

豚胸膜肺炎

伊藤 博 哉 (独)農研機構 動物衛生研究所 〒305-0856 茨城県つくば市観音台 3-1-5)

Ito, H. (2013). Porcine pleuropneumonia

All about SWINE 42, 23-28

1. 病因

豚胸膜肺炎は、養豚業に多大な経済的損失を与えている (10, 15)。その起因菌である *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App) は、莢膜を保有するグラム陰性の小桿菌であるが、しばしば多形性を示す。またウレアーゼ、マンニットの分解、CAMPテスト、血液寒天平板培地上での溶血性は、いずれも陽性といった性状を示す (15)。本菌は、発育の際のニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド (NAD) 要求性の有無に基づき、2つの生物型に型別される (17, 35)。NAD 要求性の生物型 1 は、かつては *Haemophilus pleuropneumoniae*、一方、NAD 非要求性の生物型 2 は、かつては *Pasteurella haemolytica-like organism* に分類され別菌種とされていた。しかし、遺伝学的及び生化学的性状試験等の成績から、両菌種は *Actinobacillus* に属が変更され、共に同一菌種の App に再分類された (35)。このために、現在でも App のことを「*Haemophilus* ヘモフィルス」の最初の 2 文字をとって、「ヘモ」と呼ぶ人も多い。生物型 1 の株は胸膜肺炎を呈した豚の肺から高頻度に分離されるが、生物型 2 の株の分離例は少ない。筆者の知る限り日本での生物型 2 の株の分離報告は、2 例のみである (19, 26)。

App は、主に菌体最表層に存在する莢膜多糖の

構造及び抗原性に基づき 15 の血清型に型別されるが (4, 30, 34)、分離される株の血清型は、国、地域、農場でそれぞれ異なる (9)。日本では血清型 2 が最も多く、次いで血清型 1 あるいは 5 が多い。最近の文献によると上記 3 つの血清型で全体の 79.6 ~ 95.6% を占めている (18, 27, 28, 43)。これらの血清型に次いで、血清型 7 の分離例が多い。血清型 2 は全国各地で分離されるが、血清型 1, 5, 7 の分離率には地域差がある。日本では血清型 4, 10, 13 及び 14 の分離報告はなく、その他の血清型では散発的な分離報告例がある。

2. 症状

臨床症状を示さずに急死する甚急性型、発熱、発咳や腹式呼吸を呈して死亡する急性型、死亡までは至らないが腹式呼吸等を呈し、飼料効率や増体量を低減 (37) させる慢性型と様々な症状を示す (10, 31)。豚胸膜肺炎は、ストレスが発症の大きな要因であると考えられる (31)。

3. 診断

診断には上述の臨床症状の他、死亡豚を剖検し、肺の出血や胸膜の線維素形成、肺と胸膜の癒着等を確認する。しかし、症状や剖検だけでは類似した症状と剖検所見を示す疾病との鑑別はでき

ないため、確定診断のためには、病変からの菌分離及び同定を行う必要がある。生物型1の株の場合、血液寒天平板培地上での溶血性と衛星現象の有無の観察が最初の簡便な指標となる。生化学性状検査には同定キットを利用できるが、正確度は100%ではないので、鍵となる性状をよく理解した上で使用する必要がある。Appの種特異的遺伝子 *omlA* を標的としたPCRが、菌種同定の参考試験としてよく用いられている (11, 32)。

同定後は、Appの血清型を決定することが望ましい。その理由としては、App予防用ワクチンが開発されているが、ワクチンの効果が血清型特異的であることや (5. 予防の項目参照)、血清型間で病原性の強さに差が認められる (10, 15, 17, 18) こと等があげられる。日本では血清型別用特異抗血清は市販されていないため、これらの血清を保有する検査機関に血清型別検査を依頼する必要がある。なお抗血清を用いた血清型別の補完・代替法として、血清型1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 12の型別用PCR法も開発されている。(1, 14, 16, 20, 21, 24, 36, 44, 45)。日本で分離されるAppのほとんどは血清型1, 2あるいは5のいずれかであるため、血清型1, 2, 5またはそれ以外の血清型のいずれであるかを1度に型別可能なマルチプレックスPCRも開発されている (16)。しかし、これらのPCR法は全て、表現型(血清型)別法ではなく、血清型を規定する莢膜多糖合成遺伝子の遺伝子型別法であることに留意する必要がある (18)。

