

豚呼吸器病症候群 (PRDC) の病理学的診断

川島健司、勝田賢、恒光裕、小野寺利幸、庄司智太郎 (動物衛生研究所七戸研究施設)

(動物衛生研究所七戸研究施設：〒039-2586 青森県上北郡七戸町字海内31)

Kawashima,K. (2003), Pathological Diagnosis of Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC).

Proc. Jpn. Pig Vet. Soc., 43, 18-22.

はじめに

豚呼吸器病症候群 (PRDC) は、アメリカで1990年代中頃から複数の病原体が混合感染した複雑な病理発生を有する豚肺炎に関して用いられている総称である。本稿では、PRDC の診断において、病原検索に併せて、病理学的検査を実施することが必要なことを資料から検証し、病理学的観点からみたわが国における PRDC の実態と PRDC に関与する代表的な病原微生物の病理発生と特徴病変、呼吸器病発生農場での診断事例を紹介する。

1. 離乳後発育不良豚の病理学的検査成績

診断予防技術向上対策事業「離乳後多臓器性発育不良症候群 (PMWS)」において、平成13年度より動物衛生研究所と全国の家畜保健衛生所が共同でわが国における PMWS の実態を調査し、PMWS の診断法ならびに対策法を検討している。平成15年度は全国27府県が参加している。この事業では離乳後に発育不良を呈した豚を解剖し、病原学的ならびに病理学的に検査することから、得られた成績は、PMWS だけでなく、どのような疾病がわが国において発育不良の原因となっているか等、貴重な資料となりうる。表1は、豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS) ならびに PMWS の浸潤調査成績であるが、312頭の離乳後に発育不良を呈した豚のうち、56.4%でPCR法によって豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS) ウイルスが検出され、22.5%がPRRS (間質性肺炎を持ち、免疫組織化学的染色法によって PRRSV 抗原が病変内で検出された豚) と診断された。また、85.3%にPCR法によってブタサーコウイルス2型 (PCV2) が検出され、27.6%がPMWS (PMWS の特徴病変を持ち、免疫組織化学的染色法によってPCV2が病変内で検出された豚) と診断された。以上の成績は、

表1. 離乳後発育不良豚における、PRRSVとPRRSならびにPCV2とPMWSの浸潤調査

	豚	農場
PRRSV	56.4% (176/312)	73.2% (41/56)
PRRS	22.5% (70/312)	46.4% (26/56)
PCV2	85.3% (266/312)	96.4% (54/56)
PMWS	27.6% (86/312)	62.5% (35/56)

PRRSV,PCV2: PCR検出。
PRRS, PMWS: 特徴病変かつ免疫組織学的染色による病変内病原体検出。

PRRSV、PRRS、PCV2、およびPMWSがわが国に広く浸潤していることを示しているとともに、原因ウイルスは検出されるが病変をもたない豚、つまり不顕性感染豚がこれらのウイルス感染では多数認められることを示している。さらに、この成績は、これらのウイルスがPRDCの関与病原体であることから、PRDCの診断には病原検索と特徴病変の一致が必要であることも示している。

それでは、この対策事業の成績を、肺炎をキーワードに検討してみる。図1は、30-120日齢427頭の発育不良豚の病理組織学的検査成績である。肺炎を保有した豚が89%と高率に認められ、肺炎が発育不良の大きな要因であることがわかる。図2では、さらに肺炎が

