

豚増殖性腸炎（PPE）とリン酸タイロシン（効能追加）

福本一夫

日本イーライリリー株式会社エランコアニマルヘルス事業（〒651-0086 兵庫県神戸市中央区磯上通7-1-5 三宮プラザビル）

1. はじめに

養豚生産現場では様々な疾病が生産性悪化に関与しているが、近年その中心は強病原性病原体の単独感染から、PCVAD（豚サーコウイルス関連疾病）やPRRS（豚繁殖・呼吸障害症候群）のように、豚の免疫系を阻害する感染症がベースとなり、比較的病原性の弱い病原体がそれに加わることで顕性化する複合感染症に移行しつつある。そのような中、へい死などの形で目に見える損耗以外に、明らかな臨床症状は示さないものの増体重の低下や飼料要求率の悪化といった形で養豚経営を圧迫する疾病として、豚増殖性腸炎（PPE：Porcine Proliferative Enteropathy、以下「PPE」という）が注目されてきた。本稿ではPPEについて概説するとともに、この感染症の治療薬として世界的に使用されているリン酸タイロシン製剤の有効性について紹介する。

2. PPEの原因菌と臨床疾病

本感染症は従前から豚の慢性下痢性疾病や出血性腸炎として知られていたが、その病原体が何であるか特定されてこなかった。しかし、1993年にMcOristらの研究グループにより、罹患豚の回腸粘膜上皮細胞内に生息する湾曲桿菌が発見され、発見グループの研究者の1人Lawsonの名前を取って、*Lawsonia intracellularis*と命名された。しかし、本菌は回腸などの腸管粘膜上皮細胞内でのみ増殖するという特殊な性質を持つため、未だにルーチン検査での菌分離や感受性測定は困難な

状況にある。

本病は大きく急性型と慢性型の二つの臨床型に区分される。急性型では一部の個体が急性に発症し、出血性下痢を主徴として死亡する。一方、慢性型では豚群中の多くの個体が罹患し、軟便などわずかな症状～全く症状を示さないにもかかわらず、生産性が悪化する [1]（表1）。すなわち、慢性型は明らかな症状を示さず生産者や獣医師が十分認識できない状況で、大きな経済被害をもたらす疾病と言える。

L. intracellularis は離乳豚（6～7週齢以後）から成豚に至るどのステージの豚にも感染するが、急性型は肥育の末期や繁殖豚群組み入れ前の候補豚の段階で発症することが多く、慢性型はそれよりやや若い段階の肥育豚に広範に存在する [1]。また、PRRSやPCVADなどの免疫系を侵す基礎疾患により、より若齢での発生もみられるようである。

3. PPEの発生機序と疫学

本病に罹患した豚では、回腸粘膜上皮細胞の過剰増殖が起こる。これは、*L. intracellularis* の感染により腸陰窩からせりあがった回腸粘膜上皮細胞の正常な成熟が阻害され、未熟な状態で粘膜上皮として留まることで引き起こされる。このような未熟な細胞が集積することで栄養成分の吸収が阻害され、さらに粘膜表面の物理的なバリアが弱まり他の病原体の感染が起こりやすくなる [1]。こうして *L. intracellularis* の感染により生産性の悪化が起こるが、その程度は増殖性病変に侵された腸管の長さや、病変の持続時間によって大きく

表1 PPEの病型と臨床症状

| 病 型 | 症 状 |
|---------|---|
| 慢性・不顕性型 | <ul style="list-style-type: none"> ● 離乳後、6週齢～4ヵ月齢程度までの肉豚 ● 軟便～下痢便の排泄（10～50%の豚） ● 未消化物を含む、血液を認めない軟便 ● 症状の発現は一過性 ● 生産性の低下：出荷体重の低下・飼料効率悪化，発育不良豚の出現，斉一性の低下 |
| 急性型 | <ul style="list-style-type: none"> ● 4ヵ月齢以後の肥育豚，繁殖候補豚 ● 一部の豚の急性発症 ● 発症個体は高い斃死率 ● 耐過した豚は速やかに回復 ● 血液を含む，黒色，タール様便 |