豚胸膜肺炎の生前診断としては、抗体検査による血清学的診断が実施されている。補体結合反応(CF)は、血清型特異的な抗体検査法であり、どの血清型のAppが農場及び豚群に浸潤しているか推察できる。CFは特異性が高く、血清学的

診断法の gold standard である。しかし、感度が低いこと、操作が煩雑なことから現在はELISAによる血清学的診断が多く用いられるようになってきた (10)。ELISAは高感度であるため、SPF化をめざした感染豚の摘発には最適であると考えられる。血清型または血清型群に特異的な抗体検査用のELISA抗原には、長鎖リポ多糖(LPS)、莢膜または全菌体等が使用されている (5, 10)。一方、全ての血清型のAppが産生するApxIV毒素を抗原に用い、どの血清型のAppが感染しているも血清診断可能なELISAも開発されている (8)。なおApxIVは、通常の培養法では発現せず、豚の体内でのみ発現するAppの外毒素である (8)。したがって、ApxIVを含まないワクチン接種豚の血清をApxIV抗原ELISAで検査することにより、感染抗体かワクチン抗体かを識別できるメリットがある (8)。長鎖LPS及びApxIVを抗原としたELISAキットは海外で体外診断薬として販売されているようである。しかし、残念ながら我が国では承認を受けていないため、診断薬としては使用できない。菌体凝集反応等の凝集反応による抗体検査法は、感度及び特異性の面で、それぞれELISA及びCFに劣ると考えられる。しかし、App血清型2に対する凝集抗体を検出可能なラテックス凝集反応を利用した迅速簡便な診断液が市販されており、国内で入手可能である。このように複数の抗体検査法があるが、各検査法の長所、短所及び入手の容易性等を理解し、検査者が目的に応じて使い分けると良い。

4. 治療

治療には、発症豚への抗菌剤の注射投与が一般的である。薬剤耐性株の割合が比較的高い薬剤

もあるが、App は多くの薬剤に感受性を示している。現時点で耐性がないかまたは耐性株の割合の低い抗菌剤は、フロルフェニコール (FFC)、フルオロキノロン系薬剤及びセファロスポリン系薬剤であり、これは日本及び海外においても同様の状況である (2, 3, 7, 12, 13, 22, 23, 25, 27, 28, 42, 43)。しかし、これらの抗菌剤に対しての過信は危険であり、近年では、耐性または Intermediate (中間) を示す株も認められ始めており (2, 13, 23, 27, 41, 42)、耐性株の増加が懸念される。具体的には、FFC 耐性あるいは中間を示す App 株の分離は、筆者の知る限り日本では報告されていない (3, 27, 28, 43)。一方、海外ではそれらの報告例 (23, 41) は少数ながらある。フルオロキノロン系抗菌剤耐性の App 株の分離は、海外のみならず (2, 13)、日本でも低率であるが報告されている (27)。セファロスポリン系薬剤の一つであるセフチオフル (CTF) では、1995 年にわが国の 1 養豚場から分離された血清型 7 の菌株 12 株中 8 株が耐性 (MIC=32 μ g/ml) であったとの報告 (33) の他、イタリアでの中間以上の耐性を示す App 株 (耐性及び中間をまとめて報告しているので、耐性及び中間のいずれであるかは不明) (41) の報告がある。過去を振り返ると、現在有効な抗菌剤であってもいずれは耐性株が出現する可能性は否定できない。特に、フルオロキノロン系抗菌剤や第三世代セファロスポリン系抗菌剤は、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抗菌剤とされてきた (38)。そのためにこれらの抗菌剤に対する感受性のモニタリングが特に重要であると考えられる。

App 株の抗菌剤耐性率は血清型によって異なる

り、血清型 2 よりも血清型 1, 5 では抗菌剤 (特にテトラサイクリン (TC) 系抗菌剤) 耐性の株が多いと報告されているが (27, 28, 33, 43)、その理由は不明である。

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、薬剤耐性菌の選択・維持を促し、他種細菌への薬剤耐性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、抗菌剤の慎重な選択と有効使用が必要である。

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、すでに報告されているガイドライン (6) には、豚胸膜肺炎 (App 感染症) における第一次選択薬、第二次選択薬および最終薬が記載されている。App に関する情報を抜粋して表 1 に示したので、参考にされたい。