図1. 30-120日齢発育不良豚(427頭)の特徴病変の分類

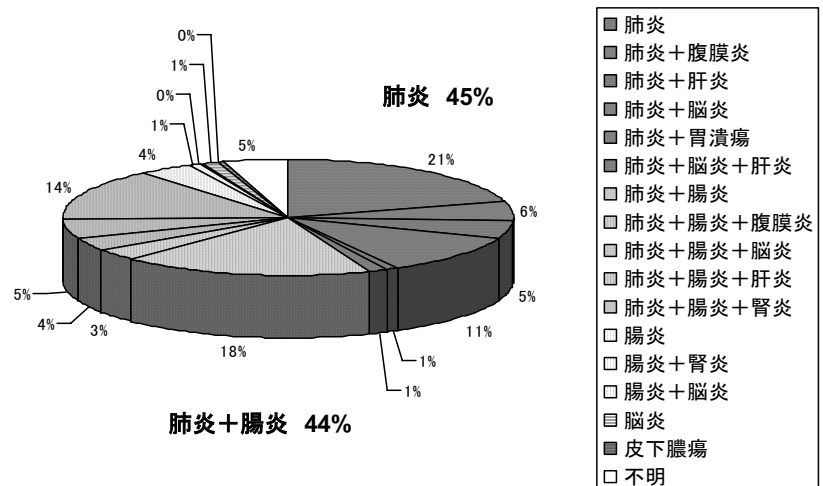
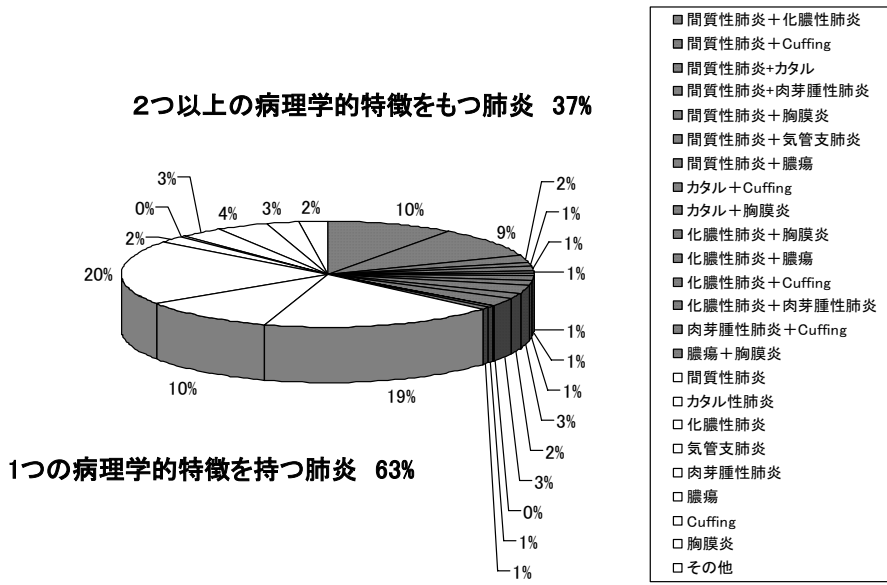
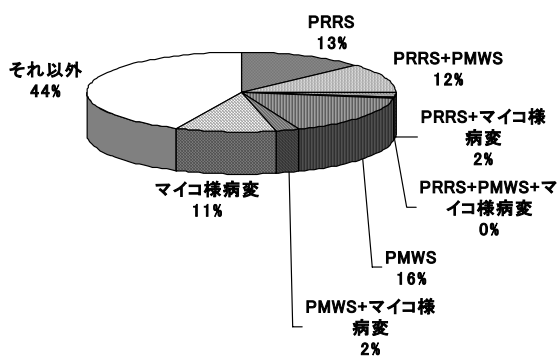


図2. 病理学的特徴による肺病変の分類(380頭)



認められた380頭を病理組織学的特徴、つまり、間質性肺炎、気管支肺炎、化膿性肺炎等の特徴病変によって分類したものである。2つ以上の異なる特徴病変が認められる個体は37%であり、4割近い肺炎が複数の病理発生に起因した複合型肺炎であることが示された。次に、380頭の肺炎を特徴病変と免疫組織化学的染色法によって、PRRS、PMWSを特定し、また、*Mycoplasma hyopneumoniae* (Mhp)の特徴病変である細気管支周囲のリンパ装置過形成(マイコ様病変)を持つ肺炎を選び、それらの割合を示した(図3)。PRRSは13%、

図3. PRRS、PMW およびマイコプラズマ様病変が肺炎に占める割合



PRRS + PMWSは12%、PRRS + マイコ様病変は2%、PMWSは16%、PMWS + マイコ様病変は2%およびマイコ様病変は11%であり、3つの疾病が関与する肺炎が合わせて56%となった。細気管支周囲のリンパ装置過形成は、Mhp感染以外の原因でも認められるため、他の検査を併用してMhp肺炎の確定診断をする必要があるが、以上の3つの疾病が、わが国のPRDCに広

