

# 連載 Mhyo 概論

## 第6話 “MhyoとPRDCの関係を 考えてみましょう！”

(株)エコアニマルヘルスジャパン  
石垣 克至

### 1. はじめに

さて、6回目として「MhyoとPRDC（他の病原体）との相互作用および経済的影響」について勉強していきます。

#### 1-1. PRDC

「豚呼吸器病症候群（PRDC）」という用語は、現在、複数の病因の混合呼吸器感染症を説明するために使用されており、M.hypopneumoniae（Mhyo）がその高率な分離率より、主要な病原体の一つであると考えられています。

初期の報告では、MhyoとPRRSVがPRDCの最も重要な原因であることが示されていましたが（Thacker et al, 1999）、豚インフルエンザAウイルス（SIV）、他の呼吸器病原体であるサーコウイルス2（PCV-2）、Actinobacillus pleuropneumoniae（APP）およびPasteurella multocida等もPRDCの症状発現に大きく関与しています（Opriessnig et al, 2011）。実際、各豚群では異なる病原体と非感染性の危険因子

の独自の組み合わせを持っている傾向があります。

いくつかの病原体の組み合わせは、組織レベルで、相加的または相乗効果を引き起こす可能性があります。しかし、文献には、臨床的兆候や病変が増強されるような相互作用やメカニズムに関する確かなデータがまだまだ不足しています。

このような知識は、特にMhyoとウイルス、細菌、寄生虫との相互作用を理解し、適切なPRDC制御および予防戦略を設計する上で重要です。

#### 1-2. 生産成績に及ぼす影響(表1)

大規模な生産システムからのMhyo、PRRSおよびSIVの症例に関する米国診断レポート（2007～2011）は、対応する感染データと照合されました。PCR陽性のPRRS症例は、PRRSワクチン接種状況に関係なく含まれ、またすべての豚にMhyoワクチン接種が行われました。システムベースラインは、平均生産数を使用して確立され、豚1頭当たりのコストは、離乳から仕上げまでの予算モデル（アイオワ州立大学、ホルトキャンプ博士）を使用して決定されました。

結果を表1に示します。混合感染のMCTとADGは、単独感染と比較したT検定はすべて有意でした（ $P < 0.10$ ）。経済的損失は、病原体が組み合わされた時により大きな損失として発生しました。単純なMhyo（0.63ドル）とPRRS（5.57ドル）の損失額の足し算（6.20ドル）がこの組み合わせで実際のコストは1.5倍以上（9.69ドル）でした。いかに混合感染することで、“相加的”ではなく“相乗的”にその被害が増悪しているのかが判りました。

その結果、関係する生産システムと米

国養豚業界全体が、豚の流れ、ワクチン接種プロトコル、およびコンロール／清浄化戦略を再評価することができました。複合病原体のリスクを排除することに焦点を当てられています。既に Mhyo

が広く浸潤していることを学びました。PRRS や SIV の単独被害であると認識している農場被害の背景に実は Mhyo が足を引っ張っている可能性があることを否定できません。PRDC という名称の通り、昔のような典型的な、特徴的な肝変化したモザイク様の肺病変をほとんど見なくなりました。現在目にする病変は、複数の病原体が関与している可能性から、Mhyo の対策の見なおしの必要性を改めて感じます。

### 1-3. 肺疾患関与細菌との相互作用

多くの細菌種が肺病変（肺炎、胸膜炎、膿瘍）から検出され、Mhyo と相互作用する可能性があります。これら病原体は、それ自体で肺組織に損傷を与えることができるか、または実質的な病変を誘発するためには他の共感染病原体を必要とするかどうかに応じて、「一次病原体」または「二次病原体」として作用します。Mhyo と APP は、二つの主要な細菌性一次病原体と見なされていました (Fraile et al., 2010)。この Mhyo と APP の重複感染は免疫応答の調節にも関与します。Mhyo は、特に APP が二次感染した豚において、貪食反応に影響を与える可能性があります (Ciprian et al., 1994)。

