

## グレーサー病とその予防

日本生物科学研究所 高橋 欣也  
八木橋 武

グレーサー病は多発性線維索性漿膜炎，多発性関節炎及び髄膜炎を主徴とし，主に若齢豚に発生する疾病である。1910年，Glässerによってドイツで一つの独立した疾病として初めて報告された。本病は日和見感染症の範疇の疾病で，輸送や急激な気温変化などの発症誘因に曝されて発生する。その発生は世界各地の養豚地帯で広範に認められ，SPF豚では強い病勢を示すので重要な疾病とされてきた。

### 原因菌

Glässerの報告以後，病原体の追求が行われ，当初 *Haemophilus suis* が原因であるとされた。1969年，Bibersteinら[2]は罹患豚由来菌の生物学的性状を詳細に検索し，新菌種 *H. parasuis* (Hps) を提唱し，その後の研究で本菌が原因菌として国際的に認められた。

Hpsはグラム陰性の多型性を示す桿菌で，チョコレート寒天平板上で灰白色半透明で直径1～2mmの露滴状の集落を形成する。本菌は121℃，30分の加熱抽出抗原と参考株の家兔免疫血清を用いた寒天ゲル内沈降反応によっていくつかの血清型に分類される。血清型は従来1～7あるいは8型に分類されていたが，最近Kielsteinら[3]は15の血清型と型別不能型を提唱した。さらに彼らは血清型間で豚に対する病原性に差異のあることを示し，1，5，10，12，13及び14型の病原性が強いことを示した(表1)。血清型別とは

別に本菌はSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(PAGE)による全菌体タンパク質プロファイルの違いからPAGE I及びII型に分けられる。

### 疫学

我が国における本病の発生は，淵上らによる1971年の初発報告以来，通常豚では全国各地に限局的で散発的な発生が認められてきた(表2)。一，二の例を除き発症率は0.3～20%，死亡率は0～6%の発生であった。通常豚の鼻腔内にはHpsは平素無害菌として常在し，不顕性感染の状態にある。このような豚が種々のストレスなどの発症要因に曝されると顕性化し，一部が死亡する(図1)。近年SPF豚の増数に伴い，本豚群において重要な感染症として注目されるようになった。SPF豚はSPF状態を維持するために厳密に隔離飼育され，各種微生物感染から免れている。したがって，SPF豚はHpsに対しても非感染の状態で，豚群は非免疫集団となる。SPF豚を通常豚飼育農場へ導入して，Hps不顕性感染豚と接

表1 *H. parasuis* の血清型と病原性

		(Kielstein & Rapp-Gabrielson, 1992)														
血清型		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
病原性		++	+	-	+	++	-	-	±	-	++	-	++	++	++	+

10<sup>8</sup>CFU/頭の各菌液を腹腔内に接種

- 1) - : 臨床症状及び病変形成なし  
 ± : 軽度の臨床症状あるいは病変形成  
 + : 臨床症状及び多発性漿膜炎，関節炎発現  
 ++ : 接種後96時間以内に死亡

