

## 総説

## 下痢原性大腸菌による豚の下痢

## ー特に新生期大腸菌下痢（早発性大腸菌下痢）及び離乳後大腸菌下痢についてー

伊藤 博 哉（独）農業・食品産業総合技術研究機構 動物衛生研究所）

Ito, H. (2013). Neonatal *Escherichia coli* diarrhea and postweaning *Escherichia coli* diarrhea in pigs*Proc. Jpn. Pig Vet. Soc.* 62, 22-26.

キーワード：豚、下痢原性大腸菌、新生期大腸菌下痢、  
離乳後大腸菌下痢

## 1. はじめに

## (1) 下痢原性大腸菌の分類について

下痢の原因となる大腸菌は下痢原性大腸菌と呼ばれるが、下痢原性大腸菌はその下痢発現のための病原機構によって、腸管毒素原性大腸菌（Enterotoxigenic *Escherichia coli*: ETEC）、腸管病原性大腸菌（Enteropathogenic *E. coli*: EPEC）、腸管組織侵入性大腸菌（Enteroinvasive *E. coli*: EIEC）、志賀毒素産生性大腸菌あるいは腸管出血性大腸菌（Shiga toxin-producing *E. coli*: STEC）あるいは Enterohemorrhagic *E. coli*: EHEC）及び腸管凝集粘着性大腸菌（Enteroadhesive *E. coli*: EAaggEC）などに分類される<sup>4)</sup>。大腸菌による豚の下痢ではこのうち ETEC 及び EPEC が起病因菌として分離される<sup>4)</sup>。

下痢原性大腸菌等の同定には、菌が保有する病原因子を検出することが重要である<sup>3,4)</sup>。主な病原因子にはエンテロトキシン等の毒素や線毛等の定着因子がある。エンテロトキシンには易熱性の LT と耐熱性の ST 及び EAST-1 があるが、LT 及び ST には、それぞれ抗原性の違いにより LT1、LT2 及び STa、STb の 2 つの subtype がある<sup>3)</sup>。定着因子には線毛性の F4(K88 と同義。以下同様)、F5(K99)、F6(987P)、F41 及び F18 線毛等と非線毛性定着因子の インチミンや AIDA (autotransporter adhesin involved in diffuse adherence) 等がある<sup>3,4)</sup>。

大腸菌は分離株の O（菌体）、K（莢膜又はマイクロ莢膜）、H（鞭毛）、F（線毛）抗原の抗原性に基づき血清型別され、現在までに少なくとも 175 の O、80 の K、56 の H 及び 20 以上の F 抗原の存在が知られている<sup>4)</sup>。下痢原性大腸菌の病原因子の検出が容易ではなかった当初は、下痢原性大腸菌の血清型は、ある特定の血清

型に限られる傾向にあったため、非病原性大腸菌との識別のために血清型別が実施されてきており、現在も広く実施されている。しかし、病原性があると認識されていなかった血清型の株が下痢症例から分離される例や、型別不能の株で病原因子が検出される例もあり、血清型だけでは下痢原性大腸菌と同定することはできない。

## (2) 大腸菌による豚の下痢について

大腸菌による豚の下痢には、哺乳期（約 1 週齢まで）に発症する新生期大腸菌下痢または早発性大腸菌下痢（Neonatal *Escherichia coli* diarrhea）と、離乳後に発症する離乳後大腸菌下痢（Postweaning *Escherichia coli* diarrhea）とがある。新生期下痢は、1 種あるいは複数のエンテロトキシンを産生する ETEC の感染によって起こる豚の消化器系疾患である<sup>4,10)</sup>。離乳後下痢は新生期下痢と同様に ETEC の感染によるものが多数であるが、EPEC の感染によるものもある<sup>4)</sup>。

2. 新生期大腸菌下痢 Neonatal *Escherichia coli* diarrhea（早発性大腸菌下痢）

## (1) 病因

新生期下痢の原因となる ETEC は、線毛性定着因子として F4(K88)、F5(K99)、F6(987P) 及び F41 線毛を単独又は複数産生する<sup>4,10)</sup>。一方、下記の「3. 離乳後大腸菌下痢 Postweaning *Escherichia coli* diarrhea」の(1)病因」に記載した理由から、新生期下痢の原因となる ETEC では F18 線毛の産生は認められない。これらの ETEC は線毛を介して新生豚の小腸粘膜に付着し、増殖を始める<sup>4,10)</sup>。そして線毛保有株が小腸に定着後、分裂増殖する際に、下痢原性毒素であるエンテロトキシンを放出することによって下痢が惹起される<sup>4,10)</sup>。豚由来株が産生するエンテロトキシンには、耐熱性の STa、STb、EAST-1 や易熱性の LT1 があるが、これ

