

## 豚のウイルス性下痢症

恒 光 裕 (独)農研機構 動物衛生研究所)

Tsunemitsu, H. (2014). Viral Diarrhea of Pigs

All about SWINE 45, 24-31

### 1. はじめに

豚流行性下痢 (PED) の発生が北米や日本等の養豚国で大きな問題となっている (2014年8月時点)。PEDはPEDウイルスの腸管感染によって起こるウイルス性下痢症である。本病はヨーロッパで初めて確認されてから40年以上が経過したが、今回のような越境性の大流行は初めてであり、またPEDの流行を制御する上で未解決な点が数多く残されている。すなわち、PEDはPEDウイルスと同じコロナウイルス科のウイル

スに起因する豚伝染性胃腸炎 (TGE) に比べて不明な点が多い。その最たる理由として、PEDはヨーロッパではこれまで養豚産業上大きな問題にならなかったこと、また、北米では今回の流行時まで全く発生しなかったことが上げられ、PEDに関する調査・研究が十分には実施されなかった背景がある。

PED以外にも動物やヒトでのウイルス性下痢症は多数存在する (図1)。それらウイルス性下痢症の発病機序や生体応答等には共通点が数多く

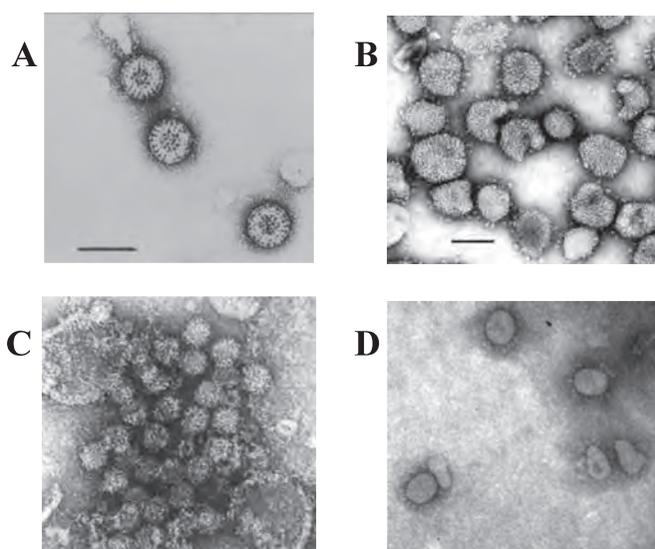


図1. 主な下痢症ウイルスの電子顕微鏡像

A ロタウイルス, B コロナウイルス, C ノロウイルス, D トロウイルス

存在する。本稿では、豚におけるウイルス性下痢症の特徴を概説し、PEDの対策を考える上での一助としたい。

## 2. 小腸粘膜表面の構造 (図2)

下痢症ウイルスの多くは小腸粘膜で増殖する。小腸粘膜は、輪状ヒダと呼ぶ内腔に飛び出した粘膜構造を有する。輪状ヒダの表面は平坦でなく、突出した部分と落ち込んだ部分があり、突出した部分を絨毛、落ち込んだ部分を陰窩と呼ばれる。絨毛の上皮細胞は分化した細胞で消化と吸収に係わり、陰窩は未分化の細胞で分泌に係わる。陰窩領域で細胞が増殖して絨毛の上皮細胞となる。絨毛の表層を構成する円柱細胞上には微絨毛が存在し、輪状ヒダおよび絨毛と併せて小腸粘膜の表面積を大きくしている。その結果、成人では小腸粘膜の表面積は約200m<sup>2</sup>に及び、テニスコート1面に匹敵すると例えられる。

## 3. 腸管検出ウイルスの分類

ヒトや動物の腸管(糞便)から検出されるウイルスは多数存在するが、その全てが下痢に関与するわけではない。オハイオ州立大学のSaifは、

腸管検出ウイルスをウイルスの消化管での増殖部位によって計4タイプに分類し、タイプ毎に共通した特性が有ることを明らかにしている[5]。すなわち、腸管粘膜の絨毛が主な増殖部位であるウイルスをタイプ1、腸管粘膜の陰窩が主な増殖部位であるウイルスをタイプ2、腸管関連リンパ組織が主な増殖部位であるウイルスをタイプ3、肝臓が主な増殖部位であるウイルスをタイプ4として区別した(表1)。