表2 わが国におけるグレーサー病及び *H. parasuis* が関与した疾病の発生報告

報告 番号	発生年月	地域	発生群の 豚数ある いは規模	発症数(%)	死亡数 (%)	Hps <sup>1)</sup>		報 告 誌
						血清型	PAGE型	
1	1971.6	長 崎	2,663	不明	不明	5	II	昭和48年度全国家保業績抄録: 27 (1972)
2	1981.1	岩 手	55	33 (60.0)	0 (0)	不明	不明	家畜試研究報告, 84: 13-17
3	1984.12	長 野	母豚70	7 (不明)	2 (不明)	5	II	日獣会誌, 38: 802-805 (1985)
4	1985.10	長 野	母豚120	2 (不明)	0 (0)	5	II	日獣会誌, 39: 648-651 (1986)
5	1985.11	長 野	146	13 (8.9)	7 (4.8)	不明	不明	日獣会誌, 40: 519-522 (1987)
6	1987.10	埼 玉	300	3 (1.0)	1 (0.3)	不明	不明	昭和62年度全国家保業績抄録
7	1988.11-12	静 岡	107	41 (38.3)	10 (9.3)	5	II	日獣畜学会抄録: 80-81 (1990)
8	1988.12	北海道	150	8 (5.3)	8 (5.3)	5	II	日獣畜学会抄録: 78-79 (1990)
9	1989.5-6	佐 賀	母豚50	4 (不明)	2 (不明)	不明	不明	平成元年度全国家保業績抄録: 31-32 (1990)
10	1990.1-2	東西南部	母豚1500	不明	約100 (6.7)	不明	不明	臨床獣医, 8: 57-58 (1990)
11	1990.4-5	神奈川	3,750	10 (0.3)	2 (0.1)	5	II	平成2年度神奈川家保業績抄録: 14 (1990)
12	1990.6	北海道	100	16 (16)	4 (4)	2	I	家畜衛生週報, 2125: 335 (1990)
13	1991.1-1992.4	埼 玉	不明	不明	不明	5	II	豚病会報, 19: 16-17 (1991)
14	1991.1-9	群 馬	7農場	(3-20)	不明	(4, 5型別不能)	II (8/9)	平成3年度群馬県家保業績抄録: (1991)
						2	I (1/9)	
15	1991.9-10	群 馬	母豚120	(10/1ロット)	14	8	II	平成3年度群馬県家保業績抄録: (1991)

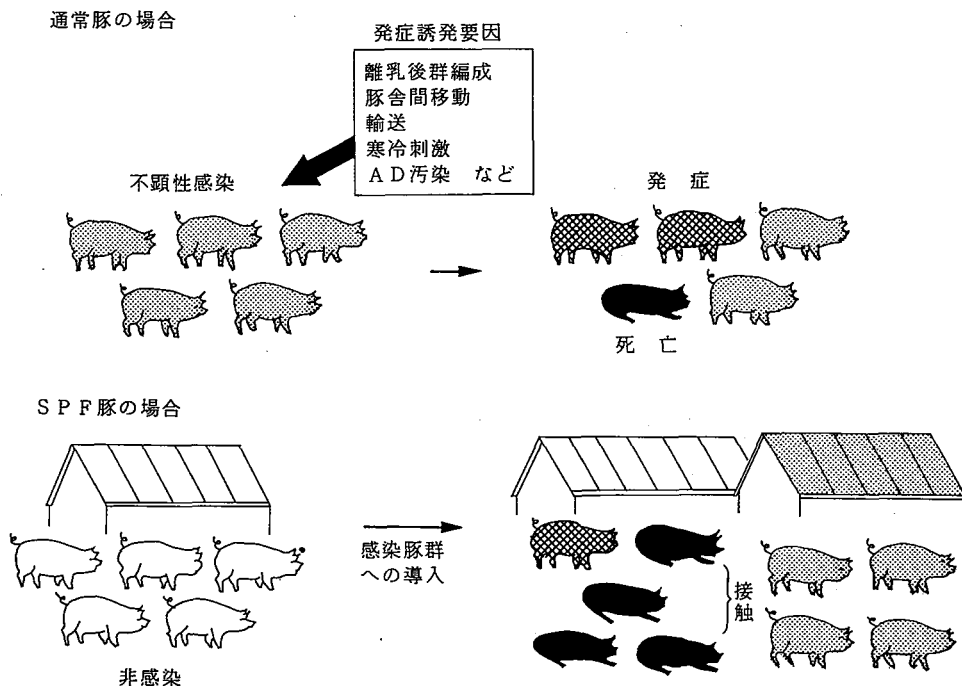
1) 分離された *H. parasuis* の型別

No.7の発生はSPF豚群, それ以外は通常豚群。

No.12における血清型5・PAGE II型の混合感染については不明。

No.13, 14及び15の事例では *H. parasuis* と *Mycoplasma hyorhinis* が同時に分離され, 特にNo.13では本マイコプラズマが多発性漿膜炎の主因として報告された。

