

学 位 論 文 題 名

豚 *Pneumocystis carinii* 肺炎の臨床

ならびに疫学に関する研究

学位論文内容の要旨

Pneumocystis carinii (Pc) は AIDS の流行以来、免疫不全症に伴う最も重要な日和見感染病原体の一つとして医学分野で知られるようになり、Pc に対する情報の集積が進んできた。その結果、Pc は多種の哺乳類に感染するが、由来動物によりその遺伝子塩基配列や抗原性が異なり、また、異種動物間の交差感染がほとんど成立せず、Pc および Pc 肺炎は各種動物間に相違のあることが明らかにされている。一方、獣医学領域では、Pc が各種動物に感染するにも係わらずあまり注意が払われていないため、その報告は限られている。しかし、北海道北広島市の一養豚場に発生した豚 Pc 肺炎は被害が大きく、その重大性が推察されたので、豚 Pc 肺炎対策に資するため本研究を実施した。

北海道北広島市の一貫経営養豚場 1 戸において、1989 年 12 月から 1991 年 5 月まで約 1 年半にわたり Pc 肺炎が多発し、繁殖豚 1 頭当たりの肉豚生産は 19.9 頭／年（1988 年から 13.5 頭／年（1990 年）と 32 % 減少した。発症は 6 ～ 8 週齢豚に限定し、主な症状は腹式呼吸、呼吸困難、食欲減退で、発症後 3 日程度で死亡した。しかし、発症後の数日を耐過したものは 1 ヶ月程度で回復した。病理学的検査では、36 ～ 43 日齢豚では軽度の間質性肺炎、46 ～ 75 日齢では渗出性増殖性肺炎が観察された。発症直後の豚の肺では、肺胞の滲出物充盈と肺胞中隔の単核細胞浸潤が顕著で、呼吸困難が死因と考えられた。また、病理発生として、低かった免疫活性が日齢とともに高まり、顕著な宿主反応を惹起したと考察された。

臨床的および病理学的検査結果から発症予防が重要と考えられたので、離乳豚にトリメトプリム・スルファドキシシン合剤、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤、スルファモノメトキシシン・オルメトプリム合剤による予防試験を実施したところ、試験開始後 Pc 肺炎の発生がなく、これら化学療法剤の予防効果が顕著であると推測された。

豚 Pc の検出法を改善するため、3 種の市販抗 Pc モノクローナル抗体（ViroStat 社, No.0921、BioGenex 社, 3F6、Dako 社, 3F6）の豚 Pc への応用を検討したところ、ViroStat 社の No.0921 のみ陽性反応を呈した。また、Pc の嚢子のみならず栄養体も陽性を呈するため、グロコット染色で検出される嚢子の 5 ～ 28 倍の Pc が陽性を呈し、検出が容易になった。豚 Pc 肺炎を免疫組織化学的に検討したところ、最も若齢の Pc 感染は 15 日齢

豚に認められ、36 日齢豚では Pc は肺胞上皮上に単層を形成し、39 日齢豚では肺胞内に密な集塊を形成し、最も重度の Pc 感染は 49 日齢豚の滲出性病変部に認められ、気道経由の空気感染と考察された。また、豚繁殖呼吸障害症候群ウイルス（PRRSV）の免疫組織化学検索を実施したところ、PRRSV 抗原が 39 日齢から 75 日齢豚に確認され、Pc 感染の増悪因子としての関与が示唆された。

Pc 肺炎発生要因を究明するため、宿主要因として発生養豚場の血清生化学プロファイルならびに Pc および各種ウイルス抗体プロファイルを調査した。Pc 肺炎発生豚群の血清蛋白分画検査成績は各日齢豚の正常値とほぼ一致し、先天性免疫不全はないと考えられた。Pc 肺炎発生養豚場では、1 週齢豚は Pc に対する高い移行抗体を保有するが、免疫組織学的検索では 15 日齢以上豚における Pc 感染が確認され、移行抗体が Pc 感染防御に有効ではないことが示唆された。さらに、Pc 抗体は 5 週齢まで徐々に低下したが、Pc 肺炎の発症する 6 週齢に顕著に上昇し、11 週齢まで高い抗体価を維持した。Pc 肺炎の発生していない対照養豚場では、5～8 週齢豚では Pc 抗体は検出されないが 1 週齢では移行抗体を、21～25 週齢および成豚はやや低い抗体を保有し、低いレベルの Pc 感染があることを示した。

