

# 豚マイコプラズマ性肺炎を正しく対策するために

～第1部最終回：Frontiersの獣医師が考える新たな知見と対策～

PRDC Frontiers

監修 中日本 PRDC Frontiers 座長

日清丸紅飼料(株) 技術サポート部

矢原芳博

これまで2回にわたって豚マイコプラズマ性肺炎の感染・発症の概要や豚呼吸器病症状候群（PRDC）のなかでの位置づけ、本疾病に罹患することによる経済的な損失、他の疾病との複合感染における重篤化、そして原因病原体であるマイコプラズマ・ハイオニューモニエ（以下「マイコプラズマ」）の感染・伝播様式や検査の方法などについて記載してきました。第3回目となる本稿では、最近の研究結果を交えてこれまでに述べてきましたマイコプラズマの診断やコントロールについて整理し、今後の対策に活かすヒントをあらためてお示ししたいと思います。

## マイコプラズマの伝播・感染と診断について

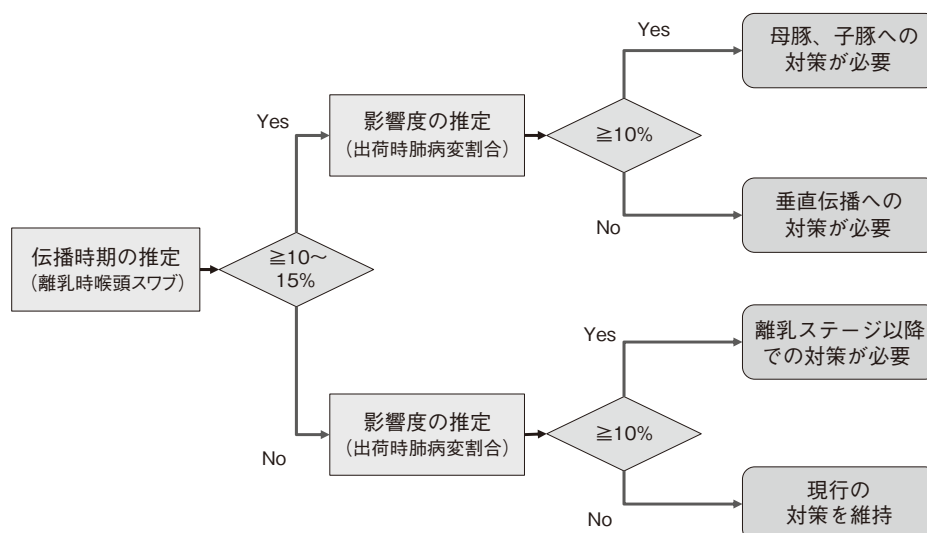
マイコプラズマは母豚における感染・保菌とそれに伴う排菌により、まず、母豚から娩出された子豚への垂直伝播が起こります。その後、保菌豚となった子豚が離乳舎や肥育舎において群飼されることにより、他の豚に伝播させるという経過が一般的な伝播様式になります。2009年に発表さ

れたPietersらの有名な研究報告<sup>(11)</sup>では、1回だけのマイコプラズマの人工感染によって感染豚を作出し、代わる代わる健康豚と2週間だけ接触させていつまで感染させることができるかどうかを繰り返し実験したところ、何と200日間もの期間にわたりマイコプラズマを感染させ続けることができましたのです。このように、マイコプラズマをいったん保菌した豚は長期間にわたり感染源となり得ることが証明されています。

2003年に報告された研究<sup>(9)</sup>では、1頭の保菌子豚が健康豚との6週間の混飼により、0.94～4.08頭（平均1.16頭）に伝播させたことが報告されており、また、ごく最近の研究<sup>(3)</sup>では、1頭のマイコプラズマ自然感染豚を29頭の健康豚と8週間混飼したところ、27%の豚に伝播が確認されました。この研究では同時に血中抗体価も調査していますが、抗体価の陽転はわずか3%と、感染と抗体陽転との時間差あるいは相関性が乏しい可能性が指摘されています。