図1 グレーサー病の発生



触すると急速に発症し全豚群に拡大して多数の豚が死亡する(表2, 報告番号7)。SPF豚における発症は、通常豚のそれとは異なり広範かつ重篤な発症となる。

我が国における大部分の発症例において、病豚から分離されたHps血清型5, PAGE II型であった(表2)。両角ら[6]及び森腰ら[5]の本菌分離による疫学調査で、肺病変やグレーサー病病変由来株のほとんどがPAGE II型で、一方、健康豚の鼻腔から分離される菌の多くはPAGE I型で、PAGE II型菌と病原性との関連性が示唆されている(表3)。

ドイツにおける病変部由来菌の血清型の調査で、4及び5型が高頻度に分離され、それぞれの分離率は17.2及び23.8%[3]であった。また、この傾向は合衆国及びカナダでも同様で、4型は16.1%, 5型24.3%であった[7]。

## 病態

本病のSPF豚群における発症について天野[1]の詳細な報告があるのでその概要を紹介する。発症農場は一貫経営の通常豚飼育農場で、この農場から300m離れた豚舎を改築してSPF豚飼育舎とした。SPF繁殖用雌豚6頭と同肥育用子豚70

頭(70~80日齢)を導入し、同一管理者が午前中にSPF豚飼育舎を、午後通常豚飼育舎を管理した。導入後45日目に肥育豚1頭が発熱及び食欲不振となり経過1日で急死した。その後、発症豚が急激に増加し、全豚房に拡大した。発症豚にはオキシテトラサイクリン及びメシリナムの筋肉内注射による治療と、全頭にオキシテトラサイクリンの飼料添加(250ppm)を1.5か月間投与したところ、終息した。初発症から終息までの15日間に38.3%の豚が発症し、9.3%が死亡した(表4)。死亡豚は胸水、心嚢水、腹水、関節液の貯留を示し、胸腔臓器の癒着、腹腔内の線維素析出が多く、多くの豚に認められた。組織学的には、多発性の線維素性漿膜炎を呈し、一部には化膿性髄膜炎が認められ、典型的なグレーサー病の所見を示した(表5)。

Hpsが病豚の諸臓器から分離された。本発症に

表4 SPF農場におけるグレーサー病の発生

(天野, 1992)

区分	飼育頭数	PAGE型		計
		I	II	
種豚	6	6 (100.0)	1 (16.7)	
肉豚	70	33 (47.1)	7 (10.0)	
子豚	31	2 (6.5)	2 (6.5)	
総計	107	41 (38.3)	10 (9.3)	

表3 わが国で分離させたH.parasuisの分離部位とPAGE型の関係

報告者	農場数	分離年	由来	PAGE型		計
				I	II	
Morozumi		1982~	病巣	0 <sup>1)</sup>	43 (100)	413
et al.	不明	1987	(グレーサー病, 肺炎)			
		1988	健康豚鼻腔	224 (70)	95 (30)	319
Morikosi		1987~	病巣	4 (9)	39 (91)	43
et al.	8	1988				
		1990	鼻腔	60 (78)	17 (22)	77

1) 株数 (%)

## グレーサー病とその予防

表5 死亡豚の主な肉眼的病変

(天野, 1992)

病 変	肉				豚				子		豚		母豚
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
胸水・心嚢水貯留	++	++	+++	+	+	++	+++	-	++	+	++	++	
肺・心・胸壁の癒着	++	++	-	++	++	++	+++	++	++	+	++	+++	
心嚢炎	++	++	++	++	+	++	++	++	+	-	++	++	
腹水貯留	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	
腹腔内の線維素析出	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+++	
リンパ節の水腫性腫大	•	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	
脳髄液の混濁	•	•	-	-	+	-	•	•	•	+	-	+	
関節液の増量・混濁	+	•	+	++	+	+	++	++	++	+	+	•	

• : 検索せず, - ~ +++ : 病変の程度

至った背景を調査するため、既存の通常豚の鼻腔から菌分離と Hps に対する補体結合 (CF) 抗体を検出したところ、いずれも高い保有率を認めた。また、発生豚舎の豚の CF 抗体応答は、発生直前に高率な陽転を示し、抗体価も上昇した。発症前に既存農場から Hps が伝播し、当時の急激な気温の低下と日較差の拡大が相まって、本発生に至ったものと考えられた。

