

9. 敗血症を呈した牛大腸菌症

玖珠家畜保健衛生所¹⁾ 大分家畜保健衛生所²⁾

○藤田敦己¹⁾・(病鑑) 滝澤亮¹⁾・久々宮仁三¹⁾・大塚高司¹⁾

病鑑 河上友²⁾・病鑑 吉田史子²⁾・病鑑 人見徹²⁾

【はじめに】

牛大腸菌症は、その病態から下痢原性大腸菌と腸管外病原性大腸菌 (ExPEC) に起因するものに大別される。前者は牛大腸菌症の中で最も代表的であり、後者は敗血症・髄膜炎などの全身症状を伴うものとして定義されているが、ExPEC による敗血症事例の報告はきわめて少ない。今回我々は、2016年4月～8月に敗血症性牛大腸菌症3症例の病性鑑定を実施したので、その概要を報告する(表1)。

はじめに 牛大腸菌症	
下痢原性大腸菌 (DEC)	腸管外病原性大腸菌 (ExPEC)
病態 病原因子 毒素 付着因子	下痢 敗血症・髄膜炎 詳細な報告は少ない
ST、LT、stx F5、F41、F17	
ExPECの関与が疑われる敗血症性牛大腸菌症3症例の病性鑑定を実施	

表1-牛大腸菌症病態区分

【農場及び発生概要】(表2)

症例1: A町、黒毛和種繁殖30頭規模。8ヵ月齢去勢。4月11日夕方より突如起立不能。12日より後弓反張、遊泳運動等の神経症状を呈したため、鑑定殺を実施した。

症例2: B町、黒毛和種繁殖40頭規模。4日齢雄。6月10日に2週間早産にて娩出。12日朝より起立不能を呈し、瀕死状態であったため治療を開始し、13、14日に補液、ステロイド剤、ペニシリンを投与するも、14日午後死亡したため、病性鑑定を実施した。

症例3: A町、黒毛和種繁殖60頭規模。2日齢雄。8月23日に娩出され、生時より右眼球白濁。初乳は摂取済み。25日朝より起立不能を呈し、補液、アンピシリンを投与するも同日死亡したため、病性鑑定を実施した。

【病性鑑定】

病性鑑定については脳、心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓を材料とした。方法は病理組織学的検査として H-E 染色を定法通り実施し、細菌学的検査として 5%羊血液寒天培地及び

農場概要と発生経過		
症例	農場	経過
1	A町、黒毛和種繁殖30頭 8ヵ月齢、去勢	2016.4.11 起立不能 4.12 後弓反張、遊泳運動 鑑定殺
2	B町、黒毛和種繁殖40頭 4日齢、雄	2016.6.10 2週間早産にて娩出 6.12 起立不能 6.13、14 補液、ステロイド剤、 ペニシリン投与 死亡、病性鑑定
3	A町、黒毛和種繁殖60頭 2日齢、雄	2016.8.23 娩出、生時より右眼球白濁 初乳摂取済み 8.25 起立不能 補液、アンピシリン投与 死亡、病性鑑定

表2-農場概要と発生経過

病性鑑定	
材料: 脳、心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓	
方法:	
1.病理組織学的検査: H-E染色	
2.細菌学的検査: ①菌分離	
5%羊血液寒天培地、DHL寒天培地	
②病原因子検索(PCR法)	
毒素: ST、LT、stx、cnf2、cdt III	
定着因子: F5、F17、F41、eae、afa-8	
鉄取込能: iut A	
cnf: 細胞壊死毒素因子	cdt: 細胞膨化致死毒素
afa: 非線毛性付着因子	iut: 鉄取込能遺伝子