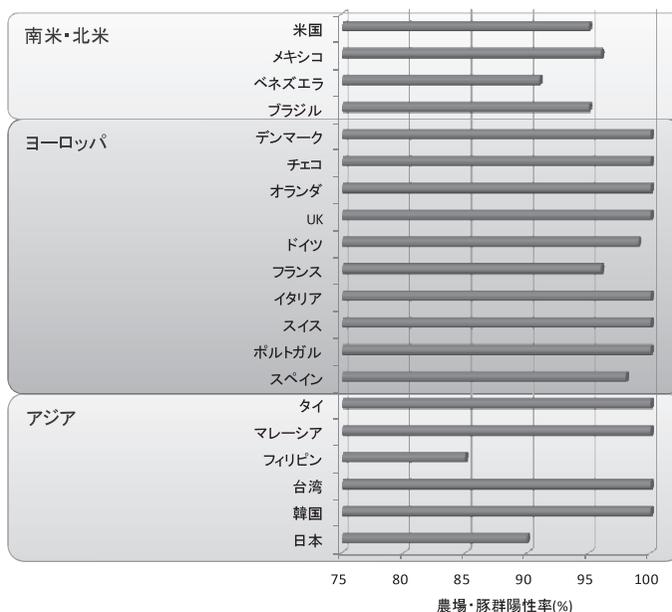


図1 PPEの農場単位の陽性率
(社内資料および [2])

異なる [1]。また、感染した回腸粘膜上皮細胞が剥がれ落ち、糞便中に排泄されたものが感染源となり同居豚で感染が広がるため、連続生産の農場では感染の遮断が困難で、同一豚舎・豚房に収容される次のロットの子豚へと感染が引き継がれていく。

L. intracellularis は豚に感染するほか、マウス、ラット、ウサギ、その他さまざまな哺乳類に感染することが知られている [1]。豚に関する調査

では世界各国で高い感染状況が報告されている [2] (図1)。日本の状況をみても、検査したほぼ100%の農場に存在が認められているが [3]，感染ステージや感染割合は農場の衛生状態，その他の要因で大きく異なる。しかし，多くの場合，母豚の感染率が高く，子豚では3～4ヵ月齢で豚群全体に感染が広がるというパターンである [3] (図2)。

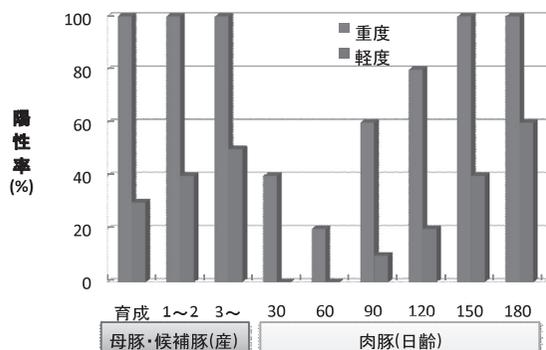


図2 日本におけるステージ毎の陽性率調査
(重度および軽度汚染農場での比較)

(社内資料)

4. 診断

本病の診断は、急性型以外は特徴的な所見を示さず、菌分離も困難なため、これまで比較的困難であった。しかし、最近では腸管病変の確認とともにPCR法や間接蛍光抗体(IFA)法、酵素標識抗体(ELISA)法により比較的簡便に診断ができるようになってきた[1,4]。

また諸外国では、ポリクローナル抗体を用いた直接糞便中の菌を捕捉する迅速診断法(ELISA法)も確立され、農場検査で感染ステージを特定し適

切な対策につなげるといった形での使用が可能になってきている[5]。表2にPPEの各種診断法とその特徴ならびに欠点を示した。

豚群の感染状態を知るためには血清診断法が最善であるが、感染から抗体陽転までのタイムラグの存在が一つのネックであった。その点でみると新規に開発されたELISA法による排菌確認は、簡便かつリアルタイムで豚群診断を行うツールとして、今後の活用が進むものと期待される。