## 予 防

予防対策のひとつとして、Hps 不活化菌体ワクチンがヨーロッパ、特に養豚の SPF 化が進んだデンマーク、オランダで早くから応用されてきた。デンマークにおいて市販の不活化ワクチンを用いた試験成績を紹介する [8]。

第1事例：A農場 (SPF 豚繁殖農場) は母豚 300 頭を飼育し、10 ~ 16 週齢 (20 ~ 30 kg) の子豚を出荷する農場であった。B農場 (肥育農場) はA農場から子豚を導入して 500 頭を飼育し、グレーサー病が発生する農場であった。A農場で出荷前 2 週までに 2 週間隔で 2 回ワクチンを注射した注射群 42 頭と非注射対照群 26 頭を B 農場に導入した。導入後 10 日目頃から対照群にグレーサー

病が発生した。発症豚に対しベンジルペニシリン 10,000 IU / kg を 2 日間にわたり投与して治療した。その結果、対照群では罹患豚 11 頭 (42.3%)、死亡豚 2 頭 (7.7%) で、それに対し注射群では罹患豚 2 頭 (4.8%)、死亡豚 0 で、注射群の罹患数は有意に少なかった。

第2事例：C農場は 30 頭の母豚を飼育する SPF 豚繁殖農場である。C農場から 12 ~ 13 週齢の子豚を D 農場に出荷するとグレーサー病が頻発した。D農場に出荷した延べ 273 頭の注射豚と 51 頭の非注射対照豚では、対照豚における罹患豚 19 頭 (37.3%)、死亡豚 3 頭 (5.9%) に対し、注射豚における罹患豚 2 頭 (0.7%)、死亡数 0 で、この事例も注射群の罹患頭数においてワクチンの有効性が有意に認められた。

第3事例：10カ所の SPF 豚繁殖農場の Hps に対する CF 抗体価の低い豚が後代検定施設に搬入されるとグレーサー病が多発した。そこで、これらの搬入豚にワクチンを注射したところ、それまでの罹患率 36.3 ~ 40.3% から 1.4% に激減した。

カナダの Smart と Miniats [4] [9] は、強病原性の 3 株を混合した不活化ワクチンの有効性を攻撃試験により評価した。SPF 豚 40 頭 (ワクチン群

20頭、非注射対照群20頭)及びプライマリー SPF豚36頭(ワクチン群18頭、対照群18頭)を用い注射日齢(4, 5及び6週齢, 2週間隔2回免疫)及び攻撃菌量(1×10<sup>10</sup>, 約10<sup>9</sup>, 2×10<sup>8</sup> CFU/ml)を変えて攻撃試験を実施した。いずれの試験でもワクチン群の豚は、無症状で耐過し