このように、マイコプラズマの豚群内における伝播・拡大

図1 マイコプラズマ診断フローチャート



はゆっくりですが、保菌豚が存在すると、長期間にわたって他の豚に確実に伝播していくことが明らかとなっており、ここで問題なのは、前稿で取り上げたように、保菌している状態や感染の状態を客観的かつ正確に、そしてタイミング良く臨床的に判断することがなかなか難しいという点です。これまでも、鼻腔スワブ、喉頭スワブ、口腔液（口腔スワブ）、気管支肺胞洗浄液等からのPCRあるいはそれらと血液抗体検査を含めた比較研究が様々行われており、現在では、マイコプラズマの保菌状態を優れた感度とタイミングで検出できる方法は深部気管スワブあるいは喉頭スワブによるPCR検査とされています<sup>(10,12,14)</sup>が、深部気管スワブの採材は専用の道具が必要となること等からあまり臨床的・現実的ではありません。

さらに、いわゆる血液抗体検査によって測定される全身性の抗体（主に免疫グロブリンG “IgG”）は、感染初期で

は産生量が少なく検出が難しいため、正確な感染時期は読みとれないことは前稿でも述べました。また、一般の血液抗体検査で測定される抗体価と個体レベルでの肺病変の程度とは相関していないことも報告されています<sup>(5)</sup>。つまり、血中抗体価は感染した事実は分かるけれども、伝播や感染の状況、感染タイミングを正確には反映することはできず、肺病変の程度とも相関していないということなのです<sup>(19)</sup>。

従って、前々稿で示しましたように、臨床的に現実性のある離乳時喉頭スワブ採材によるPCR検査と出荷時肺病変検査でおおよその対策方針と対策が必要なステージを推定し、抗体検査は感染の有無を判断する際のみを用いることが、最も効率のいいかつ現実的に意味のある方法であると言えます（図1・2）。

### 気道とマイコプラズマ

気道、即ち口腔、鼻腔、気管や気管支、そして肺に至る空気の通り道は粘膜で覆われています。これらのうち、とくに外側に近い上部気道と呼ばれる部位においては、粘膜は粘液で覆われています。マイコプラズマがターゲットとする上皮細胞の線毛はこの粘液中に存在しています。粘液には色々な物質や常在細菌が含まれているのですが、例えば、IgAと呼ばれる抗体は粘液中にある抗体の大部分を占めています。

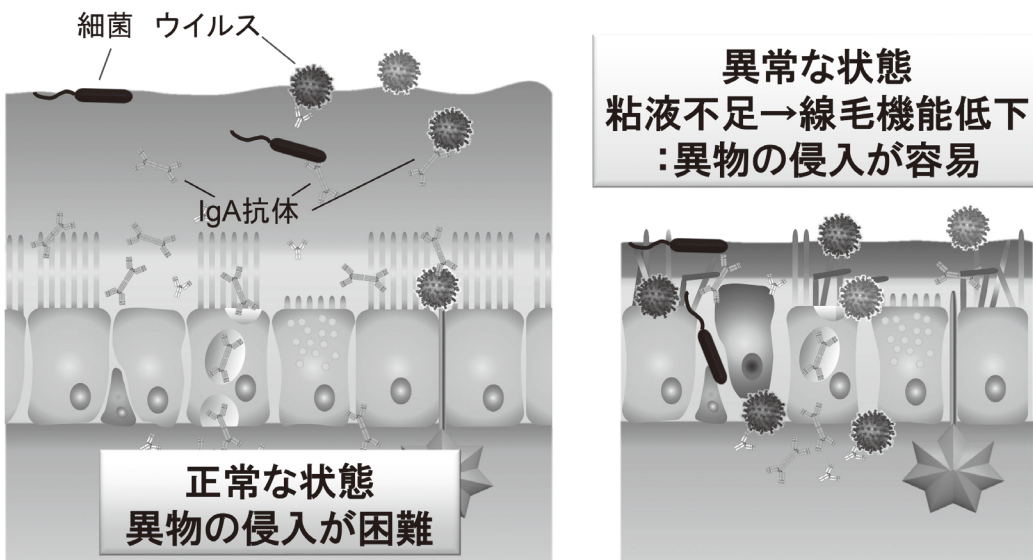
また、気道の粘液は線毛にとって大変重要な関係となっています。この気道の粘液は、サラサラした層とねっとりした層の2層からなっており、それぞれ体内から分泌されます（図3）。注目すべきは、この2層のちょうど分かれ目に線毛の先端があり、1分間に数mm～1cm程度のスピードで異物

図2 マイコプラズマ診断の考え方

		離乳時の喉頭スワブ陽性率	
		≥ 10 ~ 15% (垂直伝播あり / 重度の垂直伝播)	< 10 ~ 15% (垂直伝播なし / 軽度の垂直伝播)
出荷時肺病変割合	≥ 10%	豚群全体への対策が必要	離乳舎ステージ以降での対策が必要
	< 10%	垂直伝播への対策が必要 (リスク管理として)	現行の対策を維持