表3-病性鑑定

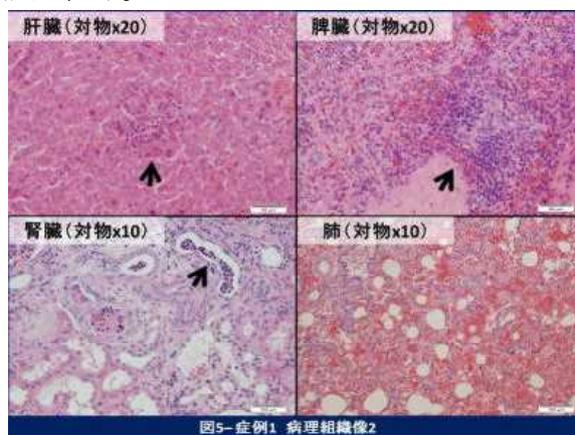
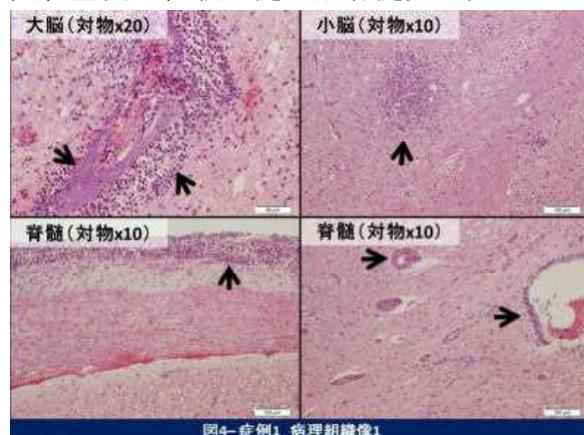
DHL 寒天培地を用いて菌分離を行い、分離株から PCR 法により病原因子の検索を実施した。検索項目は毒素は ST、LT、*stx*、*cnf* 2、*cdt* III について、定着因子は F5、F17、F41、*eae*、*afa*-8 について、鉄取込能は *iut* A についてそれぞれ実施した。特に *cnf* は細胞壊死毒素、*cdt* は細胞膨化致死毒素、*afa* は非線毛性付着因子、*iut* は鉄取込能遺伝子をそれぞれ示す(表 3)。

【成績】

解剖所見：症例 1 では、尾の裂傷を認め、主要臓器に著変は認められず、脳溝の不明瞭化及び脳脊髄液の増量を認めた(図 1)。症例 2 では、胸腔、肺、心外膜及び腹腔に線維素の析出を認めた(図 2)。症例 3 では、右眼球の白濁化、腎臓の脆弱化を認めた(図 3)。



病理組織学的検査：症例 1 では、肝臓の巣状壊死及び微小膿瘍、化膿性脾炎、化膿性腎炎、重度の化膿性髄膜脳脊髄炎が認められた(図 4、5)。



症例 2 では、線維素性心外膜炎、線維素性胸膜炎、線維素性化膿性髄膜脳炎が認められた(図 6)。症例 3 では、諸臓器に血栓、中枢神経系では化膿性髄膜脳炎が認められた(図 7)。

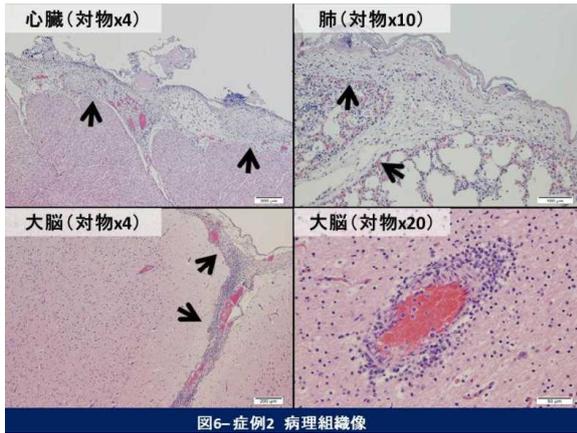


図6-症例2 病理組織像

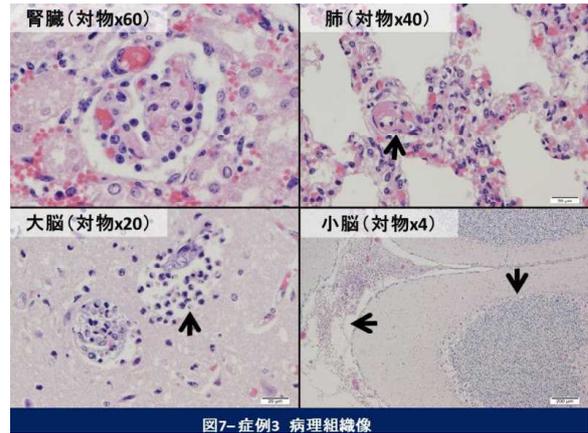


図7-症例3 病理組織像

細菌学的検査：3 症例の脳及び主要臓器から純培養的に大腸菌を分離し、いずれも O 型別不能であった。症例 1 及び 3 の分離株からは *cnf 2*、*cdt III*、*afa-8*、*iut A* を検出した(表 4、5)。症例 2 からは今回調査した病原関連遺伝子は検出されなかった(表 6)。