らを単独で産生する株や、同時複数のエンテロトキシンを産生する株もある<sup>4,10)</sup>。F4発現性 ETEC は、血清型 O149、O8、O147及び O157に属するものが多い<sup>4)</sup>。一方 F5、F6及び F41発現株は、血清型 O8、O9、O64及び O101に属するものが多い<sup>4)</sup>。

## (2) 症状

生後 0～4 日齢の豚での発症が多く、突然の激しい水様性下痢及び脱水を主徴とする<sup>4,10)</sup>。感染豚房中での罹患率は様々で平均 30～40%で、80%の豚が発症する例もある<sup>4)</sup>。死亡率が 70%に至る例もある<sup>4)</sup>。

## (3) 診断

*Clostridium perfringens* type A 及び type C、*Clostridium difficile*、ロタウイルス、豚伝染性胃腸炎ウイルス及びコクシジウム感染症との類症鑑別が必要である<sup>4)</sup>。

新生期大腸菌下痢の診断は、臨床症状、小腸内のグラム陰性小桿菌の存在の確認等で行われている<sup>4)</sup>。確定診断には下痢便又は小腸内容を定量培養し、分離した大腸菌のエンテロトキシン産生性や付着因子の有無を調べる<sup>4,10)</sup>。新生期大腸菌下痢発症豚由来 ETEC の全てが溶血性を示すわけではなく、ETEC の同定に溶血性は絶対的な指標とはならないが、豚の ETEC は溶血性を示す場合が多いので、血液寒天培地を併用し溶血性を確認すると良い<sup>10)</sup>。

エンテロトキシンの検出はこれまで生物活性試験で行われてきた<sup>7)</sup>が、現在は市販の酵素免疫抗体 (ELISA) 法及び逆受身ラテックス凝集反応 (RPLA) 法を用いた免疫学的診断キットを利用して、それぞれ STa 及び LT1を検出できる<sup>4,10)</sup>。さらに下痢原性大腸菌が保有する毒素や定着因子の遺伝子の検出には PCR 法が多用されている<sup>4)</sup>。

## (4) 治療

下痢の初期には、脱水及びアシドーシス予防のため経口補液または非経口補液を行う<sup>4,10)</sup>。

抗菌剤による治療を行う場合には、抗菌剤に対する感受性は株によって様々であるため、薬剤感受性試験を行った後に、感受性を示す抗菌剤を選択することが重要である<sup>4,10)</sup>。

海外における薬剤の慎重使用ガイドラインをそのまま日本に適用はできないと思われるが、文献<sup>2)</sup>には、新生期下痢における第一次選択薬、第二次選択薬及び最終薬が記載されているので、参考にされたい。

## (5) 予防

### 1) 良好な飼育環境

環境中の ETEC を低減することが重要であり、良好な衛生状態を保つ必要がある<sup>4,10)</sup>。徹底した畜舎の環境衛生対策は、すべての感染症に共通した最も効果的な予防法であるが、本病では特に重要である。さらに保温が重要であり、環境温度が 25℃を下回ることが新生期下痢のリスクファクターの一つであり、子豚は常に 30～34℃に保つことが重要である<sup>4)</sup>。

### 2) ワクチン

母豚免疫用不活化ワクチンが開発されており<sup>4,8,10)</sup>、ワクチン接種は新生期下痢予防の最も効果的な方法の一つである。哺乳豚は母豚を介して、ワクチン抗体を乳汁から受動的に獲得できる。国内市販ワクチンでは精製した F4、F5、F6線毛等の定着因子又はこれらの定着因子を発現する大腸菌の不活化菌体が免疫原として使用されている<sup>8)</sup>。これらの定着因子の他に、LT の細胞レセプターへの結合を阻止する目的で LT の B サブユニットも配合されたワクチンもある<sup>8)</sup>。

ワクチン接種により母豚が抗体を持っていたとしても、移行抗体は胎盤を通過できないため、初乳中に含まれる移行抗体が重要である<sup>8)</sup>。したがって、子豚が初乳を十分に飲めなければ抵抗性は付与されないのので、すべての子豚が生後できるだけ早く初乳を摂取できるように配慮しなければならない。

