

—最新の家畜疾病情報 (XIII)—

ヨ ー ネ 病

永田礼子[†] (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所
細菌・寄生虫研究領域主任研究員)

1 はじめに

ヨーネ病は鳥型結核菌の1亜種であるヨーネ菌 (*Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*) の経口感染によって惹起される牛、山羊、綿羊等の反芻獣の慢性消化器感染症として古くから知られている。潜伏期間が長いことや診断も困難であるため、世界中にまん延している。本病はわが国では家畜伝染病予防法において、いわゆる「撲滅対象疾病」として診断と淘汰による防疫対策を実施しているため、諸外国に比べるとヨーネ病感染率はきわめて低いレベルに保たれている。しかし、現在でも年間数百頭がヨーネ病として摘発されている。平成25年4月からリアルタイムPCRによる遺伝子検査が法定検査に加わり、平成27年3月の病性鑑定指針改正により培養検査に液体培地の使用が推奨されたことで、より迅速な診断が可能となった。本稿では、ヨーネ病の特性、診断及び防疫対策について解説する。

2 ヨーネ病の特性

ヨーネ病は、おもに哺乳時期の子牛がヨーネ菌に汚染された乳汁や餌、水、牧草等を介して感染する。経口的に摂取されたヨーネ菌は、小腸パイエル板のM細胞を介して体内へ侵入し、マクロファージへ受け渡され、マクロファージが移動した腸管局所及び付属リンパ節に肉芽腫が形成される。この感染初期に、ヨーネ菌に対する細胞性免疫が惹起される。半年から数年にも及ぶ長い潜伏期間を経て、やがて腸管の病巣内で増殖したヨーネ菌はマクロファージに入ったまま糞便中に排菌されはじめ、分娩などのストレスをきっかけに発症する。臨床的には間欠性から持続性的の下痢に変わり、栄養不良による削瘦、乳量低下、空胎期間延長などを起こし、やがて死に至る。しかし、感染しても多くのものは発症せず、無症状に経過するが、無症状の時期においても、糞便中にはヨーネ菌が排菌されることがある。病態が進行した母牛の初乳や常乳にヨーネ菌が含まれることや、垂直感

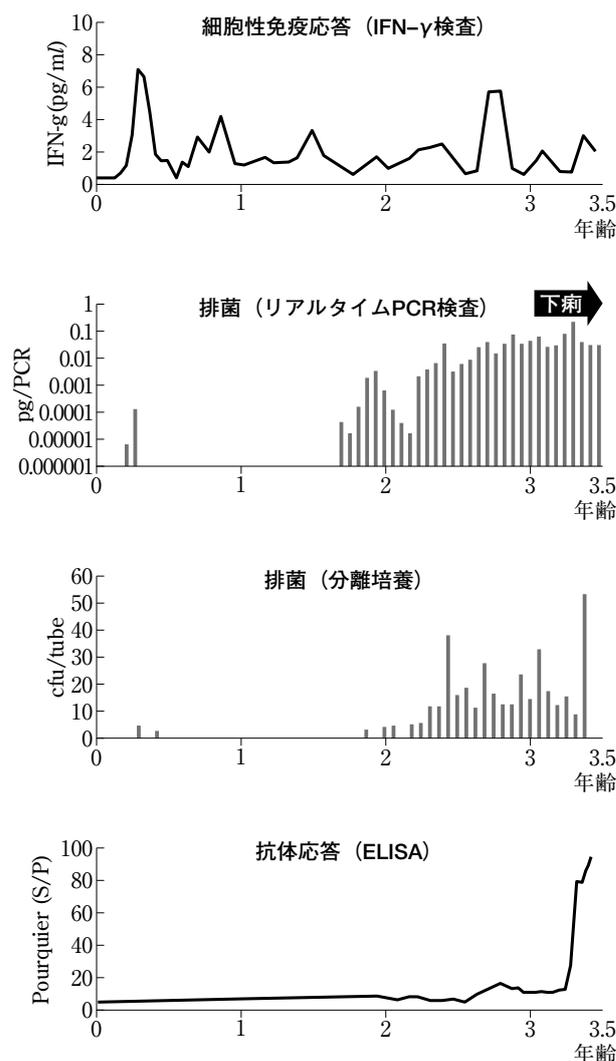


図1 ヨーネ病発症牛の病態と免疫応答 (実験感染牛の一例)

染を起こすこともあるため、感染母牛から生まれた子牛は感染の危険性が非常に高くなる。感染経過は個体によってさまざまではあるが、図1にヨーネ病を発症した実験感染牛の一例について、経口感染から発症までの経

[†] 連絡責任者：永田礼子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所 細菌・寄生虫研究領域)

