

検査, 28:748-803.

- 3) Hare, W, C, D. & Singh, E, L. (1979). Cytogenetics in animal reproduction, Commonwealth & Agricultural Bureaux, Slough.
- 4) 石川 (巨) (1978). 染色体異常と牛馬の繁殖障害, 家畜繁殖学-最近の歩み-山内編, 文永堂.
- 5) 牧野 (佐) (1979). 染色体-人類の細胞遺伝, 医学書院.
- 6) 三宅 (陽)・金田 (義) (1986). 家畜の繁殖分野における染色体異常, 家畜診療, 281.
- 7) 村松 (晋) (1987-1981). 家畜の染色体異常とその関連問題 (1) ~ (28) 畜産の研究, 32-35.
- 8) 中込 (弥) 他 (1982). 第5土曜特集染色体をめぐって 医学のあゆみ, 121:524-830.
- 9) 高嶋 (良)・水間 (豊) (1986). ウシの染色体異常に関する最近の研究, 畜産の研究, 40.
- 10) 外村 (晶) 編 (1978). 染色体異常-ヒトの細胞遺伝学-朝倉書店.

最後に本研究会報に投稿の機会を与えて下さった農林水産省家畜衛生試験場保健衛生研究室井上忠恕室長ならびに本研究会に深謝致します。

第34回日本豚病研究会講演要旨

住所: 〒020 盛岡市上田3-18-8

豚ヘモフィルス感染症に関する最近の知見

久米勝己 (北里研究所附属家畜衛生研究所)

Kume, K. (1988). *Haemophilus* infections in swines in the recent Japanese field. Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. No. 13: 6-9.

はじめに

豚の *Haemophilus* 性胸膜肺炎は *Actinobacillus* (*Haemophilus*) *pleuropneumoniae* (Hpn) の感染によって起こる疾病として知られている。本病は世界各地でその発生が確認されており, 近年, わが国においても主要な豚病の一つとみなされている。

Hpn 感染症は典型的な日和見 (自発性) 感染症の範疇に入る疾病である。従来, 本病の研究はこのことに加え, 本菌の分離培養方法や実験動物系が確立されていなかったこと, 更に血清型の多様さなどからその進展が阻害されてきた。本報告では Hpn 感染症に関する最近の知見を著者らの成績を基に述べる。

1. 発生状況

新潟県における発病例が尾田らによって最初に報告されたのは1975年であり, その後, 本病の発生は全国各地で散発的にみられていたが, 本病の集団的な発生農場は1985年以降に増加の傾向を呈している。しかし, 発生状況は農場または地域単位で断片的に知られているにすぎない。最近, 著者らは一見健康な豚の間で, 本菌が高率に保菌されていることを確認している (表1)。

表1 200頭の屠殺豚における肺病変, Hpnの分離, およびCF抗体の関係

肺病変	Hpnの分離		頭数 (%)	CF抗体 陽性頭数 (%)
	肺	鼻腔		
+	+	+	34 (17.0)	34/34 (100)
+	+	-	3 (1.5)	3/3 (100)
-	-	+	69 (34.5)	59/69 (85.5)
-	-	-	94 (47.0)	7/94 (7.4)
			106/200 (53)	103/200 (51.5)

* Hpn保菌豚

2. 疫学

保菌豚は各地の農場で見受けられ, その割合は調査した豚の約半数に達している^{2, 5)}。本傾向は種豚場やSPF農場においても同様である。通常, 発病豚や死亡豚は散発的に認められるにすぎないが, 近年, 集団的な発生が増加している。本病は移動や輸送直後, あるいは飼育中に特別な理由もなく急死する豚でも見受けられる。これらの豚は臨床症状を欠き, かつ, 良好な発育を呈するものが多い。発病は飼育環境の急変, 密飼い, 換気不良, 気候の急変, ならびに他の微生物感染などが誘因となる。本感染症による被害は飼育環境を改善することによって大幅に低減できる。

