

氏名（本籍）	天野 弘（静岡県）		
学位の種類	博士（獣医学）		
学位記番号	獣医博乙第23号		
学位授与年月日	平成10年3月13日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
学位論文題目	SPF豚におけるヘモフィルス・パラスイス感染症に関する研究		
審査委員	主査	岐阜大学 教授	佐々木 榮 英
	副査	帯広畜産大学 教授	白 幡 敏 一
	副査	岩手大学 教授	内 藤 善 久
	副査	東京農工大学 教授	桐 生 啓 治
	副査	岐阜大学 教授	平 井 克 哉

論文の内容の要旨

Haemophilus parasuis (*H. parasuis*) は、古くから子豚に散発するグレーサー病の原因菌として知られているが、あまり重要視されていなかった。欧米諸国では、1970年代にSPF養豚の普及に伴って、SPF豚の間で死亡率の高い本菌による敗血症型が発生し注目されるようになった。わが国でも、1980年代から本菌によるSPF豚の敗血症型が発生し、SPF養豚の普及に大きな障害となっている。しかし、本症の実態や発症要因などは明らかにされておらず、予防対策も確立されていない。本研究では、野外における発生状況や原因菌の浸潤状況を調査した。次いで実験感染により敗血症の病態発生を解明し、さらに予防対策を確立した。

SPF養豚場における自然発生例においては、若齢豚から成豚の38～46%が発病し、治療を施しても約9%が死亡する大きな被害を与えた。一般飼育養豚場の健康豚について鼻腔から菌分離を行ったところ、13農場全てから高率（60～95%）に*H. parasuis*が分離され、CF抗体が検出された。また、分離菌の16%は病原性が強いといわれているPAGE II型であった。一方、SPF養豚場の3農場では、全く*H. parasuis*は分離されず、抗体保有豚もみられなかった。これらの結果から、本菌は一般養豚場に広く浸潤しており、わが国のように隔離が不完全なSPF養豚場では一般養豚から容易に侵入・感染することが考えられた。

血清型の異なるNo4(血清型1)、SW124(血清型4)および長崎株(血清型5)の3株をSPF豚19頭に鼻腔内接種した結果、長崎株、No4株、SW124株の順で病原性が強かった。死亡までの経過により甚急性、急性、亜急性および不顕性に分類して病変との関連を検討した結果、甚急性例では、肺、肝および腎に微小血栓が多

数認められた。急性および亜急性例では髄膜炎あるいは多発性漿膜炎が認められた。菌体あるいは抗原は、甚急性例では全身の小血管の血栓部に、また、急性および亜急性例では漿膜炎や髄膜炎部のマクロファージ内に観察された。接種後48時間以内に死亡した例でも電子顕微鏡観察で血栓部または食細胞のファゴソーム内に変性あるいは溶菌しており、本菌は感染後短時間内に死滅していた。

甚急性例ではエンドトキシンが病態発生に関与していると考えられたので、8頭のSPF豚の気管内に長崎株を接種して観察した。接種豚は全例が、接種後28～42時間以内に死亡し、血液凝固異常、白血球および血小板の減少、ならびに血糖値の低下がみられ、エンドトキシン濃度が死亡2～6時間前に著しく上昇していた。病理所見では循環不全、微小血栓、軽度な線維索性漿膜炎などがみられた。これらの結果から、甚急性例ではエンドトキシンによりショックならびに播種性血管内凝固症候群(DIC)に陥り、死亡することを初めて明らかにした。

*H. parasuis*を鼻腔内接種したSPF豚と非接種のSPF豚を同居させて観察したところ、弱毒株接種豚との同居豚は不顕性感染であったが、強毒株接種豚との同居豚は発病し死亡した。

*H. parasuis*に対し高い感受性がみられたスルファモノメトキシシン3%とオルメトプリム1%の合剤を80、160および240ppmづつ飼料添加してSPF豚に給与し、感染と発病の有無を確認した結果、160および240ppmの添加では感染は阻止できないが、発症は防止できた。一方、ホルマリン不活化菌液にリン酸アルミニウムを添加した試作死菌ワクチンによる予防試験では、CF抗体が上昇し、本菌の感染を予防できた。

以上の結果から、1)本病はSPF養豚場で発生すると甚大な被害を与えること、2)原因菌は一般養豚場に広く浸潤しており、SPF養豚場への感染源になりうること、3)SPF豚における症状や経過は菌株の毒力や豚の個体などにより差が認められること、4)甚急性経過をとる例では大量の本菌が感染後短時間内に血管内で死滅し、エンドトキシンを放出してショックやDICを引き起こし病態の悪化に関与していること、5)本病の予防には不活化ワクチンが最も有効であることを明らかにした。本研究の成果は、*H. parasuis*感染症の基礎および応用分野に貢献し、わが国のSPF養豚の普及に寄与できると考える。