〒305-0856 つくば市観音台3-1-5 ☎029-838-7713 FAX 029-838-7857 E-mail: kikuma@affrc.go.jp

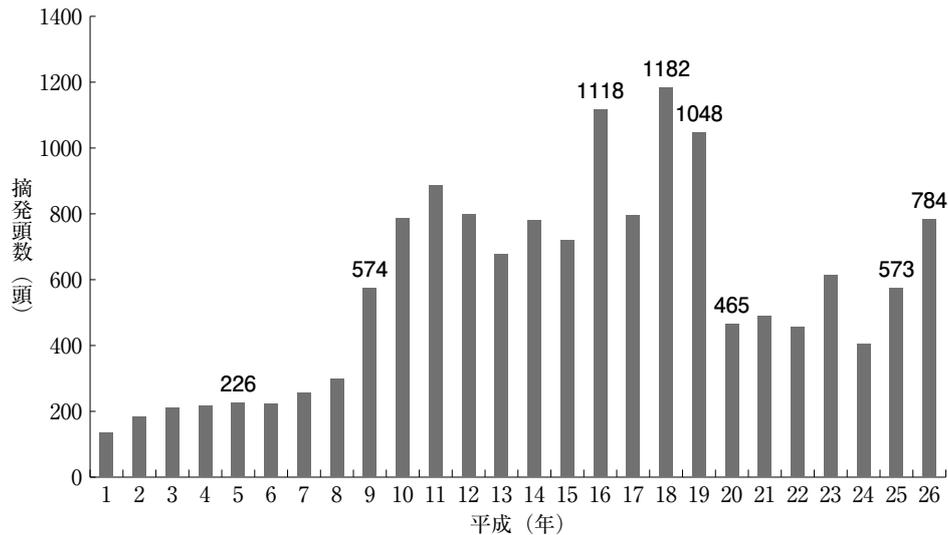


図2 わが国におけるヨーネ病摘発頭数の推移（農林水産省，監視伝染病発生報告より）

時的な病態と免疫応答を示した。

本病は反芻獣以外にも，野生鳥獣にも感染するといわれている。また，本病は人獣共通感染症ではないとされているが，海外では人のクローン病患者から本菌が分離された報告例がある [1]。

3 発生状況

昭和46年，牛ヨーネ病は家畜伝染病予防法に基づく法定伝染病に指定され，平成10年以降，家畜伝染病予防法第5条により少なくとも5年ごとの搾乳牛と種雄牛等の全頭検査（定期検査）が実施され，検査頭数の大幅な増加に伴い，年次別発生頭数は急増した。平成10年以降は毎年800頭前後の牛がヨーネ病患者として摘発・淘汰され，平成16年には年間の摘発頭数が1,118頭と千頭を超えた。そこで，平成18年に農林水産省動物衛生課により「牛のヨーネ病防疫対策要領」が制定され，ヨーネ病防疫対策のさらなる高度化を目指している。しかし，平成19年に起きた食品衛生法の規定に基づく，ヨーネ病疑似患畜の生乳出荷停止事例を発端として，ヨーネ病検査頭数が減少するとともに，検査に時間を要するヨーネ菌の培養検査が行われなくなったために，抗体陰性，培養検査陽性の牛が摘発されなかったと考えられ，摘発頭数は半減した。その後，平成20年から定期検査にスクリーニング検査法（抗体検査）が導入され，平成25年からは従来の抗体検査を中心とした検査体制に代えて，遺伝子検査による検査体制が導入され，「牛のヨーネ病防疫対策要領」も改正された [2]。平成26年には摘発頭数が784頭まで増加している（図2）。

ヨーネ病は世界各地にまん延しており，特にヨーロッパ諸国やカナダ，米国等ではヨーネ病の感染率がきわめて高く，10～68%の農場に感染が広がっているとの報告もある [3]。これに対して，わが国では家畜伝染病予

防法における撲滅対象疾病として診断・淘汰による防疫対策を実施しているため，諸外国に比べると農場のヨーネ病陽性率はきわめて低くおよそ2%程度と推計される [4]。

4 診断法

ヨーネ病の最も重要な検査法の一つはヨーネ菌を分離することだが，菌の発育が遅いためコロニーを確認するためには寒天培地で2～5カ月間の培養期間を必要とする。一方，液体培地では通常2～10週間以内にヨーネ菌の増殖を確認することが可能である。特に，ヨーネ菌の中でも緬羊にのみ感染するといわれる羊型菌のように寒天培地での分離が難しい株は，液体培養法が必須である。また，寒天培養法と比較して液体培養法の方が検出感度も高い [5]。平成27年に公表された病性鑑定指針改訂版では，液体培地によるヨーネ菌培養法が推奨されている [6]。

培養検査の結果が出るまでの間，罹患牛が排菌を続け，感染を拡大させる恐れがあるため，現行の培養法に代わる迅速な診断法としての遺伝子検査は，ヨーネ病防疫対策上有用な検査法である。平成25年からリアルタイムPCRによる遺伝子検査が法定検査に加わり，ヨーネ病検査体制が大きく変わった [7]。本検査法の特異性は高く，感度は糞便培養と同等以上とされ，糞便1g中にヨーネ菌数十個があると検出可能である。さらに，本検査の優れている点は，ヨーネ菌DNA量も測定することができるため，罹患牛の排菌が大量か少量なのかを迅速に判定することも可能である。現行の診断基準ではヨーネ菌DNA量0.001pg/well以上を定量陽性とし，法律上患畜と判断され，殺処分の対象となる。

