

学 位 論 文 題 名

Comparative pathological study of  
intestinal spirochetosis in herbivorous animals

（草食動物の腸管スピロヘータ症に関する比較病理学的研究）

学位論文内容の要旨

スピロヘータの一部は人工培養が可能であるが、一般にその分離培養が難しいため、未知のスピロヘータが多く存在すると考えられている。細菌命名上の優先権から、腸管スピロヘータである 3 種の *Serpulina* 属菌を *Brachyspira* と表記すべきであるとの提案が、1997 年になされた。2003 年 12 月現在、正式に *Brachyspira* と表記されるものには *B. aalborgi* (基準種)、*B. alvinipulli*、*B. hyodysenteriae*、*B. innocens* および *B. pilosicoli* の 5 種類がある。その他の菌種も *Brachyspira* と表記する報告も多くあるが暫定的なものである。また、腸管スピロヘータ症は人と豚で報告されており、草食動物の腸管スピロヘータ症の報告はない。

第 I 章では、赤痢を呈した 24 カ月齢雌ホルスタイン種牛について病理学的検索を実施した。その結果、腸上皮細胞の過形成による大腸粘膜肥厚が認められた。免疫組織化学的ならびに超微形態学的に *Brachyspira* 属と考えられるスピロヘータが、盲腸と結腸の陰窩のみならず杯細胞、吸収上皮細胞および粘膜固有層に存在することが明らかとなった。また、これらの生体組織中への侵入が病原性に関わり、牛に盲結腸炎並びに赤痢を引き起こすことが示唆された。著者は、本疾病を豚赤痢の原因と病理発生を参考にし、“牛赤痢 bovine dysentery”と呼ぶことを提案した。

第 II 章では、2000 年から 2003 年までに、様々な理由で病性鑑定に供された 27 頭の牛について、腸管スピロヘータ感染の有無を免疫組織化学的手法で調べた。42.1% (8/19) の農場、37.0% (10/27) の牛に *Brachyspira* 抗原をもつスピロヘータが確認された。ウイルスあるいは細菌の重複感染が 80.0% (8/10) の牛に認められ、ヨーネ病が 50.0% (5/10) であった。病理組織学的に、スピロヘータによる病変は、盲腸と結腸における粘膜上皮細胞の変性と好中球の浸潤であった。牛ウイルス性下痢粘膜病に罹患していた牛の腸潰瘍病変部に、多数のスピロヘータが確認された。これらの結果より、腸管病原性微生物による糜爛・潰瘍性病変は、腸管スピロヘータの侵入により増悪することが示唆された。また、腸管スピロヘータ症が牛の間で拡がっていることがわかった。

第Ⅲ章では、牛における Papillomatous digital dermatitis (PDD) と腸管スピロヘータの関連を明らかにするために、屠畜場に搬入された牛について検査し、両疾病に同時に罹患している症例をみつけた。免疫組織学的ならびに超微形態学的検索結果より、PDD と大腸炎の病巣に認められたスピロヘータは非常に類似していた。さらに、同一個体において PDD と大腸炎が確認されたことから、これら 2 つの疾病は病因学的に関連があると考えられた。また、PDD 罹患牛群において、糞便がスピロヘータ伝播の主要な経路であることが示唆された。PDD の再発が治療後 7～12 週の短期間で 44.2～48% と高率におこることを考慮すると、PDD 罹患牛は蹄の治療とは関係なく糞便がスピロヘータの感染源になること、および罹患牛はキャリアーとなる可能性が示唆された。

第Ⅳ章では、上記の牛症例と同一地域に生息する野生エゾシカにおける腸管スピロヘータの体内分布を調査し、7 頭中 6 頭の盲腸と結腸の粘膜に牛のものと非常に類似するスピロヘータを確認した。さらに、感染部位に一致して大腸炎がみられた。以上の結果から、*Brachyspira* に属すると考えられる腸管スピロヘータが牛の赤痢と野生エゾシカの大腸炎に深く関わっていることがわかった。また、この腸管スピロヘータ症がすでに野生エゾシカの間で拡がっていること、および、このスピロヘータが牛とエゾシカから他の反芻動物に伝播する可能性のあることが示唆された。

