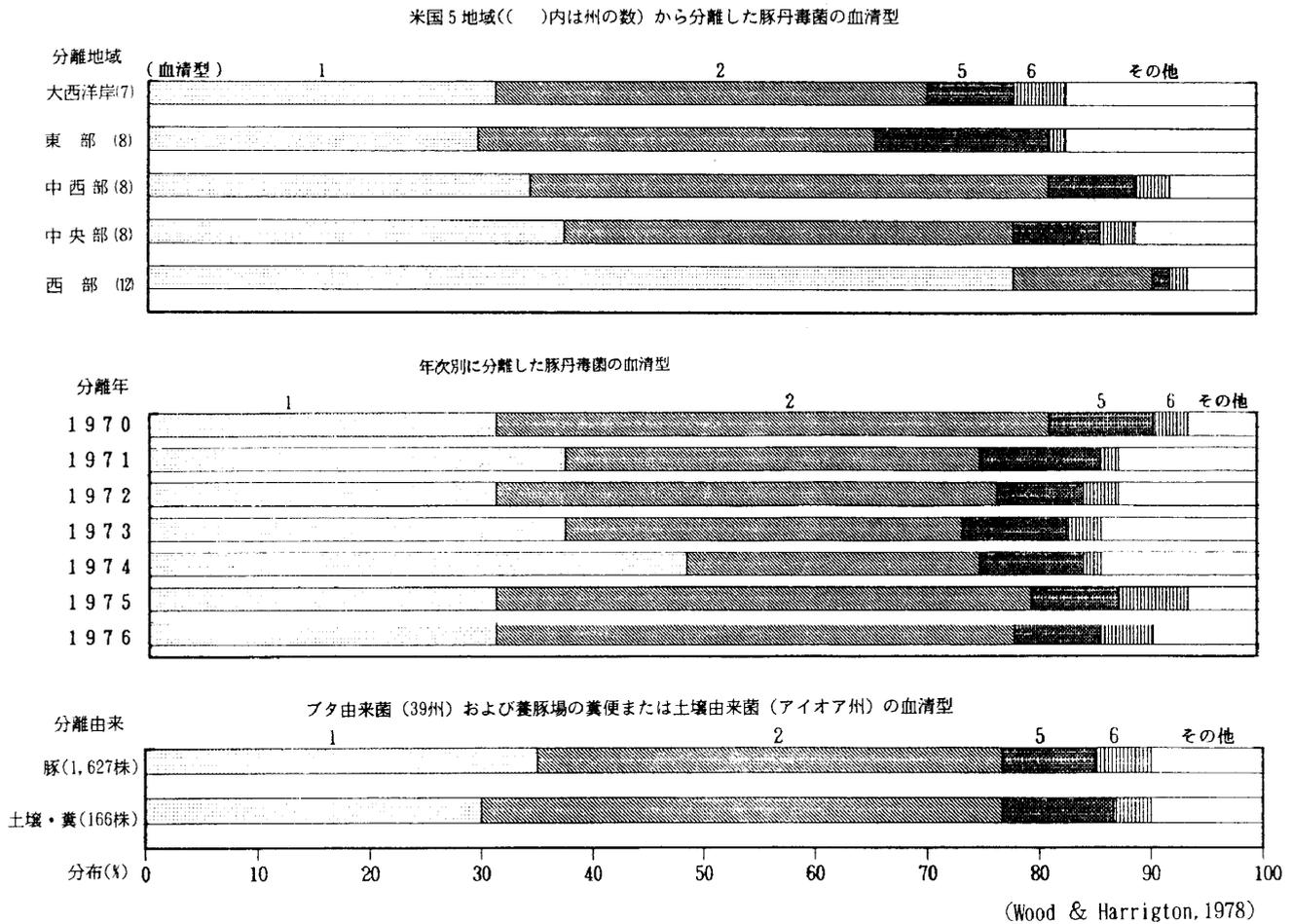


図4. アメリカ合衆国で分離された豚丹毒菌の血清型

の結果、5地域での血清型の分離率には著しい違いが見られなかった。西部地域で1型が高率なのは、敗血症由来株の多いことによると推察している。

年次と血清型：図4の中段に示すように、7年間に分離頻度の上で著しい変動は見られなかった。

糞便と土壌由来菌の血清型：アイオワ州の養豚場で分離した166株の血清型は図4の下段に示した。一見して糞便や土壌中に生息する菌の血清型とブタの臓器由来菌の血清型の間には違いが見られないように思われる。

ブタ由来株の毒力：マウスに対してはすべての血清型の検査株は致死性であった。ブタに対しては3, 4, 9および10型の計52株のうち40株が発疹を起こさせたが敗血症死させるものはなかった。また一方、何れの血清型にも非病原株が含まれていた。