感染経路は主として保菌豚との直接接触によると考えられる。従って, 発病豚は一豚舎, または一豚房に局限することが多い。農場間の伝播は保菌豚の移動に伴って起こる。子豚での感染は哺乳期間中でも成立し, 感染後, 菌は体内にほぼ生涯中保持される。補体結合 (CF) 抗体は感染後2週目に既に認められ, 以後長期間にわたり検出される。従って, CF抗体の測定は保菌豚の摘発や汚染状況の把握に極めて有効である。

保菌豚は, 通常, 無症状で経過する。発病率および死亡率は飼育環境に大きく左右され, 死亡率は発病後の処置の仕方によっても極端に異なる。

3. 病因

Hpn はその発育にV因子を必要とする Biotype 1 と, V因子を必要としない Biotype 2 とに区別される。前者はいわゆる Hpn であり, 豚に対する病原性を有し, 血清型は1型から12型に区分される。後者は Minor group と呼ばれ, 豚に対する病原性は弱いと言われている。菌分離には著者らのS培地¹⁾を用いると良

好な成績が得られる。Hpn は S 培地上で本菌に特有な赤緑色の Iridescence (真珠様光沢) を呈するので、他の細菌との区別は容易である。

血清型の分布は国、地域、あるいは農場によって異なる。1975年の尾田らの報告以来、わが国では分離菌株の大部分が 2 型であったと報告されている。山本らは 1985 年に 5 型菌の集団発生例について報告し、現在、5 型菌は 2 型菌とともにわが国での流行の主体となっている。最近、1, 6, または 7 型菌の流行に起因する本症の発生が確認され、さらに農場の肺病巣部から 3 型菌が分離されている。従って、わが国には現在、1, 2, 3, 5, 6, および 7 型の計 6 血清型菌が存在することになる。新規にわが国で分離された菌株は明らかに輸入豚の鼻腔に付着してわが国に導入されたと考えられ、今後、未知の血清型菌が同様な方法でわが国に導入される危険性は極めて大きい。

4. 発病性

本菌は豚に対する病原性を有し、実験的には自然例で見受けられるのと同様な病気を再現できる。モルモットは本菌に感受性であり、実験動物として供試できるが、マウスは非感受性である。本菌の病原性は血清型によって異なると言われているが、著者らはそのような現象を認めていない。

自然例と同様な肺病巣は本菌の超音波抽出液や培養濾液によっても形成される。その後、本菌は増殖に伴って内毒素とは異なる耐熱性の溶血毒を産生することが明らかにされている⁶⁾。部分精製された溶血毒は豚の気管内投与で自然例に類似する出血性の肺病巣を形成し、豚の肺胞マクロファージに対する細胞致死ならびに抗食菌作用を有することから、溶血毒は本菌の有する病原性因子の一つと考えられる。なお、本菌は易熱性の溶血毒も産生すると言われている。

5. 感染ならびに発病機序

本菌を実験的に感染させた豚では種々の反応が認められる。すなわち、少量の菌(菌量ならびに接種量)を点鼻感染させた例では、菌は鼻腔内にほぼ限局して認められ、大部分の豚は以後保菌豚として無症状に経過する。CF 抗体価は通常 4～8 倍程度であり、分離菌数は一般的に極めて少ない。なお、極く一部の豚では限局性の小肺病巣が形成されることがあるが、臨床的には著変を認めない。

肺病巣の形成を必発させるためには、気管内接種で肺に菌を到達させる必要がある。この場合、形成された肺病巣の形状は接種菌量ならびに菌数によって大きく異なる。すなわち、少量の菌を接種された豚では限局性の小

肺病巣の形成が認められるが、臨床的には軽度な一過性の発熱を除き、著変を認めない例が多い。一方、中等度の菌を接種された豚では、臨床症状は接種後 1～2 か月以内に認められるようになり、軽症例では 1～3 週目で快方に向かうが、臨床症状が持続した場合死に至ることがある。肺病巣は種々の大きさを呈し、通常、臨床症状が回復した後に殺処分された豚の病巣部は線維素で覆われている。菌はこれらの豚の鼻腔ならびに肺病巣中に存在し、通常、これらの豚の CF 抗体価は鼻腔のみに本菌が存在する豚のそれらと比べ、高い傾向を呈する。本傾向は野外感染豚で得られた成績とほぼ一致する(表 2)。