- ▶マイコプラズマの影響度：肺病変モニタリングで推定
- ▶マイコプラズマの伝播時期：喉頭スワブで推定

図3 気道粘膜の構造と粘液 ～異物の侵入と排除～



を外へ外へと動かす繊毛運動をしていることです<sup>(6)</sup>。冬場などの豚舎の空気が乾燥する状態では、呼吸により水分の蒸発が進んだり、飲水不足などによって粘液量が少なく、粘度も高くなったりすると、線毛の動きが悪くなり機能を失うばかりか、場合によっては破壊されてしまうこともあります。

以上のことから、気道に対する環境管理はマイコプラズマの侵入に限らず、他のPRDCの病原体の侵入にも直接関係することから、適切な湿度の維持、飲水量（器機）のチェックはPRDC必須のコントロール要素となります。

一方、マイコプラズマ感染による炎症は、見た目では終息していても、顕微鏡レベルで見た組織では継続している場合があることも正確な診断を困難にする要因です。炎症性サイトカインの1つであるインターロイキン（IL）-8は、マイコプラズマの人工感染後8週間経過してもまだ産生されていることが報告されています<sup>(1)</sup>、IL-8を含む炎症性サイトカインの産生量はPRRSウイルスとの複合感染によりそれぞれの単独感染時よりも増大することも報告されています<sup>(15)</sup>。また、免疫の抑制に働くIL-10産生も、マイコプラズマあるいはPRRSウイルスのそれぞれ単独感染に比べ、マイコプラズマとPRRSウイルスが複合感染することにより増加することも報告されています<sup>(15)</sup>。

これらのことは、マイコプラズマ感染によって炎症が長く継続する結果、組織の機能不全などに発展する可能性や他の病原体の感染を助長することにもつながると言えますし、PRRSウイルスとの複合感染によってさらなる免疫抑制が働き、他の疾病に感染しやすくなる可能性を示しています。そしてこれは、マイコプラズマあるいは豚マイコプラズマ性肺炎は、PRDC原因疾病のなかで最も優先的にコントロールしなければならないことを再認識させる重要な事実です。

## ワクチンと抗菌剤について

マイコプラズマはこれまで、気道の粘膜上皮細胞、とくに線毛部分に感染して線毛を破壊することはよく知られていました<sup>(7)</sup>が、最近、マイコプラズマが粘膜上皮細胞のなかに侵入していることが明らかとなり<sup>(13)</sup>、衝撃が走りました。ターゲットとする微生物が細胞内に存在する場合、細胞内に分布しにくい抗菌剤や細胞内に分布できない抗体は効力を発揮できないこととなります。従って、マイコプラズマ対策としての抗菌剤は細胞のなかに分布可能なものがより効果的であり、また、ワクチンにおいては抗体産生という液性免疫刺激に加えて細胞性免疫を働かせるようなワクチンが有効と考えられます。もう少し詳しく以下で触れていきたいと思います。

### ① ワクチン

マイコプラズマに対するワクチンはなぜ効果があるのか、については様々なことが明らかになっています。

まず、ワクチンは筋肉内投与されると、その薬液は筋肉内に放出され、そこに集まってくる免疫細胞に捕獲され、異物として認識（抗原提示）されます。その後、薬液は組織液から血流に乗って全身に分布することになります。組織中では細胞性免疫、組織液や血液中では液性免疫が活躍することになります。先に示したとおり、マイコプラズマが多く存在しているのは、気道の粘膜上皮細胞や線毛部分ということが分かっており、血液や組織液といった血中抗体検査で検出するIgG抗体が多く分布する場所とは異なる場所です。そのため、マイコプラズマワクチン投与により得られる効果は、単に血中抗体価が上昇することによるものだけでは説明しきれないということに注意が必要です。これらのことを踏まえ、いくつか報告されている内容を紹介します。

マイコプラズマワクチンを投与された豚は、マイコプラズマによる炎症を起こすプラスミンという炎症誘発物質の産生が抑制されることが報告されています<sup>(17)</sup>。また、マイコプラズマワクチンを投与した豚の気管支関連リンパ組織（BALT）では、ワクチンを投与していない豚に比べて、マイコプラズマの人工感染に対するマクロファージの浸潤が少なく、また、肺におけるマイコプラズマの増殖も減少させたことが報告されています<sup>(16)</sup>。