5. 予防

豚胸膜肺炎用の不活化ワクチンが市販されているが、ワクチンの有効性は血清型特異的であると言われている (29, 39, 40)。我が国で市販あるいは製造承認を受けているワクチンの効果効能は、①血清型 2 感染症、②血清型 2 及び 5 感染症、③血清型 1, 2 及び 5 感染症、④血清型 1, 2, 5, 7, 9 及び 10 感染症の予防と様々であるが、日本で分離率の高い血清型 1, 2 あるいは 5 感染症のいずれかに対応可能な製品が流通している。

なおこれまでに開発されたワクチンは死亡率

表 1. 海外における豚胸膜肺炎の抗菌剤使用のための第一次選択薬, 第二次選択薬および最終薬 (文献 6 より引用)

第一次選択薬 (First choice)	第二次選択薬 (Second choice)	最終薬 (Last resort)
ペニシリン (注) ⁽²⁾	フロルフェニコール (注)	アモキシシリン (注, 水, 飼) ⁽²⁾
ペネタメート (注)	ツラスロマイシン (注)	セファロスポリン ⁽³⁾ (注)
(ワクチネーション)	テトラサイクリン (注, 水, 飼)	フルオロキノロン ⁽³⁾ (注)
	ST 合剤 ⁽¹⁾ (注, 水, 飼)	チルミコシン (飼)

(1) 米国を除く国々では広く使用されているが, 米国では最終薬に位置づけられている。

(2) 注 = 注射剤; 水 = 飲水添加剤; 飼 = 飼料添加剤

(3) フルオロキノロン及びセファロスポリンは医療分野で重要であるために, 出来る限り使用を控える。

低下や臨床症状の低減等の効果を期待できるが, App の感染自体は防げない。したがって, 不適切なワクチンプログラムや環境悪化等のマイナス要因によって, ワクチンを接種していても豚胸膜肺炎の発生は起こりうる。2. 症状の項目でも述べたように豚胸膜肺炎はストレスが大きな発症の原因となるため, 他の疾病と同様に, よりストレスの低減化を目指した衛生管理及び飼育管理が最も重要である。

生産現場では飼料添加剤として抗菌剤が使用されることがある (31)。特に移動によるストレスの影響を考え, 移動前後に飼料添加剤として抗菌剤を使用する機会が多い (31)。使用薬剤としては, TC 系抗菌剤や ST 合剤等の使用がある (31)。日本で過去 17 年間に分離された App の TC 系抗菌剤 (オキシテトラサイクリン (OTC), ドキシサイクリン, クロルテトラサイクリンまたは TC) に対する耐性率は, 4.8 ~ 44.8% と様々であり (27, 28, 33, 43), TC 系抗菌剤を使用しても有効でな

い場合があると考えられる。特に TC 系抗菌剤耐性の株が多い血清型 1 及び血清型 5 の株の OTC 耐性率は, 既報 3 つ (28, 33, 43) の成績をあわせて計算するとそれぞれ 89.0% 及び 72.7% と高率であることに留意する必要がある。

6. 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東京農業大学 山本孝史教授, 酪農学園大学 田村 豊教授及び動物衛生研究所小林秀樹博士に感謝いたします。

7. 引用文献

- (1) Angen, O. et al. 2008. *Vet. Microbiol.* **132**: 312-318.
- (2) Archambault, M, et al. 2012. *Microb Drug Resist.* **18**: 198-206.
- (3) Asawa, T. et al. 1995. *J. Vet. Med. Sci.* **57**: 757-759.