く関与していることが示された。次項で、PRRSV、MhpおよびPMWSの関与する肺炎の病理発生と特徴病変について診断を主眼に説明する。

2. PRRSV

PRRS肺炎は、PRRSV感染後3日目から出現し、7日~10日目で病変がピークとなり、混合感染がなければ感染後14~21日目には回復期となる。豚肺内において、PRRSVは主に肺胞マクロファージに感染するため、図4のように、感染初期には感染した肺胞マクロ

ファージが破壊されている像が観察される。感染14日目の感染肺では、肺胞中隔のマクロファージならびにリンパ球浸潤による著明な肥厚と肺胞の狭窄が認めら

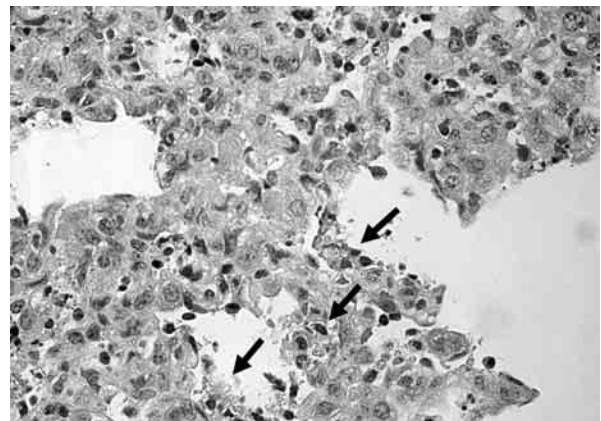


図4. 肺胞マクロファージは変性・壊死(矢印)し、壊死組織片が肺胞壁に沿って認められる。PRRSV鼻腔内接種7日目。HE染色。

れる。細気管支上皮は正常である。PRRSでは、このような組織病理所見が散在しない肺全体にわたって認められるため、肺の肉眼病変では、肺が散在~全体的に淡赤褐色となる。また肺は硬化し、正常であれば胸郭は陰圧であるため肺を取り出すと収縮するが、PRRSの肺では収縮不全である(図5)。臨床症状は、肺胞のガス交換障害による呼吸困難や腹式呼吸であり、気管支は冒されないため、咳は2次感染がなければ認められない。多くの野外PRRS肺炎では、他の病原微生物の混合感染を伴っている。前述のようにPRRSVは肺胞マクロファージに感染するため、肺胞マクロファージの外来異物除去機能や抗原提示機能を阻害し、

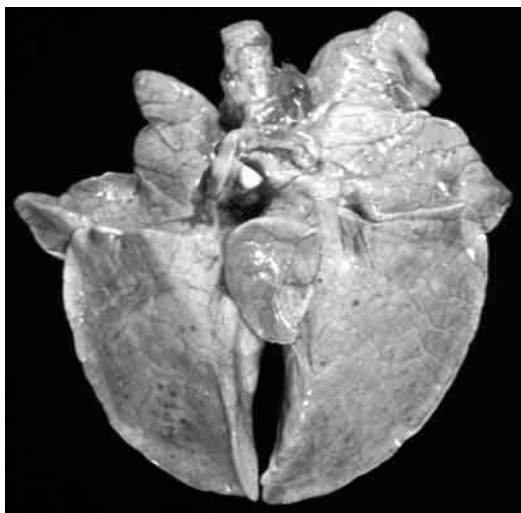


図5 淡赤褐色に退色し、硬化した肺。PRRSV 鼻腔内接種14日目。

宿主を易感染状態にすることが考えられる。しかしながら、多くの PRRSV と他の肺炎起炎菌の実験感染試験では、PRRSV が細菌性肺炎を顕在化ないし重篤化させる結果が得られておらず、PRRSV 感染と2次病原微生物との関連には、PRRSV 株、豚の遺伝因子、ないしは環境要因等の他の要因が複合していると考えられる。PRRS 肺炎の確定診断には、特徴病変の検出と、肺あるいは血清からのウイルス分離ないしは免疫組織化学的染色法によって、ウイルス抗原を特徴病変から検出することである。