タイプ3とタイプ4のウイルスは下痢原性があまりない一方、タイプ1とタイプ2のウイルスは下痢を起こすウイルスである。特に、タイプ1にはロタウイルス、コロナウイルス、ノロウイルス、サポウイルス等、多くの下痢症ウイルスが含まれる(表1, 図1)。

タイプ1とタイプ2の大きな違いとして腸管以外での感染・増殖の有無が上げられる、タイプ1は、腸管局所、特に腸管粘膜絨毛の上皮細胞が主な感染部位のために下痢が主症状であるのに対し、タイプ2は腸管感染だけでなく全身感染が起こる結果、全身症状も確認される。例えば、タイプ2のウイルスとして牛ウイルス性下痢ウイルス(BVDV)や猫パルボウイルス(猫汎白血球減

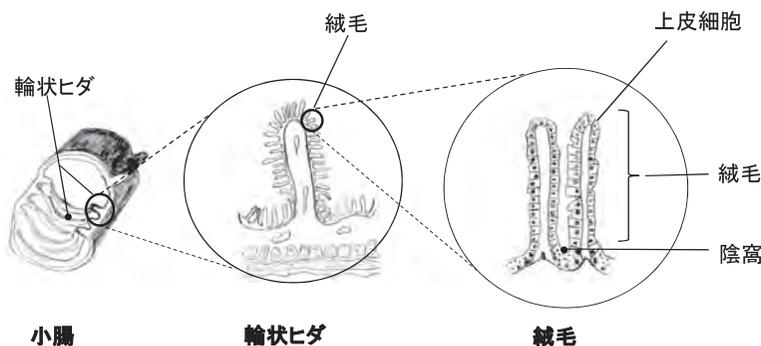


図2. 小腸粘膜表面の構造

表 1. 腸管粘膜の組織親和性に基づいた腸管検出ウイルスの分類

ウイルス科 / ウイルス	エンベロープ	核酸	腸管感染		
			絨毛	陰窩	下痢
Type I – 腸粘膜の絨毛に感染					
Coronaviridae / コロナウイルス	+	(+) ssRNA	+	±	+
Coronaviridae / トロウイルス	+	(+) ssRNA	+	±	+
Reoviridae / ロタウイルス	–	dsRNA	+	–	+
Adenoviridae / アデノウイルス	–	dsRNA	+	±	+
Caliciviridae / ノロウイルス	–	(+) ssRNA	+	–	+
Caliciviridae / サポウイルス	–	(+) ssRNA	+	–	+
Astroviridae / アストロウイルス	–	(+) ssRNA	+	±	+
Type II – 腸粘膜の陰窩に感染					
Flaviviridae / 牛ウイルス性下痢ウイルス (BVDV)	+	(+) ssRNA	–	+	+
Parvoviridae / 猫バルボウイルス	–	ssDNA	–	+	+
Type III – 腸リンパ組織に感染					
Picornaviridae / エンテロウイルス	–	(+) ssRNA	–	– / ±	– / ±
Reoviridae / レオウイルス	–	dsRNA	–	– / ±	– / ±
Type IV – 肝臓に感染					
Picornaviridae / A型肝炎ウイルス	–	(+) ssRNA	–	–	±
Hepadnaviridae / E型肝炎ウイルス	–	(+) ssRNA	–	–	±

(参考文献 [5] より一部改変)

少症ウイルス) が上げられ (表 1), これらのウイルス感染によって呼吸器症状, 早期胚死滅, 流産, 心筋炎による突然死等が時に観察される。

#### 4. 下痢症ウイルスによる下痢の発生機序

腸粘膜において大量の水を吸収する一方, 大量の水を分泌する。ヒトや動物では一日に大凡体重の 70% の水が腸粘膜で分泌され, 吸収されている。この分泌と吸収のバランスがどちらかに傾いた時に, 下痢となる [1]。下痢の原因は多岐にわたる一方, 下痢の発生機序は腸蠕動運動の亢進, 透過性の亢進, 分泌過多, 吸収不良の 4 つに大別される [3]。

