

連載 Mhyo 概論

第3話

“Mhyoの病原性は単純ではない？ 肺炎は宿主の炎症反応の結果！”

(株)エコアニマルヘルスジャパン
石垣 克至

はじめに

さて、3回目として「Mhyo 病原性とサイトカインストーム」について書きます。豚マイコプラズマ性肺炎は、以前はSEP（豚流行性肺炎, Swine enzootic pneumonia）、最近ではもっぱらMPS（*Mycoplasma pneumoniae* of swine）と呼ばれるようになりました。流行性の慢性呼吸器病で、死亡率は全体的に低いものの、罹患率は高く、発育不良になります。他の疾病との複合感染も引き起こし



図1 Mhyoにおける宿主-病原体相互作用およびポイント病原性形質を解読するために使用されるモデルの生物学的関連性の可能性

Preventive Veterinary Medicine 66、265-275 (2004)
<https://biblio.ugent.be/publication/349220/file/1128686.pdf>

やすく、若齢豚で感染、発病するとさらに被害が大きくなり、経済的なダメージをもたらす重要な疾病なのは言うまでもありません。

1. 病原性は病原性因子で決まる？

残念ながら、現状「病原因子は、こうこうだ」と簡単に説明はできません。病原性株と非病原性株といった分類や、病原性を司る遺伝子の発表もまだ確定していません。図1は、宿主-病原体相互作用および病原性形質を解読するため、どのような試験モデルか示したものです。左の実験室内での細胞試験モデルでは、その病原性が解明できず、結局は豚を用いた試験モデルでないと判らない現状を示しています。

簡単な細胞レベルの一つの判定ではなく、種々の要因が絡んで発現する【病原性】は宿主側の応答結果がわからないと説明ができない状況です。

1-1. *Mycoplasma pneumoniae* の病原性因子

Mycoplasma pneumoniae は飛沫感染により体内に侵入すると、呼吸器の上皮細胞表面で増殖を開始し、上皮細胞を破壊します。しかしながら、マイコプラズマは他の病原性細菌と異なり、外毒素やプロテアーゼなどの酵素の産生に乏しく、病原性因子についてはいまだ不明な点も多いままです。

(1)細胞毒性

細胞毒性を示す因子の一つとして、菌が産生する過酸化水素が考えられています。また、外毒素を産生しないと考えられてきましたが、病原性との関連はいま

だ不明です。その他に、アポトーシス（病理的細胞死ネクロシスに対して、生理的プログラムされた細胞死）を引き起こすヌクレアーゼ（核酸分解酵素）等が報告されています。

(2)マイコプラズマによる炎症誘導因子

炎症は本来、生体が持つ防御の一環であります。過度の炎症反応は自己組織を損傷します。この炎症誘導とそれともなう肺組織の障害を引き起こす因子が病原性因子の一つであると考えられています。

菌体表面に存在するリポプロテインが宿主細胞のTLR2に認識されることで炎症が誘導されることがわかっています。しかし、非病原性マイコプラズマを含むさまざまな細菌もリポプロテインを持っているため、リポプロテインとTLRだけではマイコプラズマ肺炎の病態を説明することはできません。

(3)動物細胞への接着および滑走運動

呼吸器上皮細胞の繊毛に付着した後、滑走運動と呼ばれる運動で細胞表面に移動し、接着するアドヘジンと呼ばれるタンパク質があります。呼吸器上皮細胞への定着だけではなく、炎症誘導に重要な因子としても働いていると推定されています。