審 査 結 果 の 要 旨

Haemophilus parasuis (*H. parasuis*) は、古くから子豚に散発するグレーサー病の原因菌として知られているが、あまり重要視されていなかった。欧米諸国では、1970年代にSPF養豚の普及に伴って、SPF豚の間で死亡率の高い本菌による敗血症型が発生し注目されるようになった。わが国でも、1980年代から本菌によるSPF豚の敗血症型が発生し、SPF養豚の普及に大きな障害となっている。しかし、本症の実態や発症要因などは明らかにされておらず、予防対策も確立されていない。本研究では、野外における発生状況や原因菌の浸潤状況を調査した。次いで実験感染に

より敗血症の病態発生を解明し、さらに予防対策を確立した。

SPF養豚場における自然発生例においては、若齢豚から成豚の38～46%が発病し、治療を施しても約9%が死亡する大きな被害を与えた。一般飼育養豚場の健康豚について鼻腔から菌分離を行ったところ、13農場全てから高率(60～95%)に*H. parasuis*が分離され、CF抗体が検出された。また、分離菌の16%は病原性が強いといわれているPAGE II型であった。一方、SPF養豚場の3農場では、全く*H. parasuis*は分離されず、抗体保有豚もみられなかった。これらの結果から、本菌は一般養豚場に広く浸潤しており、わが国のように隔離が不完全なSPF養豚場では一般養豚から容易に侵入・感染することが考えられた。

血清型の異なるNo4(血清型1)、SW124(血清型4)および長崎株(血清型5)の3株をSPF豚19頭に鼻腔内接種した結果、長崎株、No4株、SW124株の順で病原性が強かった。死亡までの経過により甚急性、急性、亜急性および不顕性に分類して病変との関連を検討した結果、甚急性例では、肺、肝および腎に微小血栓が多数認められた。急性および亜急性例では髄膜炎あるいは多発性漿膜炎が認められた。菌体あるいは抗原は、甚急性例では全身の小血管の血栓部に、また、急性および亜急性例では漿膜炎や髄膜炎部のマクロファージ内に観察された。接種後48時間以内に死亡した例でも電子顕微鏡観察で血栓部または食細胞のファゴゾーム内に変性あるいは溶菌しており、本菌は感染後短時間内に死滅していた。

甚急性例ではエンドトキシンが病態発生に関与していると考えられたので、8頭のSPF豚の気管内に長崎株を接種して観察した。接種豚は全例が、接種後28～42時間以内に死亡し、血液凝固異常、白血球および血小板の減少、ならびに血糖値の低下がみられ、エンドトキシン濃度が死亡2～6時間前に著しく上昇していた。病理所見では循環不全、微小血栓、軽度な線維索性漿膜炎などがみられた。これらの結果から、甚急性例ではエンドトキシンによりショックならびに播種性血管内凝固症候群(DIC)に陥り、死亡することを初めて明らかにした。

*H. parasuis*を鼻腔内接種したSPF豚と非接種のSPF豚を同居させて観察したところ、弱毒株接種豚との同居豚は不顕性感染であったが、強毒株接種豚との同居豚は発病し死亡した。

*H. parasuis*に対し高い感受性がみられたスルファモノメトキシシン3%とオルメトプリム1%の合剤を80、160および240ppmずつ飼料添加してSPF豚に給与し、感染と発病の有無を確認した結果、160および240ppmの添加では感染は阻止できないが、発症は防止できた。一方、ホルマリン不活化菌液にリン酸アルミニウムを添加した試作死菌ワクチンによる予防試験では、CF抗体が上昇し、本菌の感染を予防できた。

以上の結果から、1)本病はSPF養豚場で発生すると甚大な被害を与えること、2)原因菌は一般養豚場に広く浸潤しており、SPF養豚場への感染源になりうること、3)SPF豚における症状や経過は菌株の毒力や豚の個体などにより差が認められること、4)甚急性経過をとる例では大量の本菌が感染後短時間内に血管内で死滅し、エンドトキシンを放出してショックやDICを引き起こし病態の悪化に関与していること、5)本病の予防には不活化ワクチンが最も有効であることを明らかにした。本研究の成果は、*H. parasuis*感染症の基礎および応用分野に貢献し、わが国のSPF養豚の普及に寄与できると考える。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値あるものと認めた。