Kucsera³⁾によるブタ由来583株の型別成績でも、1型28%、2型38%で、5, 6および11型はひと桁台でWoodの分離率と同様な傾向になると思われた。

鳥類由来株の血清型はKucsera³⁾によると、やは

り1型と2型を合せて73%であった。しかし、Bisgard¹⁷⁾の成績では1と2型の合計と5と6型の合計が共に41%であった。鳥類由来菌の型別成績はいずれもWoodのブタ由来菌に比べて検査株数が少ないので、両者の相違について考察するのは無理と思われる。

以上それぞれの報告を通覧して、1と2型が主体とは言え、極めて多種類の豚丹毒菌が広範に分布していることが知られる。その中であって、ブタに高い病原性を発揮するのは1と2型であることは異論のないところである。しかしながら、2型はもちろん1型の菌の中にも毒力が弱いか無毒株さえかなり存在することも明らかにされている^{2, 19)}。

Ⅲ. ワクチンによって成立する免疫と感染菌の血清型の関係

現在、わが国で使われている生菌ワクチンも外国で普及している死菌ワクチンも、共に血清型2型株によって作られている。前述のように、極めて多種類の血清型が明らかになった現在、果たして2型株単味のワクチンによってえられた免疫が、すべての血清型の

感染を防ぐ効力があるかどうかは實際上重要な問題と思われる。この問題を死菌ワクチンについて検討したWood²⁰⁾の成績を紹介する。ワクチンとしては効力検定用の参照品(SRB)が使われ、6種の血清型(1, 2, 4, 9, 10および11型)で攻撃した。マウスの場合には9と10型で攻撃した群の半数以上が死亡したが、他の群では100%生残した。ブタでは9型による攻撃で6頭中の4頭に、10型による群では6頭のすべてに局所的な発疹を認めたが、他の群はすべて異常を認めなかった。

次にわが国での現行生菌ワクチンについて検討したTakahashiら¹⁹⁾の成績を紹介する。マウスの場合には19種の血清型で攻撃したが、10, 14, 20, および22型で攻撃した群に20~30%の死亡率がみられたほかは、すべて生残した。ブタの場合には11種の血清型で攻撃したが、表3に示したように、9と10型による攻撃群にのみ発疹が認められた。

WoodとTakahashiらの成績のうち、両者がそれぞれ

れ同じ血清型の同じ株を攻撃に用いた場合の成績のみを表4にまとめた。

以上の成績から、死菌ワクチンでも生菌ワクチンでも、マウスもブタも過半数の血清型の攻撃に対して防御が成立していることが知られる。しかし、両ワクチンともに9と10型による攻撃には防御が不十分なことが注目される。生菌ワクチンの場合では攻撃時の生菌凝集価が表3に示されるように、すべて320倍以上であり、ワクチン株である2型菌に対する抗体産生の面では問題のないことが知られる。これら9と10型菌の病原性が血清型に固有な性状か、それとも株自体の特殊性かは、今後の検討にまたねばならない。

参考に9型および10型の分離状況を表5に示した。Wood¹⁹⁾の成績では両型の分離率は高くはない。また、ブタに対する病原性は9型の方が強いように思われたが、いずれの株も局所に発疹を起こさせた程度で、敗血症死させるような強毒株ではなかった。また、Kucsera²¹⁾の報告でも両型は急性豚丹毒からは分離

表3 種々の血清型豚丹毒で攻撃した場合のワクチン接種豚の反応

菌 株	血清型	豚 番 号	G A 価	攻 撃 後 の 反 応	
				発 疹*	全身反応
Fujisawa	1 a	6P-1	6 4	-	-
		2	6 4	-	-
H-12	1 b	3	6 4	-	-
		4	1 2 8	-	-
B-48	2	5	3 2	-	-
		6	2 5 6	-	-
Pecs 67	5	7	3 2	-	-
		8	2 5 6	-	-
Goda	8	9	1 2 8	-	-
		10	3 2	-	-
14B	9	11	3 2	6 × 7	-
		12	1 2 8	1 0 × 1 0	-
2179	1 0	13	3 2	6 × 6	-
		14	6 4	1 0 × 1 0	-
IV12/8	1 1	15	3 2	-	-
		16	6 4	-	-
Pecs 9	1 2	17	6 4	-	-
		18	1 2 8	-	-
715	1 8	19	1 2 8	-	-
		20	1 2 8	-	-
2017	1 9	21	2 5 6	-	-
		22	1 2 8	-	-
Bano 36	2 1	23	3 2	-	-
		24	1 2 8	-	-