腸の蠕動運動亢進による下痢として, ヒトでの過敏性腸症候群が上げられる。ロタウイルスの感染によって腸管神経系の活性化が起こり, 腸蠕動

運動に異常が生じると推測される。また, 腸の蠕動運動亢進により腸管内容物の通過速度が高まる結果, 粘膜上で消化や吸収に必要な接触時間が十分には確保できないことにより下痢が発現することも考えられている。

透過性の亢進として, 例えば炎症により粘膜の細孔サイズが大きくなる結果, 血液から腸管管腔内に流出 (漏出) する水の量が増加し, 吸収能力量を超えた場合に下痢が発現する。細孔サイズが血漿蛋白質以上の大きさになった場合は滲出として特徴付けされる。牛のヨーネ病では血漿蛋白質の漏出が確認される。ロタウイルス病においてはウイルスの産生するエンテロトキシン NSP4 がカルシウム依存的な細胞の透過性を増大させる [2]。

分泌過多 (分泌亢進) は, 細菌の様々な毒素に

より腸液分泌が亢進される時に認められる。例えば、毒素原性大腸菌による下痢は、当該大腸菌が産生する易熱性毒素 (LT) あるいは耐熱性毒素 (ST) により腸液分泌が促進されて下痢が起こる。ヒトのコレラの下痢も同様の機序で起こる。毒素原性大腸菌症やコレラ発生時、腸粘膜には病理病変はほとんど認められないことが特徴的である (図3)。

ウイルス性下痢の発生機序は、主に水の吸収不良であると考えられる [3]。特に、タイプ1のウイルスは絨毛の上皮細胞に感染し、上皮細胞は変性、壊死に陥り脱落して、絨毛の萎縮を招く (図3)。下痢の発生は絨毛萎縮の直前あるいは同時に認められる。絨毛の上皮細胞は栄養物消化の最終段階と消化産物や電解質の吸収に重要な役割を果たし、これらの過程で膨大な量の水を吸収する。

ウイルス感染した上皮細胞の機能不全、絨毛萎縮による消化吸収面積の減少、また、乳糖分解酵素産生能の低下により腸管内の乳糖濃度は上昇して浸透圧が高まる結果、下痢が起こる。下痢による大量の水分と電解質の喪失は脱水と代謝性アシドーシスを、また栄養物の消化吸収不全はエネルギーの欠乏をひきおこし、死亡原因となる。

下痢の程度や致死率はウイルスの種類によって異なる (図4)。すなわち、TGE ウイルスや PED ウイルスは絨毛全域の上皮細胞に感染する。ロタウイルスは通常、絨毛の上部に感染するが、マウスロタウイルスでは絨毛の先端部分のみに感染する。これらの結果、TGE ウイルスや PED ウイルスの感染では、重度な絨毛の萎縮、顕著な陰窩の過形成となり、致死的な下痢を呈する。一方、ロタウイルスの感染では、TGE ウイルスや PED ウ

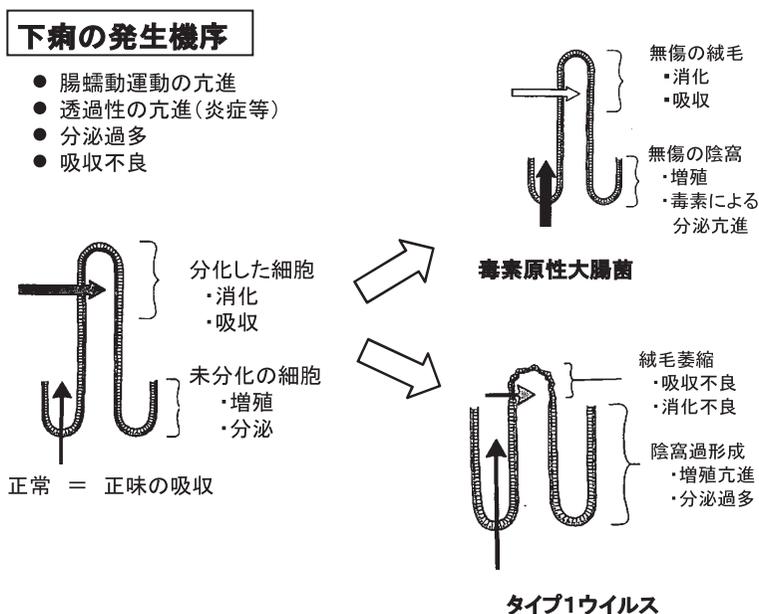


図3. 絨毛および陰窩の機能と下痢の発生機序  
(参考文献 [3] より一部改変)