表 2 CF 反応と菌分離試験*

CF 抗体価	頭数(%)	Hpn の分離(%)	
		鼻腔	肺
64	11	10/11(90.9)	9/11(81.8)
32	21	19/21(90.5)	13/21(61.9)
16	28	25/28(89.3)	10/28(35.7)
8	25	22/25(88.0)	4/25(16.0)
4	18	17/18(94.4)	1/18(5.6)
小計	103/200(51.5)	93/103(90.3)	37/103(35.9)
<4	97/200(48.5)	10/97(10.3)	0/97(0)

* 表 1 の豚と同じ

多量の菌を接種された豚では敗血症が必発し、接種豚は臨床症状を呈する間もなく極く短時間で死に至る。これらの豚は肺病変の形成を欠くか、または出血性の肺病巣を特徴とし、線維素の析出はほとんど認められない。一方、重度の臨床症状を呈した後死亡した豚では肺病巣部が線維素で覆われ、胸膜との癒着を認める例が多い。なお、野外での死亡豚はその大部分が高い CF 抗体価を有するため、本菌が感染直後に鼻腔で増殖し、直ちに敗血症を呈したことによって死に至ったとは考えにくい。

以上の成績から、本菌はまず鼻腔に定着し、特別な理由の無い限り保菌豚として無症状で経過する。各種のストレスによって鼻腔で増殖した菌は経気道的に肺に達し、肺での増殖に伴って溶血毒を産生する。溶血毒は肺病巣の形成に関与すると同時に、肺胞マクロファージを障害することによって本菌が体内から排除されるのを防ぎ、結果的に感染を持続させることになる。感染豚の体内では各種のストレスによって菌が増殖を繰り返すと考えられ、感染豚は菌の増殖する速度と生体の防御のバランスがくずれた場合に敗血症を呈して発病に至るものと推測される。

6. 診断

臨床診断は本感染症に特有な症状から容易である。臨床症状を欠く急死豚は、剖検によって肺病巣の有無を調べる。確定診断には病巣部から菌を分離する。

病原学的な生前診断としては綿棒で採集した検体から、また死後診断としては肺病巣部と心血から菌分離を行う。分離菌株については同定および血清型別後、速やかに凍結乾燥して保存する必要がある。血清型別にはスライド凝集反応、ゲル内沈降反応、またはCF反応などが用いられる。

血清学的な診断法としてはわが国ではラテックス凝集反応とCF反応とが用いられているが、国際的には後者の報告例が多い。CF反応では供試血清を60℃で30分間加熱非働化し、血清中の抗補体作用を不活性化しておくことと、補体の希釈に1%の割合で新鮮牛血清を用いることの2点に留意する必要がある。CF反応の陽性限界は4倍ととることができる。

7. 治療

1984年以前にわが国で分離されたHpnは、その大部分が各種の薬剤に対して感受性であったと報告されている。1984年に山本らは供試した300株中11株が薬剤耐性を獲得していたと報告している。本傾向は特に1985年の後半から著明となり、川原らの成績では本時期に鼻腔から分離された菌株(2型菌)の約80%が薬剤耐性菌株であり、うち2/3は多剤耐性菌株であったと報告されている。本状況は諸外国での報告例と近似する。耐性菌株の増加は実際に野外で治療が効を奏さなかった例が増加していることから裏付けられる。なお、耐性菌株の増加は5型菌が全国的に広がっていったり、あるいは1, 6, または7型菌がわが国で分離され始めた時期と一致して認められ、興味深い。耐性菌株は2型菌以外にも存在し(表3)、耐性菌株の一部から薬剤耐性に関与するプラ

表3 Hpnの薬剤感受性
(1986~1988年分離菌株)