5. PPEの対策

上述のとおり、PPEの病原体である*L. intracellularis*は養豚生産現場に普遍的に存在し、それを完全に排除することは相当に困難である。一方で、臨床観察で本疾病の発生時期を特定し、最善のタイミングでの投薬により本疾病を制御するというのも難しい。そのため、総合的な衛生対策を講ずるとともに、各種診断手法を用いて、その農場の発生パターンを特定し、その農場にあった適切な投薬を考えることが重要である[1]。

まず、飼養管理面では、オールイン・オールアウト(AOAI)の励行、オールアウト後の完全な洗浄による糞便の除去とその後の消毒、すのこ床にすることによる床面の糞便排除、導入候補豚に

表2 PPEの診断法

| 診断法 | 特徴 | 欠点 | |
|------|--------------|--|---------------------------------|
| 病理診断 | 肉眼検査 | 典型的病変で診断容易 実験感染で極期病変と生産性への影響相関 | 典型的病変は必ずしもみられない と場サーベイには向かない |
| | 組織検査 | 肉眼検査と併用で確定診断 肉眼病変なくとも病変確認 | 生前診断不可 手間の割に情報少ない |
| 糞便検査 | PCR法 | 生前診断可能 糞便・腸切片とも使用可能 菌を直接捉え特異性高い | 間欠排菌と低感度のため見過ごすことあり 比較的高価 |
| | ELISA法 | 糞便での生前診断 排菌をリアルタイムで捕捉 投薬戦略策定に最適 比較的安価 | PCRよりも高い感度 多量の処理は若干手間 |
| 血清診断 | IFA法又はELISA法 | 生前診断可能 検出感度高く、特異性も十分 比較的安価 豚群診断、投薬戦略策定に向く | 典型的病変で診断容易 極期病変と生産性への影響相関 |

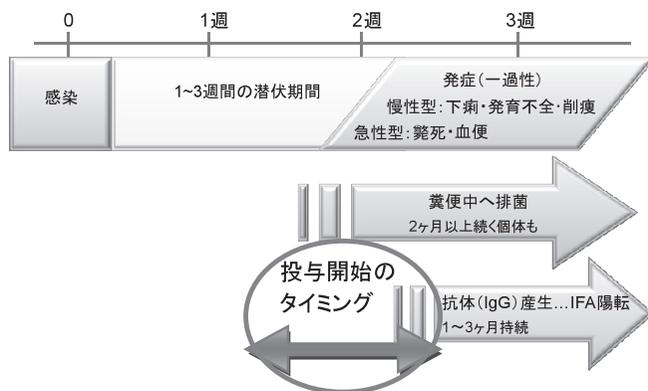


図3 PPEの発症、排菌、抗体産生の関係と投薬開始のタイミング

対する感染状況の確認と、それに合わせた馴致の実施、さらには、気温の急変や蜜飼いなどのストレス要因の軽減などを行う必要がある。

また、抗菌薬の投与については発症を抑える一方で、適切な免疫獲得をさせることが必要で、それを達成するための投薬開始タイミングの特定や適正薬剤の選択と投与量、投与期間の設定などを総合的に考えることが重要である。図3にPPEの発症、排菌、抗体産生の関係を示したが、投薬は生産性悪化と感染拡大を抑える一方で、免疫獲得を促す目的で感染成立後、臨床発症と排菌の起こる前に開始することが重要である。これは通常、血中抗体が陽転する3週間前程度を目安に投薬を開始することで達成される。

6. リン酸タイロシンのPPEに対する効果

リン酸タイロシンのPPE効能取得に関する作業は1990年代前半から開始されたが、そのきっかけは、米国における養豚生産現場での経験的使用からのフィードバックによる。野外での経験に基づく効果を、データを持って裏付ける作業が米国を中心に進められ、その後、世界各国で承認に向けた開発が行われた。