3. *Mycoplasma hyopneumoniae*

Mhp は、粘膜表面の気管支上皮細胞に付着して増殖し、感染した上皮細胞は線毛の消失や壊死に陥る。感染初期には多形核白血球ならびにマクロファージの浸潤といった Mhp 感染の直接作用に対する炎症反応が認められる。感染後約2週間目には、血管・気管支・細気管支の周囲にリンパ系細胞が高度に浸潤する。この病変形成は Mhp の持続感染に対する免疫応答と Mhp の細胞膜がマイトゲン活性を有するためと考えられている。この特徴病変は、周囲性細胞浸潤肺炎 cuffing pneumonia (図6) と呼ばれている。この組織病理変化が主に肺の頭腹側に認められることにより、肺の肉眼所見は頭腹側肺葉に赤色肝変化病巣が認められ、肺断面では円形の盛り上がった白色病巣となる(図7)。化膿性細菌の混合感染がない場合は気管支内からの膿汁滲出は少ない。臨床症状は、慢性の乾性発咳である。この頭腹側肺葉の肝変化は、類似病変が多いことに注意する必要がある。Mhp の2次感染顕在化のメカニズムは気管支上皮細胞における線毛の消失

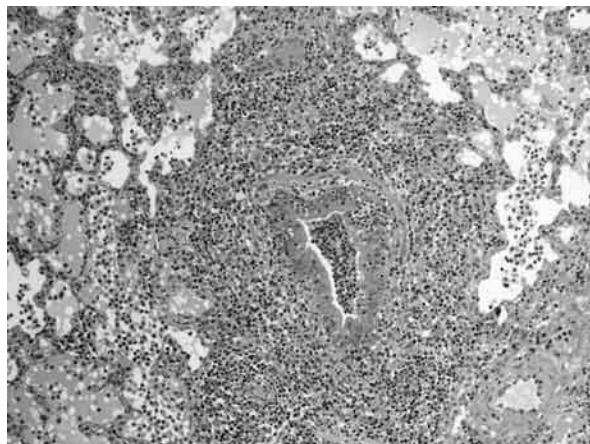


図6 細気管支周囲にリンパ球が高度に浸潤した周囲性細胞浸潤肺炎 (Cuffing pneumonia)。Mycoplasma hyopneumoniae 野外感染例。HE 染色。

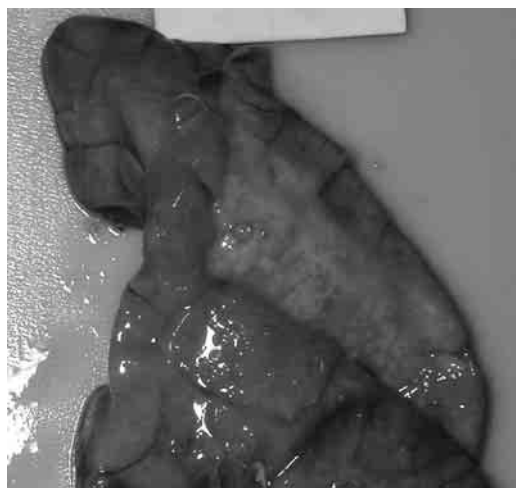


図7 円形の白色病巣が多発癒合している肺断面。図6の部位の肝変化した肉眼肺病変。

による粘液線毛運動の阻害と宿主の免疫応答の修飾によると考えられている。確定診断は、特徴的な肺組織病変の検出と Mhp 抗原の検出による。

4. PMWS

PMWS は1997年にカナダで初報告された育成豚の新興感染症である。PMWS の特徴は、5～12週齢の育成豚の進行性の消瘦、リンパ組織に細胞質内封入体ならびに肉芽腫性病変、および病変内に PCV2 が検出されることで、これらを総合して PMWS の診断が行われている。PMWS は、PCV2 感染と PMWS 発症との関連等、不明な点が多いが、PMWS と肺炎との関連について検討したい。PMWS 罹患豚には PCV2 感染による肺炎が認められることがある。この肺炎の肉眼所見は様々であるが、一部は Mhp 肺炎に類似した頭側葉の肝変化病巣である(図8)。組織学的にはリンパ球ならびにマクロファージ浸潤による間質性肺炎や肉芽