## 3. 離乳後大腸菌下痢 Postweaning *Escherichia coli* diarrhea (PWD)

### (1) 病因

PWD の主病因もエンテロトキシン産生性の ETEC であり<sup>3,4,10)</sup>、特に LT1、STa 及び STb が重要である。菌株によってこれらの毒素を単独あるいは同時に複数産生するものがある<sup>3)</sup>。ETEC による PWD の主な血清型は、1964年以前は O138、O139及び O141であったが、1964年以降は O149が世界各国で最も頻繁に分離されている<sup>4)</sup>。

PWD 由来の ETEC は、線毛性定着因子 F18及び F4を保有する株が多い<sup>3,4,10)</sup>。F4は新生期大腸菌下痢由来 ETEC から検出されるが、F18は PWD 由来 ETEC や浮腫病由来 STEC (EHEC) からのみ検出される線毛である。これは、F4に対するレセプターは新生豚から成豚まで発現しているが、F18レセプターは 20日齢の豚ではまだ十分には発現しておらず、新生期には F18を発現する大腸菌が付着・定着できないため

と考えられている<sup>3,4,9)</sup>。非線毛性の定着因子 AIDA を発現する大腸菌も離乳後下痢の豚から分離されている<sup>3)</sup>。

PWD の場合は、新生期大腸菌下痢と同様に ETEC によるものが主体であるが、エンテロトキシン非産生の EPEC の感染によるものもある<sup>4)</sup>。EPEC は、元々は発展途上国の人の幼児の下痢から分離された下痢原性大腸菌である。EPEC は線毛性定着因子ではなく、インチミンで付着し、EPEC に典型的な病変を形成する<sup>4)</sup>。EPEC は、ETEC が産生するエンテロトキシンは産生せず、EPEC が下痢を惹起するメカニズムは詳しくはわかっていない<sup>4)</sup>が、微絨毛が消失することにより吸収不良性の下痢を引き起こすという報告がある<sup>4)</sup>。PWD 由来 EPEC の主な血清型は O45 や O103 である。F4 産生 ETEC 等との混合感染の例もしばしば認められる<sup>4)</sup>。

## (2) 症状

離乳後 4～10 日での発症が多い<sup>10)</sup>。典型例では豚群中栄養状態良好な豚 1～2 頭のみが突然死する<sup>10)</sup>。突然死は小腸内で異常増殖した ETEC の内毒素によるエンドトキシンショックによるものと考えられている<sup>10)</sup>。数日後には全頭が発症し、黄色ないしは灰色の水溶性下痢、脱水症状及び衰弱を主徴とする症状が 1 週間程度続く<sup>4)</sup>。未治療の場合は死亡率 25% に達する場合もある<sup>4)</sup>。

## (3) 診断

離乳直後の下痢及び顕著な脱水等の症状と低～中程度の死亡率から、PWD であるか推定する<sup>4)</sup>。血様性下痢を呈しないロタウイルス、伝染性胃腸炎ウイルス、サルモネラ及び増殖性腸炎による下痢との類症鑑別が重要であり、確定診断には典型的な病変の確認と、ETEC 又は EPEC の分離を行い、血清型別、定着因子及びエンテロトキシン等の病原因子の検出を行う必要がある<sup>4)</sup>。ETEC では小腸、EPEC では小腸及び結腸から、純培養又はほぼ純培養的に分離される<sup>3)</sup>。ETEC は溶血性を示す株が多く、簡便な指標となる<sup>4,10)</sup>。一方、EPEC は約 2/3 が非溶血性であり（私信（動物衛生研究所小林秀樹））、ETEC でも非溶血性株が低率ながら分離されるため、溶血性が非病原性と病原性株の絶対的な識別指標とはならないことに留意する必要がある<sup>4)</sup>。

## (4) 治療

急性経過をとるため効果的な治療法は少ない<sup>10)</sup>。下痢の初期には、脱水及びアシドーシス予防のため経口補液または非経口補液が行われる<sup>4)</sup>。

