

# 1. 豚の浮腫病とは

中澤宗生 (農林水産省家畜衛生試験場)

## はじめに

豚の大腸菌症は原因菌や発病機序の違いから大腸菌性下痢, 大腸菌性腸管毒血症 (トキセミア), 大腸菌性敗血症などに大別される。下痢, 敗血症は新生期に発生し, 下痢は特定の血清型に属する毒素原性大腸菌の感染が主因である。腸管毒血症は離乳期 (4~12週齢) に多発し, 原因菌は腸管毒血症性大腸菌 Enterotoxaemic *Escherichia coli* (ETEEC) と総称される<sup>1)</sup>。毒血症は ETEEC の小腸内定着とその結果産生された毒素が吸収され, 標的組織に障害を引き起こすことにより発病する。浮腫病 (ED) は大腸菌性腸管毒血症の典型であり, ETEEC はベロ毒素 (VT) を産生することから, ベロ毒素産生性大腸菌 (VTEC) あるいは志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) である。したがって, 浮腫病はベロ毒素血症に起因する病態である。本稿はわが国において再興疾病 (Re-emerging disease) の様相を呈してきた ED について概説したものである。

## 発生

ED はアイルランド (1938) で最初に報告されて以来, ヨーロッパ (1947), アフリカ (1950), 北米 (1951), 日本 (1957), オセアニア (1962) など世界的に発生が確認された。近年, 理由は不明だがイギリス, アメリカ, カナダなどでは発生が減少した。しかし, デンマークでは 1994 年以降多発している。

一方, わが国の状況を全国家畜保健衛生所業績発表会への報告事例から調べると, 1968~1980 年までは 2~3 年に 1 事例程度に留まっていたが,

脳脊髄血管症 (CSAP) の病理学的診断基準が確立された 1982 年頃より本症の発表が増え, 1983~1987 年の 5 年間で 21 事例が報告された。1990 年代に入ると, CSAP を含む腸管毒血症の事例報告がさらに増加し, 1992~1997 年の 6 年間で 30 事例に達した。業績発表会への報告は氷山の一角であることからすると, 本症の発生による実質的な損失は多大なものと考えられる。

## 疫学

豚にとって, 離乳は大きなストレスであり, それに伴う腸管内環境の急変や母乳給与の中断は大腸菌感染の大きな誘因となる。事実, ED は離乳を契機として 4~12 週齢の豚に集中して発生する。この時期の死亡豚の約 22 % が本病に起因し, 時に 2~3 週齢の哺乳豚あるいは成豚にも発生する。成豚では離乳豚より慢性の経過をとり, スイスの調査では死亡繁殖豚の 12.5 % が ED に原因していた。

離乳豚での発生は, 豚群の中の数頭が突発的に発病し, 急性の経過をとる。通常は短期間 (4~15 日間) で終息するが, 最近では再発を繰り返し, 長期化する事例が増えている。発病率は 10~40 % であるが, 死亡率は 50~90 % と高い。一般に春から秋にかけて発生が増加する。

感染は 1 血清型菌によることが多いが, 時には複数の菌型による感染もある。原因菌の O 群血清型 (O139, O141) は各国ともに共通している<sup>3)</sup>。通常, 伝播は糞便, エロゾール, 飼料・飲水などを介して起こる。農場環境での ETEEC 汚染は長期に及び, 豚と飼育環境との間で感染環が形成され, 再感染が繰り返される。離乳豚では健康保菌するものが多い。

## 臨床症状

原因菌の産生する毒素により症状が異なる。VT 単独産生菌感染では、何らの症状を示すことなく急死する豚もあるが、典型例では初期、食欲不振、元氣消失、横臥に始まり、開口呼吸、歩様蹠踉、後軀麻痺、犬座姿勢、全身筋肉の振顫、間代性痙攣、平衡感覚失調、遊泳運動、不全麻痺などの中枢神経障害を示す。浮腫は眼瞼周囲、耳翼皮下、前頭部皮下などに顕著に出現し、耳翼は垂れ顔面は腫脹する。喉頭の浮腫に起因する奇声を発する。体温はほぼ正常であるが、高血圧となる。便秘をすることが多いが、一部の豚では末期に出血性下痢を見る。通常、発病後 72 時間以内に急性の経過で死亡する<sup>3)</sup>。

また、原因菌が VT とエンテロトキシンを産生する場合、初期症状として下痢を伴い、浮腫の程度も典型例ほど顕著ではない。外見上、浮腫を認めず歩様蹠踉、後軀麻痺、斜頸、眼球振盪、嚥下障害などの神経症状のみを呈することがある。なお、死亡を免れ生存した例では、CSAP と呼ばれる非定型的な浮腫病の病態をとる場合がある<sup>1,2)</sup>。