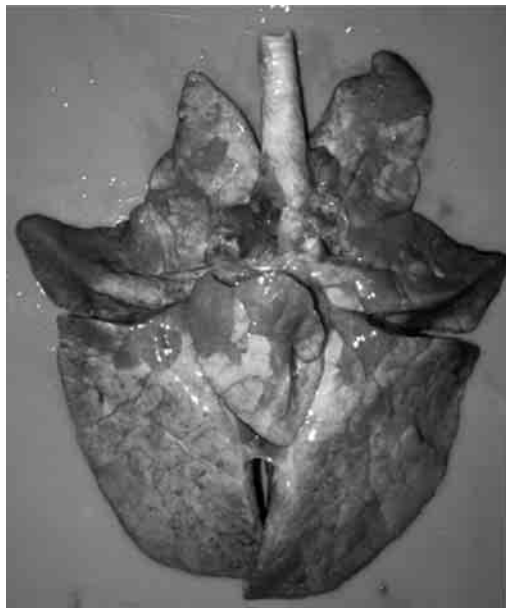


図8 肺頭側葉に認められた境界明瞭な肝変化病巣。PCV2 鼻腔内接種21日目。

腫性の肺炎が認められる。また、気管支上皮細胞の壊死を伴った細気管支炎が認められ、PCV2 抗原が細気管支上皮細胞や浸潤したマクロファージ内に認められる。以上の肺へのPCV2 感染による直接的な作用以外に、PMWS 罹患豚では末梢血ならびにリンパ組織内リンパ球の減少が認められ、罹患豚は免疫抑制状態に陥っている可能性がある。このため、間接的に他の病原体による肺炎を顕在化ないしは重篤化させると考えられる。

5. 呼吸器病発生農場での診断事例

病理学的検査をどのように病原検索と組み合わせていくかについて、診断事例を基に解説したい。まず、病理学的検査にとって一番重要なことは、どのような豚を検査するかである。つまり、病気を時系列に沿って考えていくことが必要で、瀕死豚や死亡豚を数頭検査してもその農場の病気を捉えることはできない。私どもの研究室では、臨床的に感染初期の豚や日齢が若い豚を含めて5頭程度の解剖を農場にお願いしている。健康豚を対照のため解剖することもある。表2は母豚1000頭規模の農場の解剖検査成績である。PRRSV、PCV2、Mhp および *M. hyorhinis* (Mhr) の有無をPCR法で検査している。また、全身臓器の病理組織学的検査とPRRSV ならびにPCV2 の免疫組織学的染色法を行っている。A農場のPRRSV 抗体検査では、40日齢で陽性豚が存在し60日齢では全頭が陽性となることから、哺乳期から離乳後にPRRSV の感染が起きていると

表2. A農場解剖検査成績

豚	1	2	3	4	5	6	7
日齢	<60	<60	<60	<60	<60	120	120
肉眼病変	肝変化 (20%)	PRRS	肝変化 (20%)	肝変化 (20%)	肝変化 (10%)	胸膜肺炎	化膿性肺炎
PRRSV	+	+	+	+	+	+	+
PCV2	-	+	+	+	-	+	+
Mhp	-	-	+	+	+	+	+
Mhr	+	+	+	+	+	+	+
菌分離	Pm	Pm	Pm			Pm,App	Pm
組織変化	PRRS 化膿性	PRRS 化膿性	PRRS 化膿性	PRRS 化膿性	PRRS	App肺炎	マイコ 化膿性
PRRSV	2+	2+	3+	1+	2+	-	1+

表3. B農場解剖検査成績

豚	1	2	3	4	5	6
日齢	60	60	40-60	40-60	40-60	60
臨床	-	咳	咳	腹式呼吸	消瘦	消瘦
肺肉眼病変	胸膜肺炎	胸膜肺炎	肝変化 胸膜肺炎	胸膜肺炎	胸膜肺炎	肝変化 胸膜肺炎
PRRSV	+	-	+	+	+	+
PCV2	+	+	+	+	+	-
Mhp	-	-	+	+	-	-
菌分離	App	App	App	App,Pm	App	App
組織変化	App肺炎	App肺炎	App肺炎 マイコ PMWS	App肺炎 化膿性 PMWS	App肺炎 PMWS	App肺炎 PMWS
PRRSV	-	-	-	-	-	-