表 1 養豚生産における SIV, PRRS, Mhyo の経済的被害インパクト

感染している病原体	MCT の標準値との差	ADG の標準値との差	1 頭当たりの損失額
Mhyo	2.15%	0.04	\$0.63
PRRS	1.68%	-0.11	\$5.57
SIV	1.87%	-0.04	\$3.23
PRRS + M hyo	5.43% **M**P	-0.04*M*P	\$9.69
PRRS + SIV	4.34% **S**P	-0.16**S	\$10.41
SIV + M hyo	3.46% **S**P	-0.18**S	\$10.12

\*\*M,P,S = combinations vs. M/P/S; P < 0.05

\*M,P,S = combinations vs. M/P/S; P < 0.1

M : Mhyo, P : PRRS, S : SIV (豚インフルエンザウイルス)

出典 : Cara Dykhuis Haden, et al., AASV (2012)

<https://www.aasv.org/library/swineinfo/item.php?AASV/2012/075.pdf>

MCT : 死亡豚、淘汰豚、最下位の豚のパーセンテージ (percent mortality, culls and tailenders)

しかし、B.bronchiseptica と Mhyo の感染農場での、その組み合わせの頻度と、気道への影響はよく知られていません。両方の病原体を含む野外有病率研究は、膨大な時間と労力が必要で、なかなか報告例がありません。また、実験感染をするにしても同様に、「ヒト・もの・金」が必要で、ハッキリした研究結果はなかなか入手できません。

P.multocida の PCR 陽性結果と Mhyo の DNA 検出との間に有意な関連が見られました (Fablet et al., 2012, Palzer et al., 2008)。実験的研究より、Mhyo がフコシル複合糖質の in situ 組成を変化させ、P.multocida タイプ A の気管支および細気管支上皮細胞への付着を増強することを示しました (Park et al., 2016)。しかし、Mhyo と P.multocida の同時感染またはその後の感染の病因メカニズムが明確に解明されている訳ではありません。

### 1-4. 他のマイコ種との相互作用

他の二つのマイコプラズマ種 (M. hyorhinis および M. flocculare) が Mhyo 感染の肺で検出されます (Fourour et al., 2018)。肺炎における M. hyorhinis の関与については、単独感染で肺病変を形成するという報告も聞きますが、議論の余地があります。

表2 Mhyo と他の細菌の相互作用のまとめ

細菌	臨床症状		肺病変	
	相乗効果	相加効果	相乗効果	相加効果
Actinobacillus pleuropneumoniae		Yagihashi et al. 1984 Marois et al. 1989 Marois et al. 2009		Yagihashi et al. 1984 Marois et al. 1989 Marois et al. 2009
Bordetella bronchiseptica	文書化されていない	文書化されていない	文書化されていない	文書化されていない
Pasteurella multocida		Ciprian et al. 1988 Amass et al. 1994 Andreasen et al. 2000 Stipkovits et al. 2001 Eamens et al. 2012 Tocqueville et al. 2017		Ciprian et al. 1988 Amass et al. 1994. Andreasen et al. 2000 Stipkovits et al. 2001 Eamens et al. 2012 Tocqueville et al. 2017
Mycoplasma hyorhinis		Fourour et al. 2019		
Mycoplasma flocculare		Fourour et al. 2019		
その他の細菌	文書化されていない	文書化されていない	文書化されていない	文書化されていない

出典：Mycoplasmas in Swine (Textbook by Acco) (2020)、P126 “Table 7.1. Overview of the main results of the effect of M. hyopneumoniae interactions with bacteria.”

M.flocculare はほとんど研究の対象ではなく、限られた情報しか入手できません。健康な肺または肺炎に見られることがあります。病原性は直接関連していないというのが、現在の見解です。しかし、Mycoplasma の特殊性から、研究が進めばその位置付けも変わる可能性があります。肺炎の程度に有意差がない場合、この実験的試験は、Mhyo と M.flocculare または M.hyorhinis の関連が、豚の炎症状態の増加を誘発することにより、豚の健康の全体的な悪化に寄与する可能性があることを示唆しました。(Fourour et al., 2019)。

豚レンサ球菌が肺炎を誘発するメカニズムは不明です。

Mhyo と細菌との相互作用の影響に関して現在までの研究報告を表2にまとめました。このように Mhyo による相加的病態の悪化が確認されています。

## 1-5. PRRSV との関係

Mhyo と豚気道内の PRRSV との相互作用は複雑です。実験条件下では、両方の病原体が存在する場合、感染の順序によって、非常に異なる結果をもたらす可能性があります。Mhyo 感染とそ

