

# 10. 黒毛和種子牛に発生した大腸菌0-119による敗血症事例

大分家畜保健衛生所

○病鑑 滝澤亮 病鑑 河上友

## 【はじめに】

牛大腸菌症は、下痢原性大腸菌と腸管外病原性大腸菌に起因するものに大別される。腸管外病原性大腸菌による主な病態は、敗血症や髄膜炎であり、その病原因子については、種々の報告はあるものの症例数も少なく、下痢原性のように確定されたものがないのが現状である（表1）。今回、我々は7日齢の黒毛和種子牛において、敗血症を示す牛大腸菌症に遭遇し、人での類似症例などから本事例の発症フローを考察したので報告する。

原因	病態	病原因子		報告
		毒素	定着因子	
下痢原性大腸菌 ETEC、STEC etc	下痢、腹痛	LT、ST stx	F5、F17 F41、eae	多い
腸管外病原性大腸菌 EPEC	敗血症死、 髄膜炎 等	種々の報告あり 推測の域を出ない		少ない

表-1 牛大腸菌症の病態区分

## 【発生経過】

当該畜は2014年4月4日に過大子のため難産で娩出され、哺乳能力などに問題は見られなかったものの、2日齢から突如、水様性の下痢を呈しはじめ、補液や抗生剤、強肝剤等の加療に反応せず、病状は進行していった。そして、発症から4日目には眼球の白濁、低体温、起立不能を呈し、2014年4月11日に死亡を確認したため、病性鑑定を実施した（表2）。

年月日	症状等	治療内容
2014年 4月4日	過大胎子で娩出される（難産）	
6日	水様性下痢、哺乳力低下、動作鈍い	補液、カナマイシン、強肝剤
7日	褐色軟便、動作鈍い、両眼瞼腫脹	エンロフロキサシン、強肝剤
8日	軟便、哺乳力低下、全身浮腫	補液、エンロフロキサシン ステロイド剤
9日	右眼球白濁、起立不能、体温低下 全身震せん	補液、エンロフロキサシン、 ステロイド剤、強肝剤
10日	全身の浮腫、虚脱、軟便	補液、エンロフロキサシン
11日	死亡を確認、病理解剖へ	

表-2 患畜の経過

## 【病性鑑定】

臨床血液性状検査として、発症3日目の血液を用い、一般血液検査および生化学検査を実施した。病理組織学的検査では、主要臓器、脳、眼球、胸腺、消化管について、HE染色ならびに抗*E. coli* 0-119家兔免疫血清（デンカ生研）を用いた免疫染色（IHC）を実施した。細菌学的検査では、主要臓器、脳、腹水について、菌分離、抗*E. coli* 0-119家兔免疫血清（デンカ生研）を用いた平板凝集法による大腸菌0型別、一濃度ディスク法による薬剤感受性試験およびPCR法を用いて各種病原因子（毒素；LT・ST・stx・cnf2・cdtⅢ、定着因子

; F5・F17・F41・eae・afa8鉄取込能：iutA) を検索した。

### 【病性鑑定成績】

一般血液検査では、白血球数の減少、好中球割合の減少ならびに桿状核球割合の増加が見られた。生化学検査ではBUNのやや増加、A/G比から推測されるグロブリン量の減少とそれに伴う総蛋白量の減少が確認された(表3)。外貌所見では、両眼瞼の腫脹と両眼球の白濁が観察され(図1)、解剖所見では、腹腔内には腹水が約3L程度貯留し、第四胃粘膜面には水腫様変化が観察された。胸腔内では、胸水の貯留と肺漿膜面に線維

一般血液検査		生化学的検査	
白血球数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	38 ?	GOT (U/L)	63
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	611	GGT (U/L)	21
ヘマトクリット値 (%)	25.3	BUN (mg/dL)	21.6 ?
		CRE (mg/dL)	1.1
		LDH	647
		TP (mg/dL)	3.4 ?
		Alb (mg/dL)	2.1
		A/G比(推定)	1.6 ?
白血球百分比 (%)			
桿状核球	9 ?		
2分節核球	4		
3分節核球	1		
4分節核球	0		
好酸球	0		
単球	3		
リンパ球	74		