推察される。病原体検査では、PRRSV は60日齢以下と120日齢の豚全頭、PCV2 は60日齢以下の豚5頭中3頭、120日齢の豚全頭、Mhp は60日齢以下の豚5頭中2頭、120日齢の豚全頭、Mhr は全頭でPCR法により検出され、*P. multocida* とAppが分離されている。病理組織学的検査では、PRRS 間質性肺炎と化膿性肺炎が60日齢以下の検査豚で認められ、120日齢の豚にAppとMhpの病変が認められた。病原検索と主要病変の解析を合わせることにより、育成期には、PRRSV による間質性肺炎に *P. multocida* とMhrの化膿性肺炎が合併する肺炎主体、肥育前にMhpとAppの肺炎が重なっ

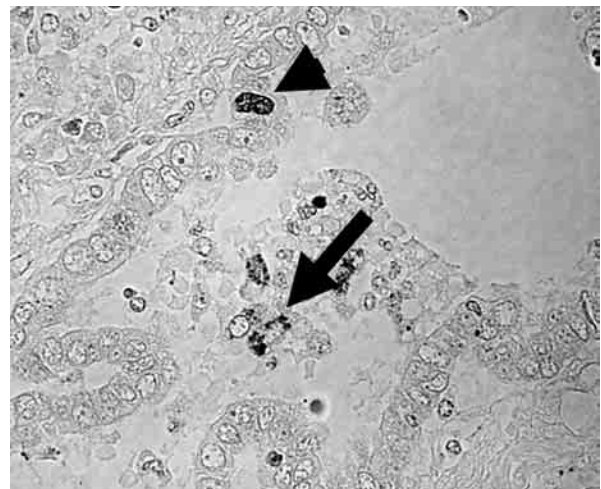


図9 細気管支上皮細胞核内(矢頭)ならびに細気管支腔内に脱落した上皮細胞の細胞質内に認められたPCV2 抗原。PMWS 野外例。免疫組織化学的染色。

ていくと推察され、より病原体の関連が明確になった。表3は母豚200頭規模のB農場の解剖成績である。PRRSV抗体検査では、30日齢で未検出、60日齢で検査豚の半数、および80日齢では5頭中4頭で陽性であり、離乳後にPRRSVの感染が起こっていることが示された。病原体検査では、PRRSVが6頭中5頭、PCV2が6頭中5頭、およびMhpが6頭中2頭でPCR法により検出され、Appが全頭から、*P. multocida*が1頭から分離されている。病理学的検査では、App肺炎、PMWSおよびMhp病変が検出された。以上の成績から、この農場では育成期にApp胸膜肺炎にPMWSとMhpが合併した肺炎が起こると推察される。病理検査を行うことにより、PRRSVはこの時期に感染が起こるが肺炎には関与が少ないこと、No.1とNo.2の豚では、Appの肺炎のみが認められること、PMWSとMhpは合併病巣であること等、病原体の相互関連がより明確となった。

6. 終わりに

PRDCは、関与する病原体も多く、治療により病原体が検出できない場合や検出された病原微生物が果たして肺炎に関与しているかどうか等、私どもの研究室でも診断に窮する場面に多く直面している。しかしな

がら、適切な検査材料を採取し、ひとつひとつの肺炎を適切に検査していけば、関与する病原体とその程度が判明し、検出された病原微生物の混合感染症と診断できると考えている。稿を終えるにあたり、予防技術向上対策事業「PMWS」参加の各県担当者ならびに研究材料を提供して頂いております養豚場の関係者の方々に深謝致します。

参考文献

- 1) Allan G.M. and Ellis J., (2000). Porcine circovirus: a review. J Vet Diagn Invest 12:3-14.
- 2) Benfield, D.A., et al. (1999) Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome. pp201-232. In Disease of Swine 8th Ed. Iowa State University Press, Ames.
- 3) Lukert, P.D. and Allan, G.M. (1999) Porcine Circovirus. pp119-124. In Disease of Swine 8th Ed. Iowa State University Press, Ames.
- 4) Ross R.F., (1999) Mycoplasmal Disease. pp495-501. In Disease of Swine 8th Ed. Iowa State University Press, Ames.
- 5) 田島正典 (1988) 感染と免疫. pp77-93. マイコプラズマとその実験法. pp77-93. 近代出版, 東京.