れに続く3週間後の PRRSV 感染は、肺炎に対して増強効果を示しました(表3、試験区 A; Thacker et al., 1999)。一方、PRRSV 感染に続いて10日後に Mhyo を接種しても、肺炎の重症度に影響はありませんでした(表3. 試験区 B; Thacker et al., 1999)。3週齢または6週齢での Mhyo と PRRSV の同時感染に関する研究でも、相乗効果は得られませんでした(表3. 試験区 C および試験区 D; Van Alstine et al., 1996; Thacker et al., 1999 ; Bourry et al., 2015)。

実際、Mhyo と PRRSV に二重感染した豚は、各病原体に特徴的な臨床徴候の組み合わせを示しましたが、病原性の有意な悪化は見られませんでした。両方の病原体が相互作用する可能性のあるメカニズムは、まだ明確かつ深くは解明されていません。Mhyo 感染後の肺実質におけるマクロファージおよびリンパ球の動員は、PRRSV 感染に感受性のある細胞の数を増やし、ウイルス性肺炎を増強および延長する可能性があります(Opriessnig et al., 2011)。

さらに、両方の病原体によって誘発される炎症反応は、肺の免疫反応をさらに弱め、PRRSV クリアラン

スが減少する可能性があります (Thanawongnuwech et al., 2001; Thanawongnuwech et al., 2004)。したがって、Mhyo は、炎症誘発性サイトカインとマクロファージの動員を誘導することにより、炎症性調節において最初の役割を果たすものの、それが PRRSV 感染のターゲットになるマクロファージを増やすことで、より感受性を高めることになり、“増悪”するものと考えられます。

この相互作用を理解することは、ワクチネーションのタイミングにとって極めて重要です。Mhyo の早い日齢での感染は PRRSV 誘発性肺病変の重症度を高める可能性があるため (Thacker et al., 1999)、Mhyo に対するワクチン接種はこれらの兆候を大幅に軽減することが期待されます。Mhyo ワクチンは、Mhyo が PRRSV 感染増強に及ぼす影響を中和することができた効果が示された報告もあります (Thacker et al., 2000; Park et al., 2014)。また、豚が Mhyo と PRRSV に同時感染している場合、Mhyo ワクチン接種が特に重要であることも示唆しています (Chae, 2016)。

抗生物質を含む Mhyo ワクチンプログラムを設計する際に考慮すべき【三つの重要なこと】があります。

- 1) まず、Mhyo による初期感染は、PRRSV 誘発性肺炎の重症度を増加させる。
- 2) 第二に、Mhyo のみのワクチン接種は、PRRSV 誘発性肺炎の重症度を軽減するようです。
- 3) その結果、Mhyo ワクチン接種を PRRSV 感染前に実施する事を最優先する必要があります。

表 3 Mycoplasma hyopneumoniae と PRRSV との相互作用

試験区	感染			相互作用
	3週齢	4週齢	5週齢	
A	Mhyo		PRRSV	相乗効果あり
B		PRRSV	Mhyo	相乗作用なし
C	Mhyo+PRRSV			相乗作用なし
D			Mhyo+PRRSV	相乗作用なし

出典：Mycoplasmas in Swine (Textbook by Acco) (2020)、P138 “T Figure 7.1. Interaction of Mycoplasma hyopneumoniae with porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV).” (データ元：Van Alstine et al., 1996; Thacker et al., 1999)  
 (A) PRRSV 感染前の Mhyo 感染は、PRRSV 誘発性肺炎を増強します。  
 (B) PRRSV 感染に続く Mhyo 感染の場合、  
 (C) 3 週齢での同時感染の場合、  
 (D) 6 週齢での同時感染の場合では、PRRSV 誘発性肺炎に対する増強効果は観察されません。

## 1-6. PCV-2 との相互作用

PCV-2 は一般に、感染豚のリンパ球の枯渇と免疫抑制に関連しており (Segales et al., 2004)、したがって他の病原体と関連していることがよくあります。PCV-2 感染陽性豚は、PCV-2 陰性豚と比較して Mhyo にも感染する可能性が 3.77 倍高く (Dorr et al., 2007)、PCV-2 発生における Mhyo の重要な役割を示唆しています。