供試 薬剤	血清型	供 試 菌株数	最少発育阻止濃度(μ g/ml)				
			6.25	12.5	25	50	≥ 100
オレアンド マイシン	1	9	0	0	0	9	0
	2	16	2	3	0	9	2
	5	14	0	0	3	11	0
	6	7	0	0	1	6	0
	7	7	0	0	4	3	0
	計	53	2	3	8	38	2
ストレプト マイシン	1	9	0	9	0	0	0
	2	16	4	5	5	0	2
	5	14	0	9	5	0	0
	6	7	5	1	1	0	0
	7	7	0	3	1	0	3
	計	53	9	27	12	0	5
タイロシン	1	9	0	0	9	0	0
	2	16	2	3	8	3	0
	5	14	0	5	9	0	0
	6	7	0	0	7	0	0
	7	7	0	1	6	0	0
	計	53	2	9	39	3	0

ズミドが分離されている。今後、Hpn感染症の予防ならびに治療用薬剤の選定には注意を要する。

8. 予防

Hpn感染症の予防には、まず前述した発病誘因を最小限度に軽減する目的で、環境条件を整備することが大切である。好環境の養豚場では実際に複数の血清型菌が存在していても発病豚はほとんど見受けられない。

保菌豚はCF反応で摘発でき、農場の汚染度は定期的な血清診断で把握できる。通常、ある豚群で抗体陽性率が70%を越えると発病豚を見る例が多い。豚群の清浄化はCF反応で抗体陽性豚を摘発し、淘汰をくり返すことによって可能である。CF反応を輸入豚の検疫に応用して血清型の異なる菌株がこれ以上わが国に導入されることを未然に防がなくてはならない。

本病をワクチンで予防する試みは古くから行われており、現在、諸外国では多種類の本ワクチンが市販されているが、その効果は必ずしも明確でない。その理由としては本感染症が日和見(自発性)感染症の一つであり、予防が困難であることに加え、本菌血清型の多様さがあげられている。しかし、その最大の理由は有用な実験動物系が開発されず、ワクチンの検定法が確立されていなかったことによる。

著者らはモルモットを用い、本ワクチンの力価検定法を確立した。すなわち、CF抗体価16倍以上を有する注射モルモットの大部分はホモ株の攻撃に耐過して生存したが、8倍以下のモルモットは全例が死亡し、発病防御はCF抗体と相関することが確認されている(表4)⁴⁾。なお、モルモットでの成績は豚でのそれと良く一致する(表4)³⁾。従って、ワクチン接種豚の免疫状態はCF抗体価を測定することによって容易に推測できる。

表4 発病防御とCF抗体との関係

CF 抗体価	モルモット		豚	
	死亡数 / 検査数	防御率(%)	死亡数 / 検査数	防御率(%)
注射動物				
<4	4/4	0		
4	3/3	0	1/1	0
8	7/7	0	2/2	0
16	17/16	56	2/5	60
32	0/31	100	0/9	100
64	0/21	100	0/6	100
128	0/4	100	0/2	100
小計	21/86	76	5/25	80
対照動物				
<4	20/20		10/10	

わが国ではすでに2型菌のHpnワクチンが市販されている。現行ワクチンの力価はマウスでの攻撃試験に

よって検定されているが、今後、多価ワクチンの実用化に伴って力価検定法のみなおしなされるものと推測される。Hpn は内毒素や溶血毒などの毒素を産生するため、本菌で調製されたワクチンは安全性に問題があることが指摘されている。しかし、現行ワクチンの安全性は検定基準の改正に伴って大巾に改善されており、実用上問題は無い。

現行ワクチンは本菌の感染を阻止できないが、実験的には肺病巣の形成阻止ないしは軽減化をきたし、敗血症を阻止することによって死をまねがれる。感染は高いCF抗体価を有する注射豚でも容易に成立し、少量の菌は抗体価が維持されている限り長期間にわたって鼻腔ないしは肺病巣内に存在し続ける。ワクチンの注射は感染豚でも有効である。しかし、注射前に形成された肺病巣はワクチン注射によって縮小化される傾向にあるが、完全に消失させることは不可能である。従って、ワクチン注射豚ではしばしば限局性の小肺病巣をみることが多い。本菌は抗体価が低下すると増殖すると考えられるので、注射豚のCF抗体価は常時16倍以上に保つ必要がある。移行抗体はおおむね5週以内に消失するので、初回注射は約5週齢で実施するのが望ましい。