## 病理所見

### 肉眼病変

典型例では、眼瞼、前頭部、鼻梁、鼠径部、腹部などの皮下浮腫、皮下リンパ節の浮腫性腫大がある。漿膜腔には線維素の析出や漿液の貯留があり、時には脳、心臓、肝臓、腎臓などに点状出血が認められる。消化管の浮腫は胃の大湾部、円錐状結腸が顕著であるが、小腸の腸間膜では弱い。脳、肺、腸間膜リンパ節、胆管などにも浮腫が見られる。小腸、時には大腸粘膜に線維素や凝固した血液が付着する。亜急性例や慢性例では上述の変化はまれであり、後述の組織学的変化が脳幹部に認められるに留まる。

### 病理組織所見

ED の特徴は全身性の血栓形成を伴う微小血管

およびリンパ管の循環障害である。病変の出現頻度の高い部位は脳、腸管、胃、心筋、肝臓、腎臓、肺、腸間膜リンパ節などである。浮腫の出現は脈管壁の透過性障害に関連する。血管壁は浮腫性膨化に始まり、線維素様膨化、硝子様化、出血などの退行性変化を示す。

また、大脳皮質および脳幹部に認められる微小動脈壁の水腫性肥大・内皮細胞の腫大、神経細胞の変性、脳軟化などは神経症状の発現に関連する。腎臓においても脳と類似の血管病変や糸球体メサンギウムにヘモジデリンの沈着が散見される。これら血栓性細血管病変はヒトの腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群や脳症のそれに一部共通性が認められる。リンパ節の巣状壊死・核崩壊細胞の集簇、心筋・骨格筋線維の浮腫性膨化なども観察される。出血性腸炎例では、粘膜下織に重度の血管変性と出血を見る。

脳脊髄血管症では、肉眼的な浮腫性変化は認め難いが、諸臓器血管壁の変性・壊死が認められ、特に、大脳皮質、脳幹部における微小血管壁の硝子様変性および血管周囲の好酸性滴状物 (PAS 染色陽性) の出現、脱髓、軟化病変などが特徴である。

## 原因菌の特徴

### 血清型

時と国境を越えて最も分離頻度の高い血清型は O139 : K12 : H1 である。続いて O141 : K85 : H4 と O138 : K81 : H14 であるが、後者の分離頻度は低い。その他、これまでに報告された O 群としては、O2, O5, O8, O18, O20, O45, O75, O78, O86, O111, O115, O117, O121, O133, O145, O147, O? (O 群別不能) などがあるが<sup>3)</sup>、O2, O8 および O? の VT 産生性は確認されている。

### 付着因子

血清型 O139 : K12 : H1 の実験室保存株から線毛産生変異株が得られ、この線毛は F107 と仮称された。本線毛は腸管内で効率良く産生され、腸管の凍結切片上で抗線毛抗体と強く反応した。形態は細長くしなやかで直径約 4.6 nm であり、線

毛サブユニットの分子量は約 15 kDa である。本線毛は 18°C の培養温度では産生されず、37°C で発現するが、動物血球に対する血球凝集性がない。また、培地上では 10～40% の炭酸ガス濃度で産生が促進される。本線毛保有株は豚の腸管粘膜上皮の刷子縁に強く付着することから、線毛性付着因子と考えられ、産生遺伝子 *fedA* は ETEEC O138, O139, O141 に属する菌株の約 85% に存在した。

本線毛は豚の毒素原性大腸菌 (ETEC) の保有する線毛 (F4, F5, F6, F41) とは全く抗原的な交差がない。しかし、離乳豚の下痢由来 O 群 108, 138, 141, 147, 157 などに属する ETEC に見出された 8813 および 2134P 線毛と F107 線毛の形態、抗原性、遺伝子が極めて類似しており、これらは F18 ファミリーと命名された。このうち、F107 を F18ab, 8813 と 2134P を F18ac のサブタイプに分けた。F18 線毛に対する腸管粘膜上皮のレセプターは生後間もない新生豚には存在せず、3 週齢以降に出現した。F18 線毛保有大腸菌の感染はこの時期に集中することから、レセプターの発現時期と発病に関連が認められる。しかし、レセプターの性状は明らかでない。本線毛の産生遺伝子はプラスミドもしくは染色体上に存在する。

一方、ETEEC O139 が保有する莢膜 K12 は試験管内で、本菌の培養細胞付着性に関連しており、本抗原も付着因子の 1 つと考えられる。

### 産生毒素

ED 由来大腸菌は  $\alpha$ -ヘモリシンを産生するため羊血液寒天培地上で明瞭な溶血環を形成する。本溶血毒が ED の原因毒素であるという証拠はなく、溶血株と非溶血株を用いた感染実験において、両株とも同程度の ED を惹起した。