表6 攻撃試験によるグレーサー病ワクチンの有効性評価

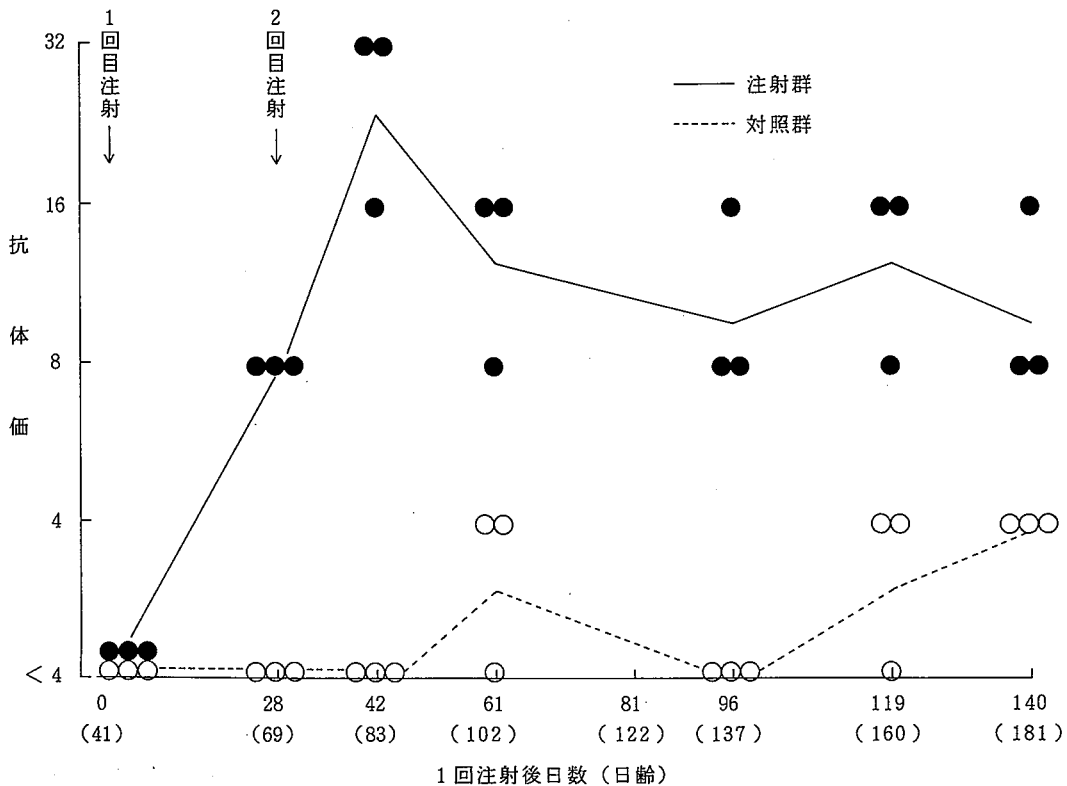
実験	初回注射日齢	注射間隔	群	攻撃時CF抗体価	死亡(死亡日)	発症	病変形成	菌分離
1	40	2週	注射	8, 8, 8	0 <sup>1)</sup>	0	0	0
			対照	<4, <4, <4	3 (2,2,3)	3	3	3
		4週	注射	16, 16, 32	0	0	0	0
			対照	<4, <4, <4	1 (5)	3	3	1
2	74	2週	注射	16, 16, 32	0	0	0	0
			対照	<4, <4, <4	0	3	3	1

各群3頭

攻撃: 2回注射後2週, 10<sup>5.2</sup> CFU/頭の菌液を気管内接種

1) 該当頭数

図2 ワクチン注射によるCF抗体応答



病変も菌の回収も陰性であった。一方、対照群の豚は一部を除き発症し、病変及び菌回収も陽性であった。

最近、我が国においても不活化ワクチンが開

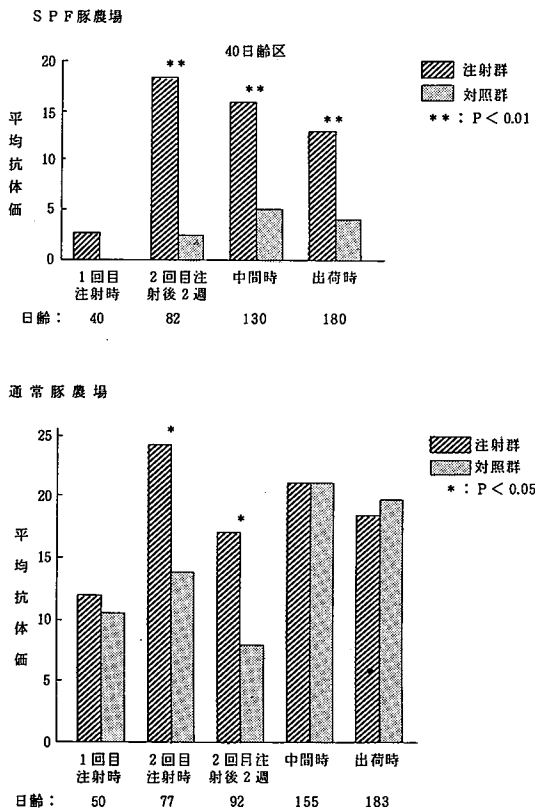
表7 グレーサー病ワクチン注射豚及び非注射対照豚の攻撃時におけるCF抗体価と防御能の関係