効果を確認するために実験感染試験や臨床試験などが行われたが、通常の抗菌薬開発に必須ともいえる薬剤感受性に関しては、野外からの菌分離が非常に困難という理由から、現在までの情報では数株のMICしか得られていない[6]。

この限られた情報からみると、MICやMBCといった点では、*L. intracellularis*はマクロライド系、リンコサミド系、プレウロムチリン系、その他に成長促進剤として用いられるいくつかの系統の物質に比較的高い感受性を示す。一方、臨床効果に影響する要因には、薬剤感受性の他に、腸管内への薬剤到達濃度や腸管上皮細胞内への移行性などの薬物動態特性があげられる。

この点では、タイロシンをはじめとするマクロライド系薬剤は最も優れた細胞内移行性を有し、かつ、腸管循環などにより回腸への到達が比較的良好である。図4には細胞内移行性について、マクロファージを用いた試験結果を示したが[社内資料, 7], タイロシンは細胞外に比べ細胞内の濃度が20倍も高くなっている。また、図5には

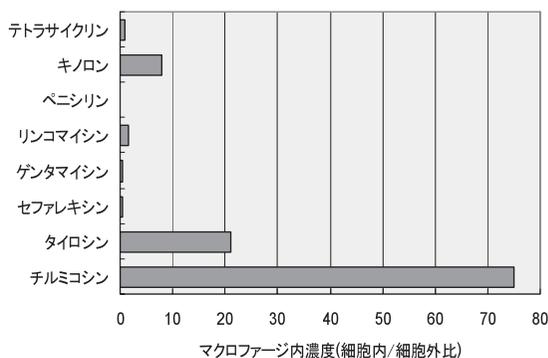


図4 タイロシンその他の薬剤の細胞内移行性（マクロファージを用いた比較）
〔7〕および社内資料

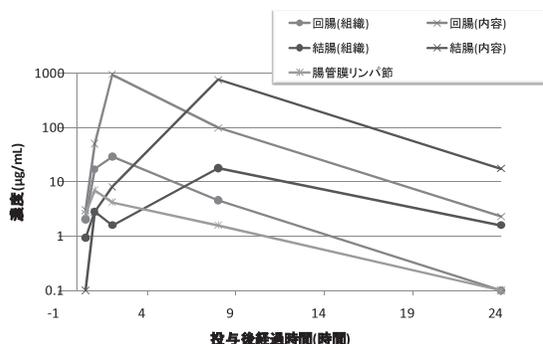


図5 リン酸タイロシン 50mg/kg 単回投与後の回腸・結腸中濃度 [8]

タイロシン投与後の回腸組織内濃度を示したが [8], 50mg/kg 単回投与では, 投与2時間後には最高濃度 (Cmax) 29 μ g/g に到達した後, 徐々に減衰している。この情報から, 本剤の飼料添加濃度 110ppm で換算した場合の回腸粘膜内の濃度を推定すると, 朝夕の飼料添加投与後には 1 ~ 2 μ g/g 程度の濃度に達し, 細胞内濃度はこれ以上に達するものと推察され, これが臨床効果につながると思われる。

日本では承認取得に際し, 複数回の臨床試験が行われたが, 連続投与又は間欠投与で臨床所見や増体重, 飼料要求率といった部分で有意な改善効果が認められている。また, 投与量としては 110ppm が治療的には最適な用量であることが判明している [社内資料]。

日本では承認取得後の薬剤について, 広範な野外使用によるデータを集積して再審査申請をすることが求められている。タイロシンの場合, 承認前の臨床試験と再審査における野外試験でもほぼ同等の効果が得られ, 7日間の投与終了後には無投薬対照と比べて症状は有意に軽減し, その1週間後でも再発傾向はみられなかった [社内資料]。

実際の投薬は, 各豚群での流行に合わせ早めに開始することで, 早期の回復と免疫付与を両立することが可能である。そのためには, 適切な診断と投与タイミングの特定, それに必要な十分な用量で必要期間投薬するプログラムの策定が重要になると考える。