* 発疹の大きさ (cm)
- 無反応

(Takahashi et al. 1984)

表4 豚丹毒ワクチンによって成立する免疫と感染菌血清型の関係

ワクチン	動物	感染菌の血清型					死亡または発病 合計(%)
		1	2	9	10	11	
死菌 (SRB)	マウス	0/30	0/30	17/30	23/30	0/30	40/150(27)
	ブタ	0/6	0/6	4/6	6/6	0/6	10/30(33)
生菌 (小金井株)	マウス	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/50(0)
	ブタ	0/2	0/2	2/2	2/2	0/2	4/10(40)

SRB: 米国での検定用参照ワクチン
感染菌は死菌も生菌も同一株を使用 (Wood, 197およびTakahashi et al., 1984)

表5. 豚丹毒菌の9型と10型の分離頻度と由来

血清型	Wood;(1978)			Kucsera (1979)	Bisgaard; (1980)
	ブタ由来 (1627株)	糞・土壌由来 (166株)	病原性 (ブタ)	哺乳類・鳥類 (657株)	鳥類 (46株)
9型	11株 (0.6%)	9株 (3.0%)	10/10	1株(0.2%) サカナ	5株(10.9%) アヒル ガチョウ
10型	10株 (0.6%)	1株 (0.6%)	2/5	5株(0.8%) 関節炎 扁桃 ノネズミ	

されていない。Bisgaard¹¹⁾の鳥類由来株の中で9型が10.9%を占めているが、Kucseraの報告の中では鳥類由来33株中に9型は見当たらない。以上のことから、ブタおよび鳥類の9と10型菌による感染はおそらく事例も少なく、たとえあっても軽症と推察される。しかし今後に残された問題として、ワクチン接種豚の発症例については分離菌の型別と病原性に特別な考慮を払う必要がある。

IV. 感染防御抗原

豚丹毒菌の感染防御抗原(以下PAと略)が菌の細胞膜のタンパク分画に存在することについては多くの報告がある。しかしながら、PAが化学的および物理的処理によって不活化され易く、また分画操作中に再凝集(Ploydisperse molekülaggregate)する傾向が強いので、純粋に分離することは極めて難しかった。したがって、PAが免疫応答を誘発する際に、単一抗原のみの関与か、複数なのか、あるいは何らかの協同的機序が働くのかなど、不明な点が残されていた。

最近、Rothe^{15, 16)}はPAの単離については単相免疫血清の作成に成功したことを報告した。それは免疫血清を免疫電気泳動にかけてえられた沈降線を別々に切り出して、アジュバントと共にマウスまたはウサギを免疫する方法であった。Rotheはこの方法でえた5本の沈降線のそれぞれによってマウスを免疫して感染防

御試験を行った。その成績は図5および表6に示すように、5本の沈降線のうちNo.5のみは多糖体からなる型特異抗原であったが、他の4本はすべてタンパク抗原であることを明らかにした。そして、それらの4本のうちのNo.4のみがPA活性を示すことを実証した。

おわりに

本病の病理発生において、酵素の関与は毒素という既成概念からは斬新であるのみならず、感染初期に見られる末梢血管の変化を想起すれば、確かに魅力ある研究分野と思われる。

豚丹毒菌を毒力の面から見ると、1および2型は特に多様なことが知られる。そして少くも従来から1型には敗血症、2型には蕁麻疹の起病性を想定した概念が崩れ、病原因子またはその発現条件が新たな問題と思われる。この点で菌のノイラミニダーゼ産生とブタの敗血症との関係は興味ある課題となろう。

感染防御抗原に関しては沢田ら¹⁷⁾はアクリフラビン耐性弱毒菌の培養濾液中にも多量に存在することを報告した。このことによって、弱毒生菌による免疫も死菌の場合と同様に菌のタンパク成分中に含まれる抗原物質によることが知られたが、その機序の相違については明らかでない。

感染防御抗原の純粋分離に燭光が見られたことによって、ELISA法などの応用による抗体検査は全菌

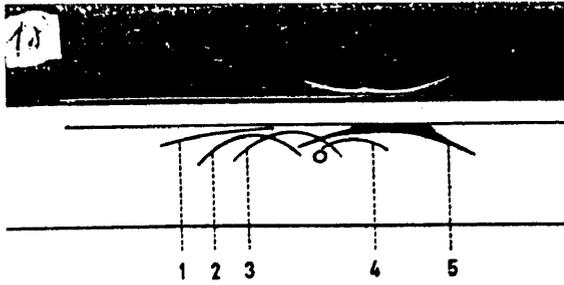


図5. 豚丹毒菌の培養上清とブタ抗血清との免疫電気泳動像

表6. 豚丹毒菌の培養上清とブタ抗豚丹毒菌血清との免疫電気泳動でえられた各沈降線の免疫原性

免疫接種 (マウス)	1回免疫 生存数*	2回免疫 生存数
沈降線 1	0/20	0/20
" 2	0/20	0/20
" 3	0/20	0/20
" 4	6/20	13/20
" 5	0/20	0/10
" (3~5 プール)	1/20	1/20