マイコプラズマの病原性因子を図2にまとめてあります。

各因子はマイコプラズマ肺炎を惹起するために重要な役割を担っていますが、それぞれ単体では病態、宿主特異性や器官特異性などを完全に説明することは難

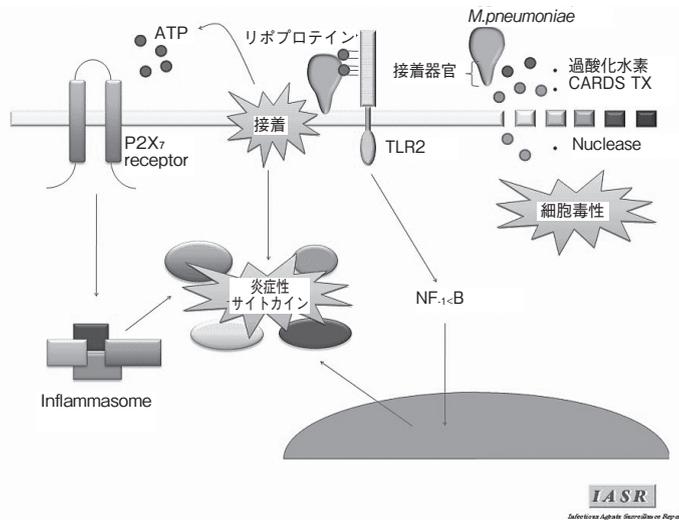


図2 マイコプラズマ病原性因子

出典：IASR, Vol.28p35-37:2007年2月号

<http://idsc.niid.go.jp/iasr/28/324/dj3242.html>

※ IASR (Infectious Agents Surveillance Report、病原微生物検出情報) は、国立感染症研究所が公表している、全国の地方衛生研究所と検疫所から送られる病原体検出報告に基づき作成されるグラフ・集計表および速報記事と、定期刊行物である月報に掲載される特集・国内情報・外国情報記事です。

しく、これらの因子が複雑に絡み合い *M. pneumoniae* 肺炎の病態を形成していると考えられています。

重症マイコプラズマ肺炎の機序

(1)感染病態

細胞壁が存在せず、リポポリサッカライドやペプチドグリカンなどの細胞壁成分が欠如しています。侵入した菌は気道に達すると、細胞吸着器官の気道線毛上皮に直接付着します。

病変形成の直接作用は、菌増殖の過程で産生される過酸化水素や活性酸素による細胞障害があります。しかし、本作用は強くなく、間接障害である菌体成分が引き起こす宿主体内での種々の免疫反応がより重要であると考えられます。

マクロファージなどの貪食細胞上の toll-like receptor-1,2,6 が菌膜由来のリポ

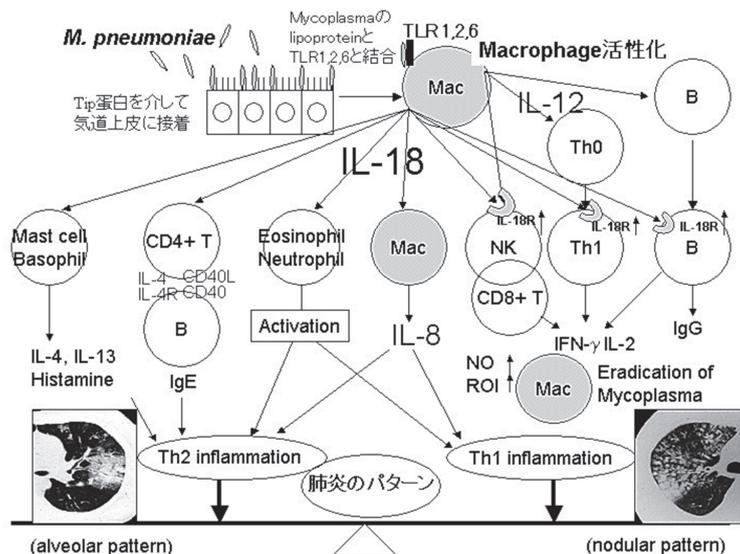


図3 *Mycoplasma pneumoniae* の気道感染に続発する免疫学的反応 (推測)

出典：IASR, Vol.28p35-37:2007年2月号(表1図4も) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2123-related-articles/related-articles-392/2704-dj3921.html>

表1 マウスにおける *Mycoplasma pneumoniae* 感染後翌日の肺炎変気管支肺胞洗浄液中のサイトカイン、ケモカインレベル

| | 重症肺炎を起こす BALB/c マウス | 軽症肺炎を起こす C57BL/6 マウス |
|----------------|---------------------|----------------------|
| 肺炎病理スコア | ↑↑ | ↑ |
| 起動過敏性 | ↑↑ | ↑ |
| M.pneumoniae 菌 | ↑↑ | ↑ |
| BAL 中 | | |
| TNF-α | ↑↑ | ↑ |
| INF-ガンマ | ↑↑ | — |
| IL-1β | ↑↑ | — |
| IL-12 | ↑↑ | ↑ |
| IL-8 (nose KC) | ↑↑ | — |
| MIP-1α | ↑↑ | — |
| IL-6 | ↑↑ | ↑ |
| IL-4 | — | — |
| IL-5 | — | — |
| GM-CSF | — | — |

重症例では血清中 IL-18 値は高値を示す。血清中 IL-18 値と肺炎の存在する肺葉の数とは有意な相関を示す。

タンパクを認識し、その後 IL-18、IL-8 などを介し、Th1 サイトカインを活性化し、細胞性免疫反応や炎症反応を亢進させます。ヒトの成人マイコプラズマ肺炎において、胸水中、血中の IL-18 や IL-8 値が上昇することを報告されていま