症例1 細菌学的検査結果

- ①菌分離
脳、主要臓器：大腸菌
O型別：不能
- ②遺伝子検査

	毒素					付着因子				鉄取込能
	ST	LT	<i>stx</i>	<i>cnf 2</i>	<i>cdt III</i>	F5	F17	<i>eae</i>	<i>afa-8</i>	<i>iut A</i>
脳	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+
主要臓器	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+

表4-症例1 細菌学的検査結果

症例3 細菌学的検査結果

- ①菌分離
脳、主要臓器：大腸菌
O型別：不能
- ②遺伝子検査

	毒素					付着因子				鉄取込能
	ST	LT	<i>stx</i>	<i>cnf 2</i>	<i>cdt III</i>	F5	F17	<i>eae</i>	<i>afa-8</i>	<i>iut A</i>
脳	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+
主要臓器	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+

表5-症例3 細菌学検査結果

症例2 細菌学的検査結果

- ①菌分離
脳、主要臓器：大腸菌
O型別：不能
- ②遺伝子検査

	毒素					付着因子				鉄取込能
	ST	LT	<i>stx</i>	<i>cnf 2</i>	<i>cdt III</i>	F5	F17	<i>eae</i>	<i>afa-8</i>	<i>iut A</i>
脳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
主要臓器	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表6-症例2 細菌学的検査結果

【まとめ及び考察】

今回国内において報告がまれな敗血症性牛大腸菌症 3 例の病性鑑定を実施した。ExPEC の症例をまとめた菅原ら(2012)の報告(既報)では、日齢は若齢であり、症状は主に起立不能、眼球白濁、呼吸器症状を呈し、病理組織学的検査では化膿性髄膜炎、カタル性肺炎、

肝臓の多発性巣状壊死、小葉中心性肝細胞壊死、腎臓の DIC などが認められている。また、細菌学的検査においては、脳及び主要臓器から大腸菌が分離され、その O 型別は O15、O119、O55 及び O 型別不能と様々であった。それら分離株から検出された病原因子は *cnf* 2、*cdt* III、F17A、*afa*-8、*iut* A、*fyu* A、*irp* 1、*irp* 2 であった。これらのことから *cnf* 2、*cdt* III を保有する ExPEC の特徴の 1 つは肺病変形成であり、さらに毒素産生能を持ち、F17A もしくは *afa*-8 による付着因子と鉄取込能を保有する大腸菌は ExPEC 感染症に関連すると考察している(表 7)。既報と今回の 3 症例を比較したところ、発症日齢では、症例 1 は 8 か月齢で異なっているが、症例 2 及び 3 は報告と一致した。症状では、いずれも起立不能が主症状であり、加えて症例 3 は眼球の白濁も一致した。病理組織学的検査では症例 1 で肝臓の巣状壊死が一致し、中枢神経系においてはいずれも化膿性髄膜炎が認められ、一致した。分離株の病原因子は症例 1 及び 3 では毒素は一致し、付着因子及び鉄取込能の一部と一致したが、症例 2 では病原関連遺伝子が検出されなかった(表 8)。

菅原らの報告(2012)	
日齢	2~23日齢
症状	起立不能、眼球白濁、呼吸器症状
病理組織学的検査	化膿性髄膜炎、カタル性肺炎、肝臓の多発性巣状壊死、小葉中心性肝細胞壊死、腎臓のDIC
細菌学的検査	脳及び主要臓器から大腸菌を分離 O15、O119、O55、O型別不能 毒素： <i>cnf</i> 2、 <i>cdt</i> III 付着因子：F17A、 <i>afa</i> -8 鉄取込能： <i>iut</i> A、 <i>fyu</i> A、 <i>irp</i> 1、 <i>irp</i> 2