罹患牛は排菌を繰り返し，やがて抗体が検出されるようになる。ELISA（抗体検査）は簡便かつ安価で一度に

多数検体を検査する点で優れているが、抗体上昇は感染後期に起こるため（図1）、ELISAのみの検査では抗体陰性の排菌牛を見逃してしまう可能性がある。また、現行のELISAは、抗原が全菌体の抽出産物であり、抗酸菌共通抗原物質を含むため、交差抗体による非特異反応が問題となる。そのため、平成25年からヨーネ病のELISAをスクリーニング検査として位置づけ、ELISA陽性牛の確定検査をリアルタイムPCR検査で行う現在の検査体系となった。

さらに、ヨーネ菌に対する感染牛の細胞性免疫応答を指標としたヨーネ病の検査は早期診断法として重要である。従来はヨーニン皮内反応が用いられてきたが、感度が低く、病勢の進行とともに陰転するなどの問題点が指摘されてきた。これに代わる診断法として、ヨーネ菌由来抗原刺激により活性化T細胞から産生されるインターフェロン・ガンマ（IFN- γ ）を検出する検査法があり、感染後2～6カ月くらいから、ヨーネ菌に対する細胞性免疫応答が現れる。

病理所見としては、感染初期には類上皮細胞肉芽腫からなる病変が回腸下部の粘膜固有層と隣接するリンパ節に局限するが、末期病変は大腸までの腸管全域に広がり、肉芽腫のために肥厚した粘膜は分厚い皺壁状に盛り上がる特徴的な肉眼病変を形成する。発症牛では、類上皮細胞や多核巨細胞の細胞質に増殖したヨーネ菌の集塊を認める。

5 防疫対策

ヨーネ病には感染防御に効果のあるワクチンはなく、また治療に有効な抗生物質はない。子牛の衛生管理、特に成牛の糞便との接触を避けることが最も効果的な感染予防策となる。防疫対策として、早期発見のための定期的な全頭検査、まん延防止のための発生農場における同居牛検査、さらに牛を導入するときにはヨーネ病清浄農場で生産された牛を購入すること等が重要である。高度汚染農場においては、発症牛と疫学的に関連のある牛を自主的に淘汰し、繰り返し検査を続けて感染の広がりがなかったことを確認しながら、分娩管理や人工初乳給与等、次の世代に感染が広がらないような対策をとって清浄化を進める必要がある。また、ヨーネ菌に対する効果的な消毒薬の使用は、畜舎環境の菌を減らすために衛生対

策上重要である。環境中に排出されたヨーネ菌は畜舎周りの土壌を汚染し、特に直射日光の当たりにくい条件では、土壌中に長期間にわたり残存する。熱には比較的弱く、70℃の加熱では1分程度で死滅するとされている。子牛へ加熱殺菌初乳を給与する際は、60℃、120分間の加熱が有効であると考えられる[8]。消毒薬として、塩素剤、フェノール剤、オルソ剤や石灰の適正な濃度での使用が有効である。長期間残存する汚染畜舎のヨーネ菌対策には、消石灰乳の反復散布等により消毒効果が期待できる。

6 おわりに

ヨーネ病対策は長い時間と労力、また摘発・淘汰による生産者の負担を伴うが、慢性感染症であるヨーネ病の特性をよく理解し、対策に取り組むことがとても大切である。今後、効率的に排菌牛を検出するためのヨーネ菌遺伝子検査によるスクリーニング法が実用化される予定であり、ヨーネ病対策としての利用が望まれる。

参考文献

- [1] Naser SA, Ghobrial G, Romero C, Valentine JF: Culture of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease, *The Lancet*, 364, 1039-1044 (2004)
- [2] 農林水産省消費・安全局長通知：牛のヨーネ病防疫対策要領（平成25年4月1日24消安第5999号）
- [3] United States Department of Agriculture (USDA)-APHIS: Johne's Disease on U.S. Dairies, 1991-2007 (2008)
- [4] 森 康行：ヨーネ病の現状と診断・対策，*家畜診療*，58, 139-145 (2011)
- [5] 川治聡子，永田礼子，森 康行：液体培地を利用したヨーネ菌分離・同定法の確立，*畜産技術*，718, 7-11 (2015)
- [6] 農林水産省消費・安全局動物衛生課：病性鑑定指針（2015），（農林水産省HP：<http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/eisei/byouseikantei/>）
- [7] 森 康行：ヨーネ病の遺伝子診断法，*技術の窓*，1985 (2014)
- [8] 森 康行，川治聡子，永田礼子，稲葉七巳，百溪英一，齋藤浩和，鈴木泰彦，安田 元：初乳中ヨーネ菌の加熱殺菌試験，*臨床獣医*，394, 39-44 (2015)