北海道石狩および上川家畜保健衛生所の 1989 年 4 月から 1996 年 3 月までの豚病性鑑定症例（245 例）について免疫組織化学的に検索し、その他の要因や検査結果と併せて環境要因等の疫学解析を試みた。その結果、病性鑑定豚の 35.5%に Pc 感染がみられたが、Pc 肺炎による呼吸器症状を発症していると診断される症例はなかった。Pc 感染率に地域差や季節性は認められなかったが、感染豚の若齢分布が顕著で 1～3 ヶ月齢を感染のピークとし、6 ヶ月齢以下にはほぼ限定していた。また、その伝播においては飼養環境調査により、離乳豚から哺乳豚への水平感染の重要性が示唆された。Pc 感染と特に関連した疾病または病原体はなかった。

豚 Pc の分類学的位置付けを検討するため、Pc 肺炎多発養豚場の豚より分離した Pc について、ミトコンドリア large subunit リボソーム RNA および cytoplasmic 5S リボソーム RNA の遺伝子を PCR で増幅し、塩基配列を決定し、デンマーク産豚由来 Pc および他種動物由来 Pc と比較したところ、それぞれ一塩基の変異がみられ、豚由来 Pc は豚独自の系統であるがその中にも変異の存在することが明らかになった。

以上の研究結果から、豚 Pc 肺炎は臨床学的に、発症は 6～8 週齢に限られ、死亡率が高いが離乳豚への化学療法剤投与により発症が予防できることが明らかになった。また、病理学的には、滲出性増殖性肺炎を特徴とした。発症には、PRRSV 感染等増悪因子の関与が示唆された。また、豚 Pc は北海道において感染率に地域差や季節性がなく、広くまん延しているが発症は極めてまれで、感染には離乳豚から哺乳豚への伝播が重要と推測された。さらに、豚 Pc は抗原的・遺伝子的に豚独自の系統であるが、豚 Pc 内の変異の存在も明らかになった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 神 谷 正 男

副 査 教 授 藤 永 徹

副 査 教 授 梅 村 孝 司

副 査 実中研・室長 伊 藤 守

学 位 論 文 題 名

豚 *Pneumocystis carinii* 肺炎の臨床

ならびに疫学に関する研究

Pneumocystis carinii(Pc)は、獣医学領域では注意が払われていなかったが、1 養豚場に発生した豚 Pc 肺炎は被害が大きく、重大性が推察されたため、本研究が実施された。

北海道北広島市の一貫経営養豚場 1 戸において、Pc 肺炎が多発し、肉豚出荷頭数は 32%減少した。発症は 6～8 週齢豚に限定し、発症後 3 日程度で死亡したが、発症後の数日を耐過したものは 1 ヶ月程度で回復した。病理学的検査では、肺胞の滲出物充満と肺胞中隔の単核細胞浸潤が顕著で、呼吸困難が死因と考えられた。離乳豚に化学療法剤による予防試験を実施したところ、Pc 肺炎の発生が終息し予防効果が顕著であった。

豚 Pc のモノクローナル抗体による免疫組織化学検索を試みた。Pc の嚢子および栄養体が陽性を呈するため、検出感度が向上した。最も若齢の Pc 感染は 15 日齢豚に認められたが、生後の気道經由感染と考察された。豚繁殖呼吸障害症候群ウイルスの免疫組織化学検索では、Pc 感染の増悪因子としての関与が示唆された。Pc 肺炎発生の宿主要因を究明するため、血清生化学ならびに Pc および各種ウイルス抗体プロファイルを調査した。Pc 肺炎発生養豚場には先天性免疫不全はないと考えられた。1 週齢豚は Pc に対する高い移行抗体を保有するが、Pc 感染防御に有効ではないことが示唆された。豚病性鑑定症例の免疫組織化学的回顧検査では 35.5%に Pc 感染がみられたが、感染率に地域差や季節性は認められなかった。感染は 1～3 ヶ月齢をピークとし、6 ヶ月齢以下に限定していた。Pc の伝播については、離乳豚から哺乳豚への水平感染の重要性が示唆された。

以上のように本研究は、豚 Pc 肺炎を臨床学的、病理学的に明らかにし、また、豚 Pc 感染の疫学に関する知見を提供するものである。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者近藤博氏が博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。