

連載 Mhyo 概論

第4話

“Mhyoの疫学は良くわかっていない？ 出荷までに感染してしまうMhyoを理解しましょう！”

(株)エコアニマルヘルスジャパン
石垣 克至

はじめに

さて、4回目として「Mhyoの疫学」について書きます。

「疫学 (Epidemiology) とは病気の集団発生に関する学問」です。個人ではなく、集団を対象として病気の発生原因や流行状態、治療・予防などを研究する学問です。また、疾患への危険要因および最適な治療方針決定への実証的な根拠に基づく医療 (EBM: evidence-based medicine) として評価されています。疫学の始まりはジョン・スノウ医師のコレラ研究にあります。コレラの英国侵入当時 (1831年)、【空気感染】すると考えられ、恐れられていました。しかし、スノウ医師は、同じ流行地域でも患者が出る家は飛び飛びである知見を得て【空気感染】説に疑問を持ち、「汚染された水を飲むとコレラになる」という【経口感染】仮説を立て、疫学的調査と防疫活動を行いました。

分析的手法として概念的な単位を、集団における病気を持つ個体数の測定によ

り、集団全体としての【流行状態】を頻度 (有病割合や発生率など) として数量化します。

人類の社会生活において、疫学は初期に活用することで、感染症流行の制御に大きな成果を挙げてきました。

また、疫学は集団生活を営む動物、家畜に流行する病気に適用され、獣医学の分野において多用されるものです。ただし、集団として捉えることが困難な野生動物に疫学は適用し難いと言われていま

1. 発生原因 = Mhyo の感染

病原体

Mycoplasma hyopneumoniae

2分裂増殖に数時間 (Meynsら, 2004)。

増殖がゆるやかで、発症まで時間がかかり、わかりにくい (Meynsら, 2007)。

UVライトにとっても弱く、乾燥にも弱い (Jorsalら, 1988)。

2~7℃の低温で、31日間生残可能 (Goodwin, 1985)。

感染経路

飛沫感染: 分泌物や粘液と一緒になった飛沫や飛核となって飛散するため、近い距離 (2m以内) で感染。空気感染と厳密な区別はできない。

粒子サイズと距離の情報は多くない。感染農場から150m離れた空気サンプルからPCRで確認 (Cardonら, 2003)。

急性呼吸器病症状が認められる農場の80%で、少なくとも空気サンプルの一つからMhyoが検出 (Starkら, 1998)。

空気伝搬が容易であれば、どこの農場もMhyo感染することになると考えら

れるが、米国の養豚密集エリアでの水平感染は、8%以下 (Yeske, 2017)。

本結果は、農場のロケーションは、発症につながる変動要因の一つでしかなく、他要因対応が重要であることを支持！

他の農場だけでなく、屠場が近くにあることが、Mhyo 感染につながる要因があると考えられる、密集エリアの一貫農場で必ずしも感染が高まる訳ではないと示唆 (Yeske ら, 2017)。

接触感染：鼻やのどからの分泌物に触れることで感染。1番の原因は、豚の鼻どうしの接触感染がその行動様式から理解できる。

潜伏期間

感染必要最少菌数は、実験感染で10の4乗個(CCU)/mLというデータあり。それほど多くの菌量が必要というわけではないようだ。

発症までの潜伏期間は2～3週間。実験感染では、喉頭スワブPCRで、攻撃後5日目で検出(Piertersら, 2017)。感染15日後に症状が始まる (Poss, 1999)。

症状がなくても、菌は排泄されるので、他の豚の感染源となる。

農場現場ではこれより時間がかかる。

感染ダイナミクス

すべての日齢の豚に感受性。いつでも感染があることが重要。

罹患率（1時点ではなく、一定期間にどれだけの有病かを示す指標であり、発生率の一種）は高く、しかし、死亡率は低率。

ハッキリした症状を示さず、長い時間をかけて感染から約2カ月かけて回

復 (Pietters ら, 2009) (Sorensen ら, 1997)。

実験感染豚では、感染が7カ月以上持続した。中等度の病原性のNo.232株の攻撃後214日までPCR陽性、240日サンプルで陰性。(Minion ら, 2004)