す(図3)。

(2)重症化の機序

マウスを用いた感染実験において、*M. pulmonis* を用いた感染実験では、Th2 反応優位の Balb/c マウスでは肺病変が重症で肺胞内への浸潤が著明であるが、Th1 反応優位の C57BL/6 マウスでは肺病変は軽症で、気管支肺動脈周囲間質へのリンパ球浸潤が主体となります。この解釈として、Balb/c マウスと C57BL/6 マウスの細胞性免疫応答の違いによるものだと裏づける報告がなされました(表1)。

一方、成人マイコ肺炎において、重症では軽症と比較して血中 IL-18 値が有意に上昇し、血中 IL-18 値と肺炎広がりの間には正の相関性が認められました(図4)、Th1 サイトカインの産生亢進を起こす IL-18 が重症肺炎に関与している可能性があると考えられます。以上から宿主の肺における Th1 反応の過剰反応が重症化の機序の一つと考えられます。COVID-19 の重症化でも聞かれるようになった「サイトカインストーム」が大きく関与していることが示唆されます。

(3)サイトカインストーム

(3)-1. サイトカインとは？

細胞から出るタンパク質で、他の細胞への「伝達物質」で、インターフェロンやインターロイキンというよく聞かれるさまざまな種類があります。サイトカインが細胞から血液中に分泌されると、発熱や倦怠感、頭痛、凝固異常などが起こ

ります。身体を守るため分泌され、身体に異常が起きているのを知らせるためでもあります。感染が肺に起こり細胞に炎症が起きると、サイトカインがその細胞から分泌されます。肺に炎症が起きたことを他の細胞に伝え、炎症を抑えるよう他の細胞に命令するためです。

(3)-2. サイトカインストームとは？

感染の量が多くなると、炎症の量も多くなり、サイトカインも大量に放出され、サイトカインストーム（サイトカインの稲妻、サイトカインの暴走、免疫暴走）と呼んでいるのです。

ウイルス感染に関わらず細菌感染でもサイトカインストームは起こります。サイトカインストームが起きると、サイトカインによる発熱や倦怠感、凝固異常が過剰に起こることになり、全身状態の悪化や血栓形成に繋がります。

(3)-3. マクロライド

出典：日本感染症医薬品協会、第 69 巻 6 号
高齢者肺炎における予防の重要性～マクロライド療法の試み～宮下修行ら
http://jja-contents.wdc-jp.com/pdf/JJA69/69-6/69-6_349-355.pdf

抗菌活性以外の薬理作用として、biological response modifier (BRM) としての作用が明らかにされ、気道の炎症を改善することが知られています。BRM は、免疫系をはじめとして、体全体の働きを調節することにより、治療効果を得ようとする治療です。これは通常の急性感染に対する治療とは全く異なった投与方法であり、マクロライド薬が抗菌活性を持たない緑膿菌の持続感染例に対しても有効であることから、その作用機序は生体側への作用（サイトカイン、ケモカイン産生抑制、気道過分泌抑制など）

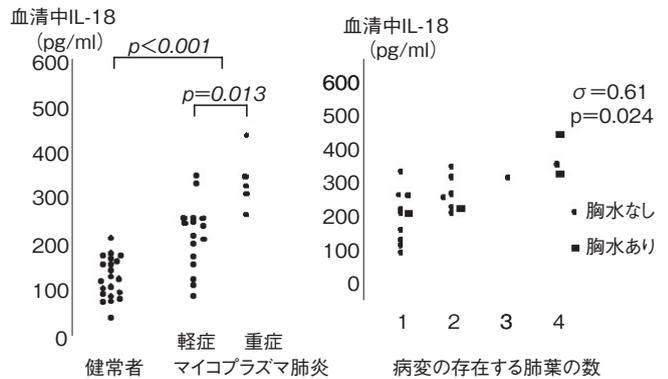


図4 成人マイコプラズマ肺炎重症度と血清中IL-18値

と菌側への作用（菌体外毒素・酵素産生抑制、バイオフィーム形成抑制、クオラムセンシング抑制など）などによると考えられています。

さらに、RSウイルス、ライノウイルスおよび季節性インフルエンザの増殖抑制作用も報告されています。マクロライド系薬は気道上皮における抗菌活性物質デフェンシンの分泌促進作用も有します。