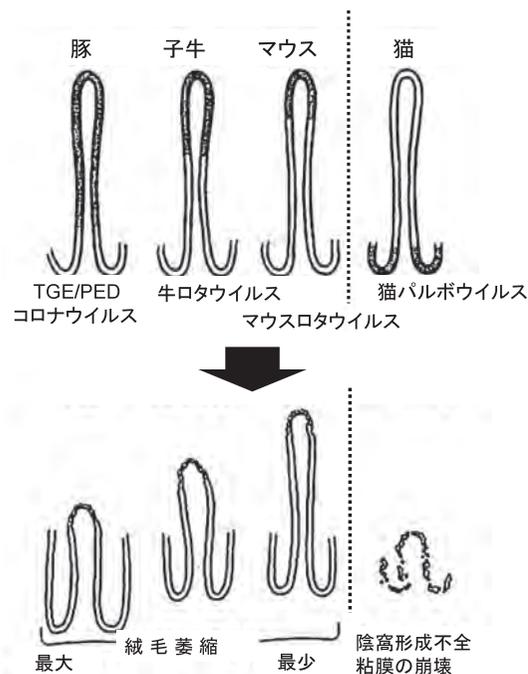


図4. 下痢症ウイルスの腸管粘膜での感染部位と感染後の経過 (参考文献 [3] より一部改変)

ウイルスに比べて絨毛の萎縮や陰窩の過形成の程度は軽度であり、その結果、下痢による死亡率も両ウイルスに比較して低い。さらに、同じロタウイルス感染でも牛ロタウイルスや豚ロタウイルスは、マウスロタウイルスよりも激しい下痢を呈する (図4)。

タイプ2のウイルス、例えば猫パルボウイルスは陰窩の上皮細胞に感染する (図4)。この細胞は未成熟で増殖過程の細胞である。ウイルス感染によって陰窩の形成不全となり、その結果、再生障害を伴った粘膜の崩壊が起こり、致死的な下痢を呈する。

- 1) ウイルス性下痢症に影響する宿主要因  
宿主要因としては日齢、栄養状態、受動免疫や

表2. 豚における小腸絨毛上皮細胞の更新速度

豚日齢	微生物環境	陰窩から絨毛への移行日数
1	コンベンショナル	7-10
21	コンベンショナル	2-4
14	コンベンショナル	4
14	ノトバイオート	8

(参考文献 [5] より一部改変)

能動免疫の状態等が上げられる。日齢の若い動物ほど一般に重度な症状を呈する。絨毛萎縮の程度や萎縮した絨毛の範囲、また絨毛の回復速度は動物の日齢により異なり、症状の程度を決定する重要な要因となる。一般に若齢動物ほど絨毛の萎縮は重度で、広範囲に及び、また回復まで長期間を要する [5]。絨毛の上皮細胞は陰窩で増殖して更新されるが、更新速度は日齢と関連する。例えば、豚において絨毛上皮細胞の更新速度は1日齢だと7-10日必要であるのに対し、21日齢だと2-4日と短い (表2)。このことが若齢動物において下痢の回復が遅い、また致死率が高い大きな要因と考えられる。若齢動物は日齢が進んだ動物に比べて一般に少量のウイルスで感染する。例えばTGEウイルスでは2日齢の豚は6か月齢の豚に比べて1万分の1のウイルス量で感染が成立する。また、若齢動物から排泄されるウイルス量は日齢が進んだ動物に比べて多いことが報告されている。

低栄養状態の動物では、ロタウイルス感染による下痢持続期間の延長、潜伏期間の短縮、感染に必要なウイルス量の減少が報告されている [5]。

#### 4. タイプ1ウイルスの再感染

タイプ1のウイルスは再感染が起こり得る [5]。すなわち、タイプ4のA型肝炎ウイルスのよう

な終生免疫（一度感染すると二度と感染しない）は成立しない。ロタウイルスにおける再感染は以下のように整理されている [4]。

- ・ロタウイルスの感染は、以後の感染を防がない（何度でも感染する）。
- ・ロタウイルスに2度感染すれば、再び重症下痢症になることはまれである。
- ・ロタウイルスに3度感染すれば、以後の感染で発症することはまれである。