「持続感染」＝「排菌」による長期感染の可能性がMhyoの最大の特徴！

イノシシ

媒介昆虫や媒介生物の存在は考えられていない。豚とイノシシの肺サンプルが多遺伝子座シーケンスタイプリング(MLST)によってテストされ、イノシシ遺伝子型は一般的に豚由来と異なるが、発生農場豚分離株は、発生後、地理的にリンクされたイノシシの肺にも見られたが、発生前では認められていない。農場での再発した原因株は同一株によるものであり、イノシシからの再導入ではなく、バイオセキュリティの失敗を示唆していた。別ケースでは、六つの異なる農場での発生は、イノシシでは決して認められていなかった同一株によるもので、動物の輸送による農場間の広がりを確認した。以上より、イノシシ由来株とブタ由来株の同一系統の存在を示しているものの、イノシシは、送信者というよりも受信者としての役割かもしれない。

イノシシは主役ではなさそうだ。

出典：Molecular epidemiology of *Mycoplasma hyopneumoniae* from outbreaks of enzootic pneumonia in domestic pig and the role of wild boar

Peter Kuhnert, et al. *Vet Microbiol.* 2014; 174(1-2):261-6

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25236987/>

2. 流行状態=どの農場でも？

Mhyo 罹患率の推移

図1は、複数の3サイト・システム農場で認められるPCRによる鼻腔スワブからのMho陽性割合を示したものです。離乳後の週齢とともに減少し、その後肥育豚で急激に増加しました。

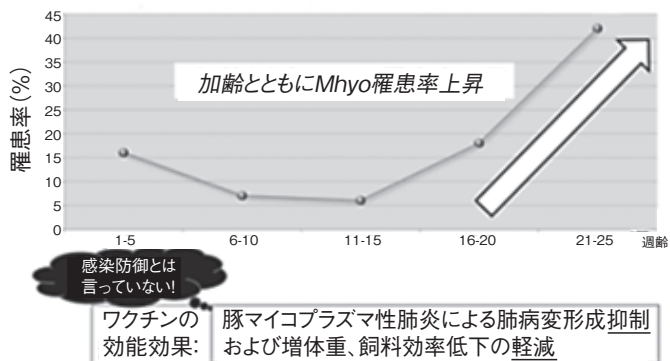


図1 鼻腔スワブからのMhyo陽性豚の割合(3サイト農場)
出典: Silbia M, et al. Can J Vet Res (2004), "Dynamics of Mycoplasma hyopneumoniae infection in 12 farms with different production systems2" に加筆 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1142124/>

浸潤率

感染を示す抗体の保有率は、6カ月齢以上の豚で63.9%、未経産豚で59.5%陽性(Okada, 2000)。

有病率(ある一時点において、病気を有している割合)としては、一般的に70%以上(Pieters and Maes, 2019)。

ワクチンや抗生物質の使用による病原体の有無のデータはない。スイスの国家レベルの清浄化プログラム後に、野生イノシシで陽性例が発見された。

(Kuhnert and Overesh, 2014) (Kuhnertら, 2011)

流行時期

1年を通じて見られ、冬場にやや増加する傾向があるようです。

再生産指数

再生産指数は、0.56～1.47(Villarrealら, 2011)(Roosら, 2016)。ヒトインフルエンザは10と比べ、さほど強いわ

けではない。

単独感染では、急性というよりも、慢性的にじわりじわり農場内感染は拡がる。

複数株の感染

1農場に1株だけの野外流行だけでなく、複数の株が流行していることが確認されている。また、同一農場でも豚群によって流行している株の多様性に違いがあった(Vranckx, 2011)。

再感染

【同一株への免疫】

同じ株の再攻撃で16週の間を空けた感染は起こらず、抗体応答は確認(Kobischら, 2011)。

【別の株の再感染】

一方、最初に低病原性株を感染し、4週後に高病原性株で攻撃では、免疫防御ができず、再感染が確認。

免疫防御が、必ずしも「完全」ではないことも、大きな特徴！

肺病変

屠場で肺病変は観察できるが、生産段階での感染とその時点での肺病変形成の関係を知るの難しい (Noyes ら、1990)。

約 20% の未経産導入豚が第 1 産まで陰性で、感染農場に導入される (Takeuri ら、2017)。

感染臓器

【呼吸器だけの病原体】とされてきたが、実験感染で肝臓・脾臓・腎臓などの内臓器官から菌体が分離 (Le Carrou ら、2006) (Marois ら、2007) (Marchioro ら、2013)。