発症豚は食欲及び飲水欲が低下しているため<sup>3)</sup>、抗菌剤による治療を行う場合には、非経口的に投与したほうが効果を期待できる<sup>3)</sup>。また腸管腔内に到達しやすい薬剤（アモキシシリン、フルオロキノロン系抗菌剤、セファロsporin 系抗菌剤、アプラマイシン、ネオマイシン又はトリメトプリム等）を選択する必要がある<sup>3)</sup>。しかし様々な抗菌剤に対する耐性株が出現しており、離乳後下痢は中でも耐性株の率が高いといわれている<sup>3)</sup>。大腸菌では耐性株の出現速度は速く、数日又は数週間で出現すると言われている<sup>4)</sup>。経口薬としては、腸管腔からの吸収性の低いアミノ配糖体系薬剤及びコリスチン（CL）が広く使用されている<sup>3,4)</sup>。なかでも CL は高安定性、低毒性であり、耐性出現まで時間がかかる等の利点をもっている<sup>3)</sup>。なお CL は副作用の問題点などから現在日本では人体薬として未承認であるが、近年多剤耐性（multidrug resistant: MD R）緑膿菌等の MDR グラム陰性桿菌感染症に比較的有效な貴重（稀少）な人体用の治療薬として欧米で見直されている<sup>6)</sup>。日本でも厚生省による見直しが始まっている。2013 年 1 月の内閣府食品委員会における「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」の見直しの結果では、コリスチンの重要度ランクは III（重要）から I（きわめて高度に重要）に引き上げられている<sup>11)</sup>。

治療対象疾病の原因菌が、使用する抗菌剤に耐性である場合、労力・経費の無駄であるばかりではなく、薬剤耐性の他種細菌への伝達源になる可能性がある。現在有効な抗菌剤を今後も有効な薬剤として使用していくためにも、耐性菌出現の抑制・最小化のため、適切な疾病の診断、感受性を確認した上での使用薬剤の選択、使用している薬剤の効果判定の実施など抗菌剤の慎重な使用が必要である。特にフルオロキノロン系抗菌剤や第三世代セファロsporin 系抗菌剤は、医療及び獣医療でも重要な抗菌剤であるため、第一次選択薬が無効な症例にのみ使用する必要がある。

海外における薬剤の慎重使用ガイドラインをそのまま日本に適用はできないと思われるが、文献<sup>2)</sup>には、離乳後下痢における第一次選択薬、第二次選択薬及び最終薬についても記載されているので、参考にされたい。またデンマークにおける薬剤投与ガイドライン（新生期下痢、離乳後下痢等の区別はなく、大腸菌によ

る下痢として一括されている)が記載されたホームページ<sup>1)</sup>も参考になる。このガイドライン<sup>1)</sup>での抗菌剤使用の慎重度は、①人体薬としての重要性、②感受性株の割合、③抗菌剤投与による効果及び④組織中と血清中の薬物動態(PK)をもとに決定されている。

## (5) 予防

### 1) 良好な飼育環境とストレスの軽減

すべての感染症に共通した最も効果的な予防法である徹底した畜舎の環境衛生対策等によって、良好な飼育環境を作ることが重要である。また、離乳直後は、さまざまなストレスが重なる時期なので、一群の頭数を少なくする、群分け、移動を制限するなどにより、離乳にともなうストレスを可能な限り軽減する。さらに制限給餌とすることも有効な予防法である<sup>4)</sup>。

### 2) 飼料

高蛋白質・低粗繊維飼料の給餌は離乳後下痢の発生を促すことが報告されているので注意が必要である<sup>3)</sup>。発病の恐れのある期間は粗繊維量を15~20%と高くする<sup>4)</sup>。

### 3) 飼料添加物

有機酸の飼料への添加によって、下痢の発生率と下痢の程度を抑える試みが行われている<sup>3,4)</sup>。

酸化亜鉛は下痢発生の抑制、死亡率低下及び成長促進効果があるとして、抗菌剤の代替物として使用されるが、糞便中へ排泄された酸化亜鉛の堆肥等を介した環境汚染等、環境へ配慮して使用する必要がある<sup>3,4)</sup>。

プロバイオティクスによる予防が試みられているが、それらの評価についてはまちまちである<sup>3,4)</sup>。

### 4) 抗菌剤による予防

予防のための抗菌剤の使用は、耐性菌の出現を抑制する観点から適切な方法とは言えない<sup>3)</sup>。

### 5) ワクチン

PWDに有効なワクチンの開発は困難であり、市販されていない<sup>3,10)</sup>。すなわち、線毛を発現する生菌ワクチンや、線毛を成分にしたサブユニットワクチンの開発の試みが行われているが、実用化には至っていない<sup>3,4)</sup>。新生豚体内での免疫グロブリンG(IgG)の半減期は平均13.8日(6.6~22日)と報告されている<sup>12)</sup>。したがって、PWD発症の時期には、初乳を介して母豚から獲得したIgG量では感染防御は期待できないと考えられる。