すなわち、先行する感染はその後の感染を防御しないものの重症化を防いだり、発症を防御する（すなわち不顕性感染になる）というものである。現在ヒトで利用されているロタウイルス経口生ワクチンはこの免疫の特徴に基づいている [4]。豚でのTGEウイルスやPEDウイルスにおいても再感染が確認されている。

### 3) タイプ1ウイルスの感染と粘膜免疫

タイプ1のウイルスは腸管粘膜絨毛の上皮細胞に感染して下痢を起こすため、防御免疫が働く場所は腸管であり、その主役はウイルス中和活性を有する分泌型IgAである。この分泌型IgAを主体とする粘膜での防御機構を粘膜免疫と呼び、下痢症ウイルス、特にタイプ1ウイルスの防御を考える上で極めて重要となる [4, 5]。

経口的に侵入したウイルスの一部は、絨毛上皮細胞の中のM細胞から取り込まれ、その直下にあるパイエル板中の樹状細胞等の抗原提示細胞に輸送される。抗原提示細胞でウイルスは抗原断片となり、その情報はヘルパーT細胞に提示される。ヘルパーT細胞は活性化され、B細胞に指令を送り、B細胞はウイルス特異的IgA産生細胞となる。同様にヘルパーT細胞は細胞障害性T

細胞前駆体の活性と増殖を促す（図5）。この段階までの粘膜免疫応答に関連する組織を粘膜免疫の誘導組織と呼ばれる。

その後、ウイルス特異的IgA産生細胞および細胞障害性T細胞前駆体は、パイエル板から腸間膜リンパ節、胸管を経て血流に入る。その後、腸管粘膜免疫の実効組織である粘膜固有層に戻ってくる。ここで成熟してIgAを産生する形質細胞や細胞障害性T細胞となって働く。形質細胞でIgAはJ鎖が結合して2量体となり、2量体IgAは上皮細胞に取り込まれ、ここで分泌断片（secretory component）と結合して分泌型IgAとして腸管腔に放出される（図5）。分泌型IgAは腸管内に存在する蛋白分解酵素に抵抗性を有し、また分泌型IgAの有する分泌断片の糖鎖はムチンと結合し、IgAを粘膜上皮細胞の表層にとどめる役割を担う。

一方、粘膜免疫誘導組織から血流を経たリンパ球の一部は、腸管以外の粘膜組織（鼻腔、咽頭、泌尿生殖器の粘膜固有層、また乳腺、涙腺、唾液腺の腺組織）にもホーミングして粘膜免疫の実効組織となる。すなわち、分泌型IgAの産生は乳腺でも認められ、乳汁免疫として重要な防御作用となる（後述）。このような粘膜免疫の循環帰巢機構を共通粘膜免疫機構（common mucosal immune system）と呼ばれ、粘膜免疫の重要な特徴である [4]。

### 4) 豚における乳汁免疫

豚での母子免疫の特徴として、胎子期に母豚からの抗体移行はなく、母子間の抗体移行は乳汁を介して行われること、抗体が子豚腸管から吸収されて血液中に移行する期間は出生後約24時間