*生存数/供試数

Rothe (1982)

体を抗原とする現行法に一層の合理性をもたらすであろう。また、感染防御抗原の大量確保によって豚丹毒菌のコンポーネントワクチンへの改良の可能性も考えられる。

引用文献

- 1) Bisgaard, M. et al. (1980). Avian Pathol., 9:355-362.
- 2) Hashimoto, K. et al. (1974). Natl. Inst. Anim. Health Q. (Jpn.), 14:113-120.
- 3) Kucsera, G. (1979). Acta Vet. Acad. Sci. Hung., 27:19-28.
- 4) Müller, H.E. (1971). Pathol. Microbiol., 37:241-248.
- 5) Müller, H.E. (1971). Z. Immunitätsforsch. Exp. Ther., 142:31-37.
- 6) Müller, H.E. (1973). Zbl. Bakt. Hyg., I Orig., A, 223:220-227.
- 7) Müller, H.E. (1973). ibid. I Orig., A, 224:212-219.
- 8) Müller, H.E. (1974). Dtsch. Med. Wochenschr., 99:1933-1940.
- 9) Müller, H.E. (1974). Med. Microbiol. Immunol., 159:301-308.
- 10) Müller, H.E. and Seidler, D. (1975). Zbl. Bakt. Hyg., I Orig., A, 230:51-58.
- 11) Müller, H.E. (1976). Zbl. Bakt. Hyg., I Orig., A, 235:106-110.
- 12) Müller, H.E. and Krasemann, C. (1976). Z. Immunitätsforsch. Exp. Ther., 15:237-241.
- 13) Müller, H.E. and Böhm, K.H. (1977). Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr., 90:314-316.

- 14) Nicolai, H. et al. (1978). Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 359:393-398.
- 15) Rothe, F. (1982). Arch. Exp. Veterinärmed. 36:243-253.
- 16) Rothe, F. (1982). ibid., 36:255-267.
- 17) 沢田拓士ら (1984). 第98回日本獣医学会講演要旨集, P146.
- 18) Takahashi, T. et al. (1984). Am. J. Vet. Res., 45:2115-2118.
- 19) Wood, R.L. and Harrington, R. (1978). Am. J. Vet. Res., 39:1833-1840.
- 20) Wood, R.L. (1979). Am. J. Vet. Res., 40:795-801.

(第32回日本豚病研究会講演要旨)

住所: 〒277千葉県柏市松ヶ崎字立山1,139-1

豚サイトメガロウイルス

藤崎優次郎 (北里研究所附属家畜衛生研究所)

Fujisaki, Y. (1987). Porcine cytomegalovirus. Proc. Jpn. Pig Vet. Soc., No11, 9-12.

1955年に英国のDoneは世界で初めて豚の封入体鼻炎について報告した。本病の特徴は鼻腺に好塩基性核内封入体を有する巨細胞が出現することであった⁴⁾。

その後、本病の病原体がヘルペス様ウイルスで唾液腺、涙腺、腎細尿管上皮にも病変のあることが電子顕微鏡観察によって明らかにされた^{5, 15)}。封入体鼻炎は世界各国で発生し、わが国でもその存在が報告されている^{11, 19)}。この核内封入体を有する巨細胞が豚以外の動物や人の唾液腺に見いだされたことから唾液腺ウイルス (salivary gland virus) とも呼ばれたが、正式の名称はサイトメガロウイルス (cytomegalovirus) である。従って、本病の病原ウイルスは豚サイトメガロウイルスと呼ばれる。

このウイルスは、成豚では通常不顕性感染であるが、若齢豚では致命的な全身感染、妊婦豚では胎児感染を起こす。他のヘルペスウイルスと同様に潜伏感染が成立し、血中抗体が存在していてもウイルスを排出することがある。養豚場にこのウイルスが侵入すると、胎児や新生豚の死亡、鼻炎、肺炎、発育不良などの症状を示す子豚の発生がみられる。しかし、飼養管理が良好な場合はウイルスが常在化しても目立った経済的損失はみられない。

分類

ヘルペスウイルス科 (Herpesviridae) のベータヘルペスウイルス亜科 (Betaherpesvirine) に属する。ベ-