マイコプラズマワクチン投与後には、マイコプラズマに特異的なIgA抗体が気道粘液中に産生され、マイコプラズマの線毛への付着阻止や増殖への対処がなされていることが考えられ、ワクチンによっては、これら気道へのIgA抗体産生あるいは細胞性免疫刺激に関する報告がなされています<sup>(2,8)</sup>。

また最近、マイコプラズマのワクチンを投与した豚あるいは投与しない豚にマイコプラズマを人工感染させたあと、他の豚（ワクチン投与豚あるいは非投与豚）と1対1の割合で14日間同居させた結果、ワクチン投与豚からワクチン投与豚への感染は成立しなかったことが報告されました<sup>(4)</sup>。

以上のことから、ワクチンはマイコプラズマの感染時期が正確に特定できない状況において、マイコプラズマコントロールの極めて重要なツールであると考えられます。

### ② 抗菌剤

抗菌剤の応用についてはとくに新規の知見はありませんが、豚マイコプラズマ性肺炎のみをターゲットとするのであれば、細胞のなかにも分布しやすいリンコサミド系あるいはマクロライド系製剤の投与ということになります。また、前項で述べたように、他の疾病（細菌が原因となるもの）に

も対処しなければならない場合は、より広域な抗菌範囲をもつ新しいマクロライド系やジテルペン系（チアムリンなど）の応用が考えられます。ただし、投与タイミングや投与量、投与期間については十分に精査する必要があると考えます。

## おわりに

これまで述べてきたように、豚マイコプラズマ性肺炎のコントロールには、まず、離乳時喉頭スワブと、と畜場における肺病変検査を用いて、どのステージで感染や伝播が起きているのかのおおよその見当をつけ、実際に生産性に影響を及ぼしていると判断できれば、他のPRDC病原因子の関与、人の動線や飲水、温度湿度・換気管理のチェック、ワクチンや抗菌剤の投与タイミング等を検討することによって、コントロールを実施することが効率的かつ実用的な方法であると考えます。

今回、PRDC Frontiers では豚マイコプラズマ性肺炎に注目しマイコプラズマの性質や検査方法、対策に至るまで3回にわたり連載をしてきました。今後は北日本、中日本、西日本のFrontiersそれぞれにおいて、各エリアならではの問題、課題について議論し、現場の生産性を上げるとり組みやその指針を示していきたいと思っています。これからの活動報告にも是非ご期待ください。

## 参考文献

- 1) Almeida, et al., Vet Microbiol. 2020. 244. 108647.
- 2) Bandrick, et al., Clin Vaccine Immunol. 2008. 15(3):540-543.
- 3) Betlach, et al., Vet Microbiol. 2020 Sep;248:108819. doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108819. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32891949.
- 4) Betlach et al., Vaccine. 2021 Jan 22;39 (4):767-774. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.10.096. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33342634.
- 5) Garcia-Morante, et al., PLoS One. 2017. Apr 5;12 (4): e0175034. doi: 10.1371/journal.pone.0175034. PMID: 28380065; PMCID: PMC5381809.
- 6) Hoegger, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Feb 11;111(6):2355-60. doi: 10.1073/pnas.1323633111. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24474805; PMCID: PMC3926068.
- 7) Holst, et al., J Swine Health Prod. 2015. 23 (6):321-330.
- 8) Marchioro, et al., Vaccine. 2013. 31: 1305-1311.
- 9) Meyns, et al., Prev Vet Med. 2004. 66 (1-4): 265-75.
- 10) Moiso, et al., Vet Rec. 2020 Jan 4;186 (1):27. doi: 10.1136/vr.105525. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732508.
- 11) Pieters, et al., Vet Microbiol. 2009. 134: 261-266.
- 12) Pieters, et al., Vet Microbiol. 2017. 203: 103-109.
- 13) Raymond, et al., Sci Rep. 2018. Dec 6;8 (1):17697.
- 14) Sponheim, et al., Vet Microbiol. 2020. Feb;241:108500. doi:10.1016/j.vetmic.2019.108500. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31767388.
- 15) Thanawongnuwech, et al., Clin Diagn Lab Immunol. 2004,

11:901-908.

16) Vranckx, et al., BMC Vet Res. 2012. Mar 12;8:24.

17) Woolley, et al., Vet Microbiol, 2013. 164: 60-66.

※本稿はゾエティス・ジャパン(株)の協力により掲載いたします。