一方、ED 由来溶血性大腸菌は VT を産生する。血清型により産生毒素に違いがあり、O139 株は VT 単独産生株であるが、O138 や O141 は VT 単独産生菌株のほかに、VT とエンテロトキシン (ST あるいは LT) を産生する株も存在する。後者の感染では下痢に引き続き ED が発生する。

VT は少なくとも 9 種類が報告されており、ED 由来株の産生する VT は VT2 と一部共通抗原を有する VT2e (VT2vp1) である。体重 10～20 kg

の豚に精製した本毒素を 6 ng/kg 静脈内注射することで、供試豚全頭に野外例と同様の臨床症状および病理組織学的変化が観察された。ED 症状は注射後 15 時間で現れ、34 時間後に全頭死亡した。症状の発現までの時間は投与量に比例して短くなり、12, 24, 48 ng/kg 投与ではそれぞれ 14, 12, 7 時間後に初期症状が現れた。全身の浮腫と共に消化管および小脳の出血も見られた。この知見により本毒素と ED の因果関係が決定的となった。

しかし、大量の VT2e 40  $\mu$ g を豚の結紮腸管ループ内に投与しても ED の発症には至らず、しかも腸管粘膜の損傷や液体の貯留も観察されない。本毒素に対するレセプター (Gb3 や Gb4) は空腸や回腸の微絨毛、粘膜下の細動脈に存在することから、本毒素の腸管内投与に対する豚の反応性の欠如の理由は明らかでない。しかし、腸管粘膜に対し非特異的亢進作用のあるデオキシコール酸ナトリウム 5 mM と本毒素 40  $\mu$ g を同時に豚の腸管ループ内に投与すると腸管微小脈管系の障害を来し、粘膜の損傷と液体の貯留が認められた。また、実際の感染のように腸粘膜に付着した ETEEC の産生する VT2e は吸収され易いとも考えられる。

なお、豚の血球は VT2e レセプターに富み、毒素の担体の働きをする。

一方、LPS と VT2 に相乗作用が認められており、透過性の亢進、血管内皮細胞の損傷、VT レセプターの発現などに LPS が関与することが指摘されている。いずれにしても、腸管内で産生された毒素が、どのように腸粘膜バリアーを潜り抜けて吸収され、どのような体内動態をとるのかは今後の研究課題である。

これまで、ETEEC O139 によるヒトの感染例は報告されていないが、豚由来株のみに存在すると考えられていた VT2e が最近、ヒトの下痢由来大腸菌 O101:H9 に証明された。健康豚の腸管からも本毒素を産生する大腸菌 O101:H14, O101:H- が分離されていることから、両者の関連性に興味を持たれる。

## 発病要因

### 遺伝抵抗性

ED の発生は遺伝的素因が関係している。広範な野外調査の結果、原因菌の腸管内定着と ED による死亡率は雄ブタの影響を有意に受けていた。これは ETEEC の定着に対する遺伝抵抗性の存在を意味し、具体的には F18ab 線毛に対する腸管上皮細胞上のレセプターの存否に関連した。レセプター欠損ブタは本菌感染に抵抗した。レセプター発現の遺伝子座は第 6 染色体上に存在し、メンデルの法則に従って遺伝する。レセプター陽性が優性で、陰性が劣性である。ブタでは ETEC F4 (K88) 線毛に対する類似の遺伝抵抗性 (遺伝子座は第 13 染色体上) が知られている<sup>2)</sup>。

### 離乳

母豚の乳汁には大腸菌の種々の抗原に対する抗体や非特異的抗菌物質が含まれており、離乳によるこれらの消失は本菌の定着を容易にする。これは実験的にも証明されており、離乳ブタに母乳を給与すると大腸菌の増殖が抑制される。

### 栄養

ED の発生は高栄養飼料給与農場に多く、しかも発育良好の豚によく見られる。実験的には、粗蛋白質 21 % を含む飼料を給与された豚 17 頭中 10 頭 (58.8%) が急性の ED を発病したのに対し、粗蛋白質 17 % の飼料を給与された豚 12 頭は発病しなかった。しかし、別の実験では大麦飼料に魚粉 20 % 添加群と非添加群で ED の発生率に差は認められなかった<sup>2)</sup>。したがって、蛋白質の量的な問題だけではなく、質的な違い、あるいは、炭水化物量も影響しているものと考えられる。いずれにしても、高栄養に起因する腸内の生理的状態の変化が ETEEC の付着・増殖、あるいは VT2e の吸収を促進するものと推測されるが、正確な機序は藪の中である。