CF抗体はワクチン注射後2週目から検出され始め、3～4週目にピークに達し、以後低下する。追加注射は初回注射後約4週目に行くとブースター効果が得られ、抗体価は追加注射後約20週間にわたり16倍以上を保持できる。本ワクチンの応用は感染による発病や死亡を阻止するのみならず、高度汚染農場では増体率や飼料要求率の改善などの経済的な効果が得られる。

Hpnの血清型としては前述したように、1型から12型が知られている。しかし、各単味ワクチンを用いた場合、交差免疫はほとんど成立しない(表5)。従っ

表5 Hpnの交差免疫試験(モルモット)

免疫菌株 (血清型)	攻撃菌株				
	4074	SH-15	1421	M-62	K-17
4074(1)	卅	+	-	-	-
SH-15(2)	+	卅	+	+	+
1421(3)	-	+	卅	卅	-
M-62(4)	-	+	卅	卅	-
K-17(5)	-	+	-	-	卅

卅: ≥75%, 卅: 75~25%, +: 25~12.5%,
-: 0%の防御効果を示す。

て、ワクチンの応用はその農場あるいはその地域で流行している血清型菌と一致するものであることが必要である。なお、Nielsen は、ある血清型菌に感染後回復した豚は他の血清型菌の再感染を防御すると述べているが、著者らはワクチンでの成績と同様に、

自然感染例でも交差免疫が成立しないことを確認している。

9. 今後の問題点

わが国での現状を考えると、今後、多価ワクチンの開発が急務であろう。また、各農場における汚染状況を把握するため、診断用抗原の開発や分離菌の血清型別を正確に行う必要がある。更に、新しい血清型菌がこれ以上わが国に導入されないような体制をととのえておく必要がある。

引用文献

- 1) Kume, K. et al. (1978). *Haemophilus* infection in chickens. 1. Characterization of *haemophilus paragallinarum* isolated from chickens affected with Coryza. Jpn. J. Vet. Sci., 40: 65-73.
- 2) Kume, K. et al. (1984). Isolation of *haemophilus pleuropneumoniae* from the nasal cavities of healthy pigs. Jpn. J. Vet. Sci., 46: 641-647.
- 3) Kume, K. et al. (1985). Efficacy of *haemophilus pleuropneumoniae* vaccine in pigs. Jpn. J. Vet. Sci., 47: 201-206.
- 4) Kume, K. et al. (1985). Development of an experimental animal model for the protection test of *haemophilus pleuropneumoniae* vaccine. Jpn. J. Vet. Sci., 47: 269-273.
- 5) Kume, K. et al. (1986). Bacteriological, serological, and pathological examinations of *haemophilus pleuropneumoniae* infection in 200 slaughtered pigs. Jpn. J. Vet. Sci., 48: 965-970.
- 6) Kume, K. et al. (1986). Interaction between heat-stable hemolytic substance from *haemophilus pleuropneumoniae* and porcine pulmonary macrophages *in vitro*. Infect. Immun., 51: 563-570.

第34回日本豚病研究会講演要旨

住所: 〒277 千葉県柏市松ヶ崎1139-1

栃木県における豚病の動向

松倉文明(栃木県家畜衛生研究所)

Matsukura, F. (1987). Trend of pig diseases in Tochigi. Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. No. 13: 9-16.

昭和61年度における栃木県の豚飼養戸数は1,810戸、飼養頭数315,700頭(うち子とり雌豚は35,600頭)で昭和60年度と比較すると飼養戸数で約10%減少しているが頭数は増加の傾向にある(図1)。

県内の養豚場は、県一円に分布しているものの1戸当たりの飼養頭数でみると県北(那須地方)が599頭と多頭化の様相を示している。これは企業の進出と大規模化