(3)-4. サイトカインストームが肺炎重篤化（図5参照）

年齢のみならず、宿主の免疫応答にかかわる基礎疾患（高血圧、糖尿病、慢性疾患）がサイトカインストームに大きく影響しています。

新型コロナウイルス同様、肺炎が手に負えなくなるのは異常な免疫応答が挙げられます。

2. 線毛運動の停止および線毛の喪失によるオープンゲート

図6のとおり、正常細胞（A）が線毛運動の停止および線毛の喪失により、2次感染病原体の侵入を簡単にしてしまいます。これを一般論としては病原体の【病原性】として捉えていません。しかし、

農場にいる豚の病気の発生には大きく関わる要因なので、【病原性】として取り扱うべきだと思います。

3. 高病原性株は存在する

出典：Villarreal I, et al. Vaccine (2009)
 “Infection with a low virulent Mycoplasma hyopneumoniae isolate does not protect piglets against subsequent infection with a highly virulent M. hyopneumoniae isolate”

血清型は一つだけとされ、明確な病原

性を示すゲノム領域を特定するには至っていません。

低病原性株の感染後4週目に、高病原性株で攻撃すると、防御できない結果より、1頭の豚が複数のMhyoに感染することが判っています。また、感染してもその免疫で他の株の感染を防御できない場合もあることも判っています。

つまり病原性とその感染防御の免疫は、単純ではないと言えます。

まとめ

複雑なお話になりましたが、ここが重要な点です。

Mhyo 感染対策を考えると、「抗生物質を投与すれば良い」だけでなく、宿主側の状態・免疫応答も考慮する必要があります。屠場出荷までにはほぼ100% Mhyo 感染しているのが実態です。では、その豚すべてが肺炎症状を示す訳ではありません。複数の病原体が農場に存在し、あくまでPRDC「豚呼吸器病候群」として捉えないといけないようです。Mhyoのみならず、当該農場の『他の病原体の感染』も合わせて病気を考え、オープンゲートで2次感染病原体の感染を容易にするMhyoをもっと重要視する必要がありますのだと思います。

皆様のご参考になれば幸いです。

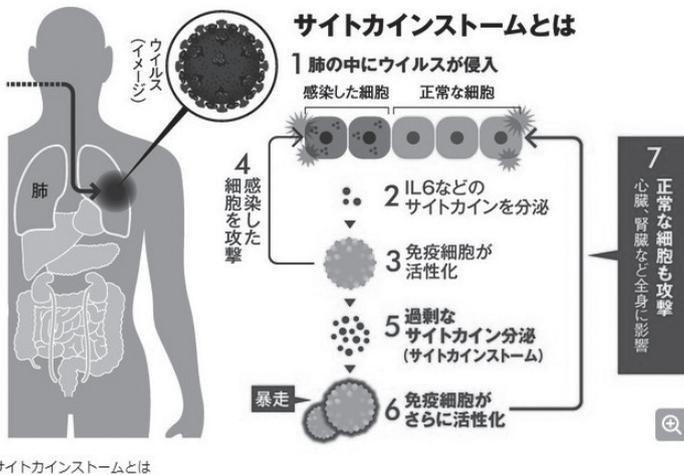


図5 サイトカインストームとは

出典：朝日新聞デジタル、2020年5月22日、瀬川茂子
<https://www.asahi.com/articles/ASN5Q4GJ2N5FPLBJ001.html>

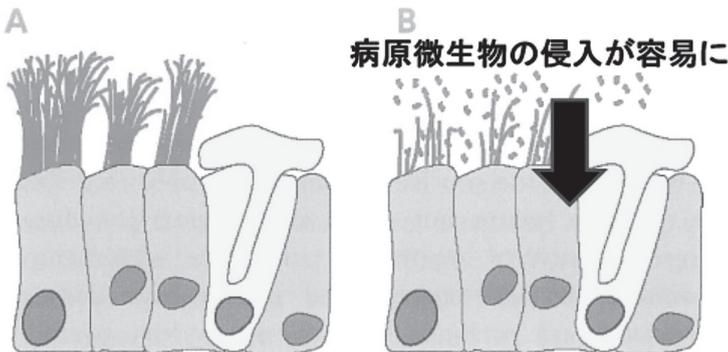


図6 Mhyo 感染後の気管、気管支、細気管支の微絨毛の喪失 (A) 生理学的状態 (B) 感染後の状態

出典：図3.2 Mhyo 感染後の気管、気管支、細気管支の微絨毛の喪失 (A) 生理学的状態 (B) 感染後の状態
 Loss of microvilli of the trachea, bronchus and bronchiole after infection with M. hyopneumoniae. (A) Physiological state. (B) State after infection. The non-ciliated mucus-producing goblet cells are displayed in green. (Source: P. Kuhnert and J. Jores,” Mycoplasmas in Swine” (2020) p86