群	頭数	攻撃時 CF抗体価	防 御 <sup>1)</sup>	
			あり	なし
注射	36	8	9 (25) <sup>2)</sup>	0
		16	21 (58)	0
		32	6 (17)	0
対照	27	<4	0	27 (100)

1) 発症, 死亡あるいは病変形成の阻止

2) 該当頭数 (%)

図3 Hps に対する補体結合抗体の推移—平均抗体価



発された。本ワクチンは Hps 長崎株 (血清型 5, PAGE II 型) の培養菌をホルマリンで不活化し、菌体浮遊液に水酸化アルミニウムゲルアジュバントを添加したものである。本ワクチンの豚における高度の安定性が実験室内試験と野外試験によって確認された。本ワクチンを 2 ml ずつ 2~4 週間隔で 2 回筋肉注射した豚は高い発症防御能及び病変形成阻止能を発現した (表 6)。注射豚の CF 抗体は、1 回注射で上昇し、さらに 2 回注射で 2 次応答を明瞭に示し、2 回目注射後 2 週に最高値となり、以後検索した初回注射後 140 日まで 8~16 倍の価で推移した (図 2)。本抗体応答と攻撃試験による防御能との関係をまとめると、注射豚の抗体価は全て 8 倍以上を示して防御能を発現し、CF 抗体応答がワクチンの有効性評価の尺度となることが示唆された (表 7)。

本ワクチンを SPF 豚飼育農場と通常豚飼育農場に応用した時の抗体応答を図 3 に示した。SPF 豚農場の 1 回目注射前には抗体がほとんど検出されなかった。一方、通常豚農場の同時期では抗体陽性率が高く、本菌の汚染が疑われた。SPF 豚農場では、ワクチン注射後のいずれの時点でも注射豚の CF 抗体価が、非注射対照豚に比べ有意に高かった。通常豚農場では、注射豚の抗体価は 2 回目注射時と 2 回目注射後 2 週の時点のみ対照豚のそれよりも有意に高かった。このように本ワクチンの有効性が野外豚においても確認された。本ワクチンを我が国におけるグレーサー病対策に応用することにより、今後の SPF 豚普及の一助になるものと考えられる。

## 文 献

- [1] 天野 弘, 梶尾規一, 土屋 守, 柴田昌利, 佐野幸男, 鈴木隆春, 山本 明 (1993), SPF豚におけるグレーサー病の発生例, 日獣会誌, 46, 99-102.
- [2] Biberstein E. L. and White D. C. (1969), A proposal for the establishment of two new *Haemophilus* species. J. Med. Microbiol., 2, 75-78.
- [3] Kielstein P. and Rapp-Gabrielson V. J. (1991), Designation of 15 serovars of *Haemophilus parasuis* on the basis of immunobiffusion using heat-stable antigen extracts. J. Clin. Microbiol., 30, 862-865.
- [4] Miniats O. P., Smart N. L. and Ewert E. (1991), Vaccination of gnotobiotic primary specific pathogen-free pigs against *Haemophilus parasuis*. Can. j. Vet. Res., 55, 33-36.
- [5] Morikosi T., Kobayashi K., Kamino T., Owaki S., Hayashi S. and Hirano S. (1990), Characterization of *Haemophilus parasuis* isolated in Japan. Jpn. J. Vet. Sci., 52, 667-669.
- [6] Morozumi T., Takeuchi S. and Hiramune T. (1988), Serovars and PAGE types and plasmidretention of *Haemophilus parasuis* isolated in Japan. Proceedings the 8th Seminar on Science and Technology, Respiratory and Reproductive System of Swine., Interchange Association, Japan, 137-150.
- [7] Rapp-Gabrielson V. J. and Gabrielson D. A. (1992), Prevalence of *Haemophilus parasuis* serovars among isolates from swine. Am. J. Vet. Res., 53, 659-664.
- [8] Riising H. J. (1981), Prevention of Glässer's disease through immunity to *Haemophilus parasuis*. Zbl. Vet. Med. B, 28, 630-638.
- [9] Smart N. L. and Miniats O. P. (1989), Preliminary assessment of a *Haemophilus parasuis* bacterin for use in specific pathogen free swine. Can. J. Vet. Res., 53, 390-393.