菌体でなく、PCR テストで同様の器官から検出確認 (Woolley ら、2012)。屠殺後加工処理場が出た液体 (Vilata ら、2017) や精液 (Milovanovic ら、2017) からの分離報告もある。

呼吸器器官以外からの検出報告はある、その臓器への変化報告はない。

3. 治療・予防

世界中でワクチンが投与されているが、感染防御できるワクチンはまだありません。

マクロライド系抗生物質を中心とした投薬も行われています。

また、Mhyo のコントロールや清浄化には、ワクチン、抗生物質などの投与のみならず、デポピュレーション、農場閉鎖、そしてバイオセキュリティの組合せプログラムがあり、成功事例があります。

これらについては、別の機会でご紹介します。

分子学的疫学

これまで血清型では分類できなかったものが、菌体表面のアドヘシン (付着因子) の遺伝子座位の違い “VNTR” (Variable Number of Tandem) を調べることで分類できるようになりました。この “反復配列多型分析法” で結核菌でもこれまで難しかった解析が進み、その株を特徴付けることで、感染経路を推定する疫学に応用できるようになりました。

これにより、VNTR による Mhyo 病原性分類も今後可能になっていくのかもしれない。

Mhyo が発症メカニズムのどのような役割をしているのか、単独感染・複合感染を含め、新たな知見に期待したいです。しかし、感染して発症して、養豚産業に悪影響を与える Mhyo 疫学の本質が大きく変わるわけではありません。

まずは今できるバイオセキュリティ強化が優先事項ではないでしょうか？

4. 危険要因 = Mhyo の対策

母子感染については、子豚への感染源として重要である。胎盤感染は確認されていないので、感染母豚の排泄した菌が子豚へ感染するものと考えられる (Calsmiglia ら、2000) (Villarreal ら、2010)。

産歴と母豚の罹患率との関係では、3 産以下の母豚で、それより産歴が進んだ古い母豚より高いことが報告されている (Calsamiglia ら、2000)。

加えて、産歴と生まれた子豚の罹患率を調べると、産歴が若い母豚から生まれた子豚の方が罹患率は高かった (Sibila ら、2007)。

もちろん、生産システムの影響もあり、一貫生産農場の方が罹患率は高い (Pietersら, 2016)。

農場によって異なるものの、世界的に母豚の更新は40～60%であり、Mhyo陽性の未経産豚の導入が、Mhyo陰性豚の感染源として大きなリスクと考えられます。

そこで、陽性か陰性か確認する【診断】が重要となります。しかし、空気伝搬が簡単に成立してしまうので、今現在Mhyo陰性であっても、その翌日に感染している可能もあり、その診断タイミングと評価するタイミングが重要になってきます。

また、産歴、Mhyo陽性母豚の割合、里子授乳、長期の授乳期間なども、母豚からの感染を考えた場合、リスク要因となります。

スペインのデータでは気温が低いほど、Mhyo抗体陽性の傾向を示した (Segalesら, 2012)。

ベルギーとオランダのデータでは離乳豚のMhyo陽性率が、夏の後半から秋に高くなる傾向を示した (Vangroenwegheら, 2015)。

空気の質についての報告は少ないが、呼吸器に悪影響のある、アンモニア濃度、湿度、粉塵が感染をより容易にすること

も簡単に推測できるでしょう。

Mhyoは豚を宿主とする病原体で、他に感染しないとされています。

PCRテストで、Mhyo感染豚に接触していた養豚従事者の鼻に伝播されることが確認されています。これがヒトから豚にもどることは確認しておりません (Nathuseら, 2013)。

まとめ

以上の疫学情報を元に、遅い感染と、長期の感染期間により、感受性の高い集団へ、絶え間ないMhyo病原体が流入している全体像が見えてきます。

『危険要因』および『最適治療方針』を決定していくことが大切です。

バイオセキュリティがMhyo感染の大きな要因と考えられますが、フィルター使用で農場がどう変わるか有用なデータはありません。基礎的なバイオセキュリティがMhyo感染を防ぐのに十分である報告もあります (Batistaら, 2004)。

皆様のご参考になれば幸いです。