- (4) Blackall, P. J. et al. 2002. *Vet. Microbiol.* **84**: 47-52.
- (5) Broes, A. et al. 2007. *J. Swine Health Prod.* **15**: 264-269.
- (6) Burch, D. G. S. et al. 2008. pp120-121. In: Guide to antimicrobial use in animals (Guardbassi, L. et al. eds.) Blackwell Publishing, Oxford UK.
- (7) Chang, C. -F. et al. 2002. *Vet. Microbiol.* **84**: 169-177.
- (8) Dreyfus, A. et al. 2004. *Vet. Microbiol.* **99**: 227-238.
- (9) Dubreuil, J. D. et al. 2000. *Anim. Health Res. Rev.* **1**: 73-93.
- (10) Gottschalk, M. and Taylor, D. J. 2006. pp.563-576. In: Disease of swine, 9th ed. (Straw, B.E. et al. eds.) Blackwell Publishing, Oxford, U.K.
- (11) Gram, T. and Ahrens, P. 1998. *J. Clin. Microbiol.* **36**: 443-448.
- (12) Gutierrez-Martin, C. B. et al. 2006. *Vet. Microbiol.* **115**: 218-222.
- (13) Hendriksen, R. S. et al. 2008. *Acta Vet. Scand.* **50**: 19-28.
- (14) Hussy, D. et al. 2004. *Vet. Microbiol.* **99**: 307-310.
- (15) 伊藤博哉 1997. *臨床獣医* **15**: 28-33.
- (16) Ito, H., 2010. *J. Vet. Med. Sci.* **72**: 653-655.
- (17) 伊藤博哉 2010. *All About Swine.* **36**: 2-9.
- (18) 伊藤博哉 2013. *日本豚病研究会報* **61**: 14-21.
- (19) 岩渕 功ら 1992. *千葉家衛研報* **19**: 31-35.
- (20) Jessing, S. G. et al. 2003. *J. Clin. Microbiol.* **41**: 4095-4100.
- (21) Jessing, S. G. et al. 2008. *Vet. Microbiol.* **129**: 350-359.
- (22) Kim, B. et al. 2001. *J. Vet. Med. Sci.* **63**: 341-342.
- (23) Kucerova, Z. et al. 2011. *Vet. Microbiol.* **150**: 203-206.
- (24) Lo, T. M. et al. 1998. *J. Clin. Microbiol.* **36**: 1704-1710.
- (25) Matter, D. et al. 2007. *Vet. Microbiol.* **122**: 146-156.
- (26) 宮前千史ら 1991. 第111回日本獣医学会講演要旨集 p179.
- (27) 守岡綾子ら 2006. *日本獣医師会雑誌* **59**: 815-819.
- (28) Morioka, A. et al. 2008. *J. Vet. Med. Sci.* **70**: 1261-1264.
- (29) Nielsen, R. 1986. *Acta Vet. Scand.* **27**: 49-58.
- (30) Nielsen, R. et al. 1997. *Vet. Microbiol.* **54**: 35-46.
- (31) 岡村雄司 2012. 豚の飼養衛生管理手引き書－薬剤耐性菌の抑制と効果的な治療－(平成23年度管理獣医師等育成支援事業(衛生管理獣医療技術普及推進事業), 家畜衛生対策推進協議会編. p39.
- (32) Osaki, M. et al. 1997. *J. Vet. Med. Sci.* **59**: 213-215.
- (33) 小瀬さや佳ら 2011. *日仏獣医学会誌*, **22**: 1-8.
- (34) Perry, M. B. et al. 1990. *Serodiagn. Immunother. Inf. Dis.* **4**: 299-308.
- (35) Pohl, S. et al. 1983. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **33**: 510-514.
- (36) Schuchert, J. A. et al. 2004. *J. Clin. Microbiol.*

-
- 42: 4344-4348.
- (37) Straw, B. E. et al. 1989. *JAVMA* **195**: 1702-1706.
- (38) 田村 豊 2012. 豚の飼養衛生管理手引き書
—薬剤耐性菌の抑制と効果的な治療— (平成23年度管理獣医師等育成支援事業 (衛生管理獣医療技術普及推進事業), 家畜衛生対策推進協議会編. p13.
- (39) Tumamao, J. Q. et al. 2004. *Aust. Vet. J.* **82**: 370-374.
- (40) Tumamao, J. Q. et al. 2004. *Aust. Vet. J.* **82**: 773-780.
- (41) Vanni, M. et al. 2012. *Vet. Microbiol.* **156**: 172-177.
- (42) Yang C. Y. et al. 2011. *J. Vet. Med. Sci.* **73**: 205-208.
- (43) Yoshimura, H. et al. 2002. *Vet. Res. Commun.* **26**: 11-19.
- (44) Zhou, L. et al. 2008. *Vet. Rec.* **162**: 648-652.
- (45) Zhou, L. et al. 2008. *J. Clin. Microbiol.* **46**: 800-803.