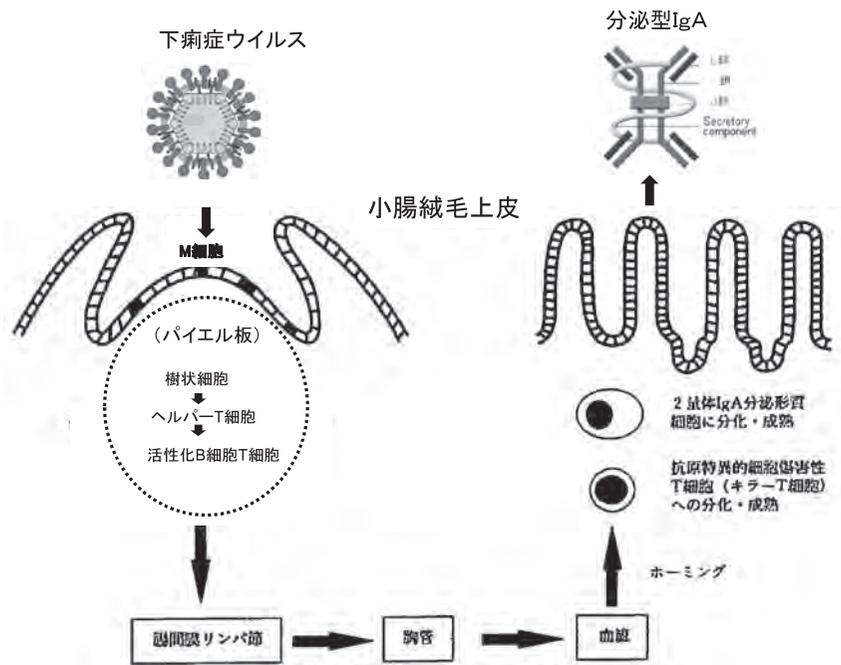


図 5. 小腸における粘膜免疫のメカニズム  
(参考文献 [4] より一部改変)

に限られること、初乳中には多量の IgG 抗体が含まれ、初乳から子豚血液に移行する抗体の多くは IgG 抗体であること、乳汁中の IgG 抗体は分娩後 1 週間で 1/30 に低下する一方、分泌型 IgA 抗体は 1/3 の低下にとどまり、分泌型 IgA は乳汁中で最も有意な抗体となること等が上げられる [5]。初乳の摂取により血液中に移行した抗体（主に IgG）は全身性の感染防御に有効に働くが、腸管局所、特に腸管粘膜表面を感染部位とするようなタイプ 1 ウイルスによる下痢症の防御においては限界がある。このような腸管局所の感染病を受動的に防御するためには、一定量以上の抗体を含んだ乳汁が子豚の腸管粘膜上に常時存在する必要がある。子豚が抗体を含んだ乳汁を常時飲むことによって成立する免疫を乳汁免疫と呼び、乳

汁免疫は TGE, PED, ロタウイルス病、大腸菌症等下痢症の防御に大変重要である。分泌型 IgA が乳汁免疫の主体として働く。

### 5. おわりに

PED ウイルスを含めて主に腸管絨毛の上皮細胞に限局して感染する下痢症ウイルスは、糞口経路で伝播し、どの日齢でも再感染を起こし得る。また、このタイプのウイルスは下痢発生や感染の防御においては粘膜免疫が重要であり、さらに、受動免疫による防御では乳汁免疫が重要とされる。このように、下痢症ウイルスには多くの共通した特徴を有する。一方、予防を図る上において、豚ロタウイルスはほぼすべての農場で常在化して農場からの排除が極めて困難であるのに

対し、PEDの流行農場では本病が沈静化した後、ウイルスの清浄化を図ることが非常に大切である。すなわち、PEDウイルスを農場に常在化させてはならない。常在型のPEDは豚ロタウイルス病等と非常に類似した症状を呈するため、類症鑑別には病原検査が必須となる。このため、清浄性の確認としては定期的な病原検査や抗体検査が必要であり、バイオセキュリティ強化に併せて本ウイルスのモニタリングがPEDの対策上大変重要と考える。

#### 参考文献

- [1] 小久江栄一：下痢の病態生理，豚の下痢症，吐山豊秋編，23-36，チクサン出版社，東京（1982）
- [2] 河本聡志，谷口孝喜：ロタウイルス学，ロタウイルス胃腸炎の予防と治療の新しい展開，神谷 齊，庵原俊昭編，26-38，医薬ジャーナル社，大阪（2012）
- [3] Moon HW : Mechanisms in the pathogenesis of diarrhea: a review, J Am Vet Med Assoc, 172, 443-448 (1978)
- [4] 中込 治，中込とよ子：ウイルス性胃腸炎と免疫，臨床と微生物，27，81-85（2000）
- [5] Saif LJ : Comparative aspects of enteric viral infections, Viral diarrheas of man and animals, Saif LJ, Theil KW eds, 9-31, CRC press, Florida (1990)