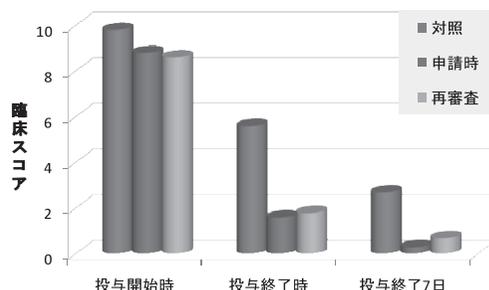


図6 リン酸タイロシン 110ppm 飼料添加投与による臨床効果

前述のとおり, *L. intracellularis* に対する感受性測定は, 薬剤選択のルーチン試験として実施するには至っていないため, 感受性を確認せずに投薬を決断しなくてはならない。しかし, 他の菌と比較して細胞内寄生菌という特性上, マクロライド系薬剤やテトラサイクリン系薬剤などに対し, 遺伝子学的にみても耐性獲得性は低いとの見解がある [9]。さらに, タイロシンを用いて検討した耐性獲得試験では, 10代継代後でも MIC に何らの変化もみられない [社内資料] という点から, タイロシンは感受性測定なしに比較的安心して選択できる薬剤と考えられる。

7. 最後に

PPE は古くから知られているものの, 衛生管理の進んだ近代的養豚農場においても生産性を圧迫する重要疾病と捉えられており, ワクチンの応用も含めて様々な取り組みがなされている。しかし, これまでのところ各種の衛生対策と, 関連する基礎疾患や二次感染症対策を考慮したうえで, 適切な投薬プログラムを策定し, 総合的な対応を行うという形が一般的で, 一手段に頼った簡単な解決は困難ということを念頭におき, 取り組むべき疾病と考える。

本稿の内容が今後の取り組みの一助となれば幸いです。

8. 参考

以下に, 参考としてリン酸タイロシン製剤の承

Efficacy of Tylosin Phosphate against Porcine Proliferative Enteropathy

Kazuo Fukumoto

Eli Lilly Japan K.K. 7-1-5, Isogamidori, Chuoku, Kobe, 651-0086, Japan

討 論 (座長：片岡 康，日獣大)

質問 (藤本修平，東海大)

日本の養豚場では100%の抗体保有率であり、実際に免疫による菌の排除が難しいということの様であるが、それであれば日本の豚のほとんどが慢性感染をしているということになるか。

答 (福本一夫)

そうである。一般的な農場では慢性経過をとっていると聞いている。

質問 (藤本修平，東海大)

そうだとすれば、投薬の目的は生産性の向上のためということになるか。

答 (福本一夫)

生産性の向上というより、生産性の正常化である。

質問 (藤本修平，東海大)

今症状が悪い状態かどうかという判断が必要であり、特に悪い豚を探してそれを治療するということか。

答 (福本一夫)

感染して、発症する時期があるので、この時期の症状を投薬により抑えるということが重要である。

質問 (藤本修平，東海大)

完全な清浄化は困難とのことだが、未来永劫にわたって投薬を行うということか。

答 (福本一夫)

諸外国でいうと、オールインオールアウトを徹底し、母豚を清浄化すればある程度感染を防げ、急性型が起こる可能性はあるが、肥育豚の正常化がある程度までできる。

質問 (藤本修平，東海大)

ワクチン開発は進んでいるか。

答 (福本一夫)

進んでいるということである。

質問 (高橋敏雄，日獣大)

演者からも、本病は免疫獲得が困難であるとの説明があった。本病の起因菌は細胞内寄生菌であることから、弱毒生ワクチンの有用性が期待され、欧米では既に実用化されている。これらの事態を勘案すると、当該ワクチンの有効性は低いと理解して良いのか。

答 (福本一夫)

生ワクチンは生きた菌なので、その菌が野外株と置き換わることによってコントロールすると捉えている。

ワクチンではない野外株の場合には、投薬すると一瞬は効き、感染をしてある程度その感染の抗体ができるが、1～2ヵ月しかもたないという状況であり、そのため、肥育の最初に一回投薬して、肥育の末期に再び投薬する。