第Ⅴ章では、7 カ月間にわたる持続的な下痢と発育遅延がみられた仔馬の病理学的検査を実施したところ、*Brachyspira* 抗原を有し、かつ形態学的に 3 種類のスピロヘータが、盲腸と結腸の粘膜表面の粘液と陰窩に多数認められた。さらに、変性上皮細胞の細胞質内ならびに細胞間と粘膜固有層、特に血管周囲に、これらのスピロヘータがしばしば認められた。これら侵入性腸管スピロヘータは馬に大腸炎ならびに下痢を起こす病原体のひとつである可能性が示唆された。

第Ⅵ章では、様々な理由で病性鑑定に供された 12 頭のサラブレッド種馬について、腸管スピロヘータ感染の有無を免疫組織化学的手法で調べた。その結果、7 頭 (58.3%) が感染しており、腸管スピロヘータは盲腸に多く認められた。組織学的に、スピロヘータと腸上皮の過形成には明らかな関連が認められた。*Brachyspira* 抗原を有し、かつ形態学的に 3 種類のスピロヘータが変性した上皮細胞間あるいは細胞内に認められた。これらの結果から、*Brachyspira* 抗原をもつ腸管スピロヘータの粘膜への侵入が、盲腸の腸上皮過形成を誘発することが示唆された。

本研究では、牛腸管スピロヘータ症“牛赤痢”の存在をはじめて明らかにした。また、牛腸管スピロヘータの蔓延状況と牛への病原性の一端を明らかにすると共に、PDD と腸管スピロヘータの関連性を示した。つぎに、“牛赤痢”罹患牛と同一地域に生息する野生エゾシカにおける腸管スピロヘータの保有状況および体内分布、馬の腸管スピロヘータ症の病理学的特徴、および馬の腸管スピロヘータが増殖性大腸炎を引き起こすことを明らかにした。以上の成果は、草食動物の腸管スピロヘータ症の診断ならびに治療法の確立に寄与すると考えられた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 梅 村 孝 司

副 査 教 授 昆 泰 寛

副 査 教 授 喜 田 宏

副 査 教 授 吉 川 博 康 (北里大学)

## 学 位 論 文 題 名

### Comparative pathological study of intestinal spirochetosis in herbivorous animals

(草食動物の腸管スピロヘータ症に関する比較病理学的研究)

スピロヘータの一部は人工培養が可能であるが、一般にその分離培養が難しいため不明な点が多く、未知のスピロヘータも多く存在すると考えられている。また、腸管スピロヘータ症は主に人、豚で報告されているが、これまで草食動物の腸管スピロヘータ症の報告はない。

第Ⅰ、ⅡおよびⅢ章では、赤痢を呈した成牛の大腸に、*Brachyspira* 属と考えられる組織侵入性スピロヘータがみられ、腸炎ならびに赤痢に関連することがわかった。そこで、牛おける腸管スピロヘータの体内分布を調査し、27 頭中 10 頭の盲腸、結腸および回腸にスピロヘータを確認した。このスピロヘータが既に日本の牛に拡がっていることがわかった。また、屠場に搬入された牛を検査し、Papillomatous digital dermatitis (PDD)と腸管スピロヘータ症に同時に罹患している症例をみつけたことから、両疾病は病因学的に関連があると考えられた。

第Ⅳ章では、野生エゾシカにおける腸管スピロヘータの体内分布を調査し、7 頭中 6 頭の盲腸と結腸に牛のものと非常に類似するスピロヘータを確認した。これより、類似のスピロヘータが牛と野生エゾシカの大腸炎に関わっていることがわかった。

第Ⅴ、Ⅵ章では、持続的な下痢を呈した仔馬の大腸病変部に、*Brachyspira* 抗原をもつ形態的に 3 種のスピロヘータが多数認められた。これらは馬に大腸炎ならびに下痢を起こす可能性が示唆された。そこで、馬における腸管スピロヘータの体内分布を調査し、12 頭中 7 頭の盲腸、結腸および直腸に、前述のものと類似するスピロヘータを確認した。このスピロヘー

タが腸上皮の過形成を引き起こすことがわかった。

本研究成果は、草食動物の腸管スピロヘータ症の新知見であり、その疾病防除に貢献するものと判断された。よって審査委員一同は、芝原友幸氏が博士（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。