### 6) 大腸菌下痢耐性豚の育種

長期的にみて最も効果的で経済的な方法は、本症に

抵抗性のある豚を育種することである。定着因子であるF4及びF18線毛リセプターを欠く豚であれば、下痢原性大腸菌が定着できず抵抗性を示すため、育種による耐性豚の選抜が試みられている<sup>3,4)</sup>。現在F18線毛リセプターの有無は、 $\alpha$ -fucosyltransferase 遺伝子の307番目の塩基の違いと密接に相関することが知られており、PCR-RFLPにより、F18線毛を有する大腸菌に感受性豚か耐性豚か識別できる<sup>3,4,5)</sup>。しかし耐性豚の育種には、望まれない形質をもった豚の選抜を避ける必要がある<sup>3)</sup>。さらに、F4及びF18以外の未知の定着因子の出現、あるいはF4及びF18等の既知の定着因子が変異して定着可能となる可能性もあることを認識する必要がある<sup>3)</sup>。

## 4. おわりに

本原稿を執筆するにあたり、貴重なご助言をいただいた山本孝史教授(東京農業大学)、田村豊教授(酪農学園大学)及び小林秀樹博士(動物衛生研究所)に感謝いたします。

## 5. 引用文献

- 1) Anonymous (2013) Evidence-based prudent use guidelines for antimicrobial treatment of pigs. [http://www.foedevarestyrelsen.dk/english/Animal/AnimalHealth/Veterinary\\_medicine/Pages/Evidence\\_based\\_prudent\\_use\\_guidelines\\_for\\_antimicrobial\\_treatment\\_of\\_pigs.aspx](http://www.foedevarestyrelsen.dk/english/Animal/AnimalHealth/Veterinary_medicine/Pages/Evidence_based_prudent_use_guidelines_for_antimicrobial_treatment_of_pigs.aspx)
- 2) Burch DGS, et al. (2008) In: Guardbassi, L. et al. eds. Guide to Antimicrobial Use in Animals. p102-125, Blackwell Publishing, Oxford UK.
- 3) Fairbrother JM, et al. (2005) *Escherichia coli* in postweaning diarrhea in pigs: an update on bacterial types, pathogenesis, and prevention strategies. Anim Health Res Rev, 6: 17-39.
- 4) Fairbrother JM, et al. (2012) Colibacillosis. In: Disease of Swine, 10th ed. (Zimmerman, J. et al. eds.) p723-749. Wiley-Blackwell, Oxford, U. K.
- 5) Frydendahl K, et al. (2003) Association between the porcine *Escherichia coli* F18 receptor genotype and phenotype and susceptibility to colonisation and postweaning diarrhoea caused by *E. coli* O138: F18. Vet Microbiol, 93: 39-51.
- 6) Li J, et al. (2006) Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacte-

- rial infection. Lancet Infect Dis, 6 : 589-601.
- 7) 三輪谷俊夫ら. (1981) 毒素原性大腸菌が産生するエンテロトキシンの検査法. コレラ菌と毒素原性大腸菌の検査法, p45-90, 菜根出版, 東京
  - 8) 永井英貴 (2011) 豚用ワクチンの概説 (12) 豚大腸菌性下痢症ワクチン (不活化ワクチン) 及びクロストリジウム・パーフリンゲンス感染症ワクチン (混合不活化ワクチン). 日獣会誌, 64: 194-202.
  - 9) Nagy B, et al. (1992) Susceptibility of porcine intestine to pilus-mediated adhesion by some isolates of pilated enterotoxigenic *Escherichia coli* increases with age. Infect Immun, 60: 1285-1294.
  - 10) 中沢宗生 (1999) 大腸菌病. In: 柏崎守ら編, 豚病学, p328-322, 近代出版, 東京.
  - 11) 食品安全委員会 (2013) 「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」の見直しについて. <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20130122ff1>
  - 12) Vurtis J, et al. (1973) Half-lives of immunoglobulins IgG, IgA and IgM in the serum of newborn pigs. Immunology, 24: 147-155.