### その他

発生農場の疫学調査から各種のワクチン接種、

特定抗菌剤の飼料添加、飼料の変更、PRRS ウイルスやオーエスキー病ウイルスの潜伏感染、気候の急変などが発病要因として指摘されている。

## 予 防

### トキシイドおよび抗毒素血清

免疫学的予防としては、抗毒素免疫と抗付着阻止免疫が考えられるが、研究の中心は前者である。VT2e は毒性が強いため、トキシイド化するか、低活性の変異毒素を作製する必要がある。グルタルアルデヒドでトキシイド化した部分精製毒素 5 mg を豚に免疫し、ETEEC O139 株で攻撃した場合、免疫群 1.8 %、対照群 46.9 % の発病率であり、防御効果が認められた。また、精製毒素で作製した抗毒素血清 20 ml を豚の腹腔内に投与すると、24 時間後の精製毒素の静脈内攻撃に対して軽度の症状が 6 頭中 3 頭に見られたが全頭生存した。対照群 6 頭は攻撃 20~30 時間で死亡した。また、デンマークの発生農場では抗 VT2e 馬免疫血清を離乳豚に筋注することで発病を抑制した。

一方、ED のような粘膜感染においては、発病阻止よりも、感染阻止の方が効率的であると考えられる。例えば、野生型毒素非産生の ETEEC O139 : K12 : F18 や F18 大量産生菌投与による腸管局所の抗付着阻止抗体の誘導は可能であろう。また、抗付着因子 F18 および K12 抗体の離乳期飼料への添加給与も検討に値する。

### 生菌製剤

野外での評価は必ずしも一定していないが、嫌気性連続流動培養法を用いた試験管内実験では乳酸菌と酪酸菌による顕著な ETEEC O139 の増殖抑制作用が認められた。また、本病が慢性化した農場において、生菌製剤の投与と飼育環境の清掃・消毒を実施したことで発生を終息させている。生菌製剤構成菌に低感受性の抗菌剤とその生菌製剤を併用することで効果をあげた事例もある。

## おわりに

家畜衛生技術指導事業の報告 (家畜衛生週報)

をみると、腸管毒血症の罹病頭数は1994年以降毎年500頭以上に達し、その発生パターンは集団的で長期化する傾向が強い。これは原因菌の変異や飼育環境の変化によって、流行様式が変わったものなのか、あるいは、近年における豚の集約生産化、種豚系統の均一化、早期離乳化などの養豚産業そのものの変貌と関連があるものなのか、本当の理由は明らかでない。しかし、本症の対策を考えると、従来のような散発的な発生であればワクチン接種は必要ないかもしれない。だが、最近では1,000頭規模で被害がでている農場が散見されており、特異的対策であるワクチン応用を検討する時期に来ているものと考えられる。

#### 参考文献

- 1) Bertschinger, H. U. and Nielsen, N. O.: Edema disease. Diseases of swine. 7th ed., 498-509, Leman, A. D., et al. eds., Wolfe Publishing Ltd., London (1992)
- 2) Bertschinger, H. U. and Gyles, C. L.: Oedema disease of pigs. *Escherichia coli* in domestic animals and humans. 193-219, Gyles, C. L. ed., CAB International, Wallingford (1994)
- 3) Willinger, H.: *Escherichia coli*. Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren Band III. 311-321, Blobel, H. and Schliesser, T., eds., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1981)

## What Is Edema Disease in Swine ?

Muneo NAKAZAWA

*National Institute of Animal Health, 3-1-1 Kannondai,  
Tsukuba, Ibaraki 305-0856, Japan*

Edema disease in swine is more common cause of wastage in post-weaning period. Although the informations collected were patchy and did not cover all Japan, it seems that the incidence of edema disease has increased since the late 1980s in the country. There is a characteristic change in the trend of incident, and the recent outbreaks have become more bigger and longer. It seems to be associated with an intensive pig production system, feed and feeding program, earlier weaning system, and hereditary homogeneity of the parents but the real causes for the recent incidences not fully elucidated.

Important advances in knowledge on pathogenesis of edema disease have been made in the past 10 years. This review summarized current knowledge on epidemiology, clinical features, pathological findings, characteristics of *E. coli* involved, colonization of the intestine, verotoxin production and kinetics, host factor such as genetic resistance, feed and feeding, and prevention by toxoid vaccine and by probiotics. Recent observations on bacterial virulence factors such as fimbrial adhesins and verotoxin are emphasized as well as host and environmental factors modifying the outcome of the interaction between the organism and the host.

討 論 (座長: 桜井健一, 埼玉県熊谷家保)

質問 (黒濱武仁, イワタニ・ケンボロー)

- 1) 浮腫病の発病の程度は品種によるのか, 血統によるのか。
- 2) それは優性遺伝か, 劣性遺伝か。

答 (中澤宗生)

- 1) 血統による。
- 2) 優性遺伝である。