・ *cnf* 2、*cdt* III を保有する ExPEC の特徴の 1 つは、肺病変形成
・ 毒素産生能(*cnf* 2、*cdt* III) を持ち、F17A もしくは *afa*-8 による付着因子と鉄取込能を保有する大腸菌は ExPEC 感染症に関連

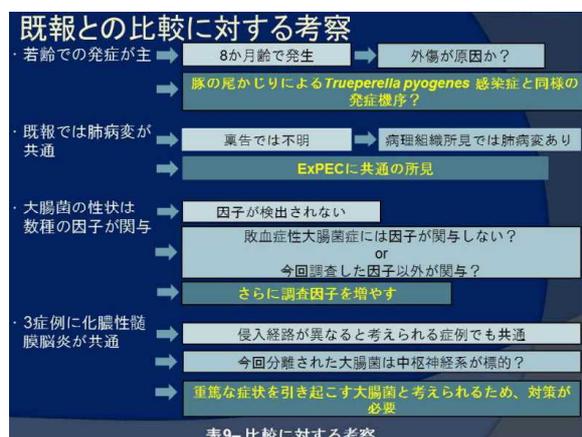
表7-菅原らの報告(2012) 概要

既報との比較

	既報	症例1	症例2	症例3
日齢・月齢	2~23日齢	8か月齢	4日齢	2日齢
症状	眼球白濁 起立不能 呼吸器症状	遊泳運動	起立不能	眼球白濁 起立不能
病理	胸腔 肺 心臓 肝臓 脾臓 腎臓 中枢神経	カタル性気管支肺炎 多発性巣状壊死 小葉中心性肝細胞壊死 DIC 化膿性髄膜炎	線維索性胸膜炎 線維索性心外膜炎 化膿性髄膜炎 化膿性髄膜炎	線維索性胸膜炎 線維索性心外膜炎 化膿性髄膜炎 化膿性髄膜炎
分離株性状	<i>cnf</i> 2、 <i>cdt</i> III <i>afa</i> -8、F17A <i>iut</i> A、 <i>fyu</i> A、 <i>irp</i> 1	<i>cnf</i> 2、 <i>cdt</i> III <i>afa</i> -8 <i>iut</i> A	検出されず	<i>cnf</i> 2、 <i>cdt</i> III <i>afa</i> -8 <i>iut</i> A

表8-既報との比較

既報との比較に対する考察として、1 つ目に既報では若齢の発症であったが、症例 1 は 8 か月齢で発生している。これは外傷が原因と考えられ、他の症例には認められず、豚の尾かじりによる *Trueperella pyogenes* 感染症と同様の発症機序であると考えられる。2 つ目に既報では肺病変が共通とされているが、今回の症例は稟告では不明であった。しかし、病理組織所見では、肺に炎症反応が認められていることから、肺病変は ExPEC に共通の所見であることが示唆された。3 つ目に既報では大腸菌の性状は数種の因子が関与しているとあるが、症例 2 では因子が検出されなかったことから、敗血症性大腸菌症には因子が関与しない可能性あるいは今回調査した因子以外が関与が考えられるため、さらに調査因子を増やしていくべきと考える。4 つ目に 3 症例とも化膿性髄膜炎が共通であり、今回分離された大腸菌は中枢神経系を標的とし、重篤な症状を引き起こす大腸菌であると考えられるため、発生防止対策を講じる必要がある(表 9)。



以上から、発生農場に対し、今回の症例情報をフィードバックするとともに、腸内細菌群である ExPEC は環境中に常在しやすいことを注意喚起することで、踏み込み消毒槽の設置や畜舎消毒等の飼養衛生管理の徹底を指導している。また、発生子牛の母牛では、今後も産子で同様の症例の発生が考えられるため、子宮内感染、産道感染あるいは生後感染であるか等の感染経路の特定が必要である。そのためには、母牛の ExPEC に対する抗体検査、母牛の膿粘液等の抗原検査が有効と考えられる(表 10)。これらの対策を実施しつつ、本症から 1 頭でも多くの子牛を守るため症例を積み重ね、治験を得ることが重要であると考える。