4 週齢で Mhyo を実験感染させ、2 週間後に PCV-2 に感染させたところ、2 種の病原体に感染した豚は、成長率の低下と中等度の呼吸器症状を悪化させました (Opriessnig et al., 2004)。Mhyo は、PCV-2 に関連する肺およびリンパ性病変の重症度を悪化させ、PCV-2 抗原量を増加させ、その存在を長期化し、豚における PCVD の発生率を増加させました (Opriessnig et al., 2004)。

別の病原体と組み合わせた SIV の検出は非常に一般的です。例えば、米国では、呼吸器系の問題を抱える豚から収集された 2,872 の肺サンプルの分析において、SIV が 19% の症例で別の呼吸器病原体と関連しているのに対し、サンプルの 3.1% のみが SIV に単独感染していることが示されました (Choi et al., 2003)。

表4 Mhyo と他のウイルスの相互作用のまとめ

ウイルス	臨床症状		肺病変	
	相乗効果	相加効果	相乗効果	相加効果
RRSV			Thacker et al. 1999	
PCV-2*	Opriessnig et al. 2004		Opriessnig et al. 2004	Seo et al., 2014
豚インフルエンザV		Thacker et al. 2001 Yazawa et al. 2004 Deblanc et al. 2012		Thacker et al.2001 Yazawa et al.2004 Deblanc et al. 2012 Deblanc et al. 2016
オーエスキー病V				Shibata et al., 1998
豚呼吸器型コロナV				Marois et al. 1989
アデノウイルス				Kasza et al. 1969

出典：Mycoplasmas in Swine (Textbook by Acco) (2020)、P143 “Table 7.2. Overview of the main results of the effect of M. hyopneumoniae interactions with viruses.”

\*: シビラ先生らの発表 (2012) では、従来のブタの PCV-2 と M. hyopneumoniae の同時感染は、相乗効果または相加効果を生み出しませんでした。

Sibila et al. (2012) the simultaneous PCV-2 and M. hyopneumoniae coinfection of conventional pigs did not produce any synergistic or additive effect.

Mhyo 感染を増悪するには、SIV 感染時に既に Mhyo 感染が確立されている必要があることを強調しています。Mhyo 感染は、その後の SIV H1N1 感染の重症度を増加させたが、H1N2 は増加させなかったため、ウイルスのサブタイプも PRDC 発生の重要な要因であるようです (Deblanc et al., 2012)。

インフルエンザの悪化の根底にあるメカニズムはまだ完全には理解されていませんが、Mhyo によって誘発されるいくつかの影響が、病因の増悪と回復の遅れの原因になると思われます。まず、Mhyo が酸化ストレスを誘発し、その後のインフルエンザ感染の重症度に影響を及ぼし、重複感染が栄養代謝に大きな変化を誘発することが示されました (Deblanc et al., 2013; Le Floch et al., 2014)。

Mhyo+SIV 同時感染した豚は、SIV H1N1 のみに単独感染した豚と比較して、炎症誘発性サイトカイン (IL-6、IL-1 および TNF- $\alpha$ ) の産生が増加し、マクロファージおよび好中球の肺への浸潤が多くなりました。この顕著な炎症状態は、H1N1 感染後の組織損傷と臨床徴候を悪化させ、それらを経時的に延長す

る上で重要な役割を果たします。これらの情報は、Mhyo とその他のウイルス感染により、肺病変拡大に関する【相乗作用】を示していますが (表4)、相互作用のメカニズム自体はまだ不明です。

### 1-7. まとめ

結論として、Mhyo は一次病原体として作用し、一つまたは複数の細菌性および/またはウイルス性病原体との相互作用で、より重篤な症状を引き起こします。転帰および肺病変に対する相互作用の影響は、関与する病原体の菌株、感染量、感染時間、感染経路、および感染の順序等に依存する可能性があります。

ついつい P が問題であるという“結論”の背景に Mhyo ありという可能性は、Mhyo 対策を試してみることで、改善すれば“あり”という現場的な実証確認方法があります。Mhyo はそこにあっても PCR 検出が必ずしもできない厄介な相手です。わからないことより、わかっていることから改善策を考えていきましょう。

皆様のご参考になれば幸いです。