表-3 臨床血液性状検査結果

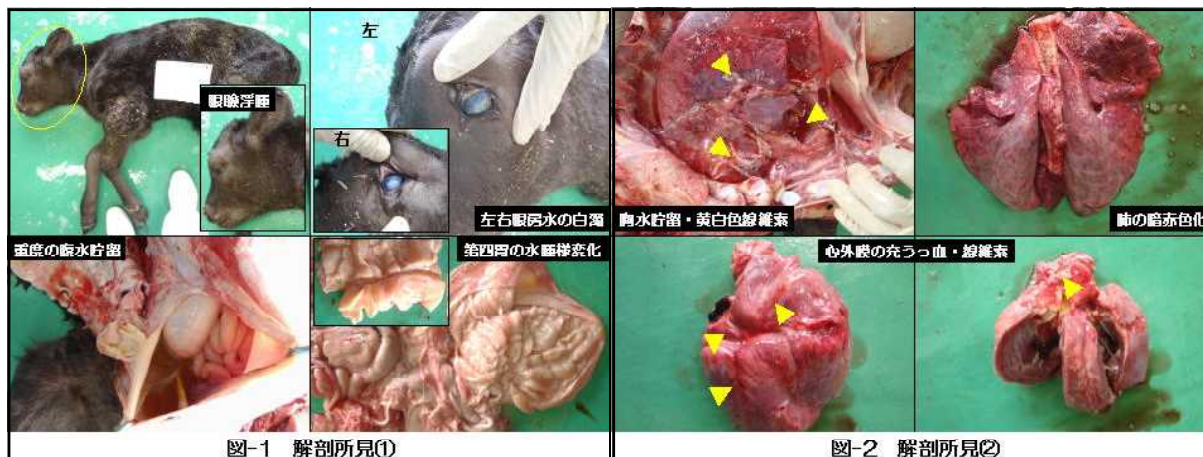


図-1 解剖所見①

図-2 解剖所見②

素の析出、肺の暗赤色化がみられ、心臓では充うっ血と線維素の付着が観察された(図2)。消化管では腸間膜リンパ節の腫大がみられ、中枢神経系では、頸椎間に黄白色線維素の析出、脳脊髄液の増量ならびに前頭葉部分の混濁が観察された(図3)。病理組織学的検査において、心臓では心外膜などに好中球の重度浸潤、微小膿瘍、線維素の析出および血管の増生が観察され、これら病変部には菌体も散見された。IHCでは、病変部に一致して陽性像が認められた。脾臓では、白脾髄のリンパ球数の減少、赤脾髄では細菌塊が散見され、IHCでも赤脾髄の細菌塊で陽性像が認められた(図4)。大脳では、髄膜に好中球の重度浸潤と線維素の析出、実質には細菌塊を含む微小血栓が散見され、IHCでも、病変部の菌体や好中球に陽性像が認められた。空腸では、粘膜の剥脱、漿膜および腸間膜に好中球の重度浸潤、血管壁のフィブリノイド変性などが観察された(図5)。その他の臓器でも、上記と同様の所見が観察された。

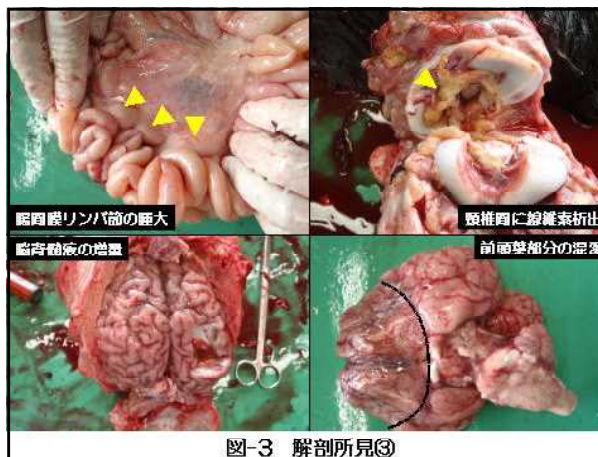


図-3 解剖所見③

素の析出、肺の暗赤色化がみられ、心臓では充うっ血と線維素の付着が観察された(図2)。消化管では腸間膜リンパ節の腫大がみられ、中枢神経系では、頸椎間に黄白色線維素の析出、脳脊髄液の増量ならびに前頭葉部分の混濁が観察された(図3)。病理組織学的検査において、心臓では心外膜などに好中球の重度浸潤、微小膿瘍、線維素の析出および血管の増生が観察され、これら病変部には菌体も散見された。IHCでは、病変部に一致して陽性像が認められた。脾臓では、白脾髄のリンパ球数の減少、赤脾髄では細菌塊が散見され、IHCでも赤脾髄の細菌塊で陽性像が認められた(図4)。大脳では、髄膜に好中球の重度浸潤と線維素の析出、実質には細菌塊を含む微小血栓が散見され、IHCでも、病変部の菌体や好中球に陽性像が認められた。空腸では、粘膜の剥脱、漿膜および腸間膜に好中球の重度浸潤、血管壁のフィブリノイド変性などが観察された(図5)。その他の臓器でも、上記と同様の所見が観察された。

細菌学的検査では、供試材料すべてから純培養的に大腸菌が分離され、大腸菌O型別で

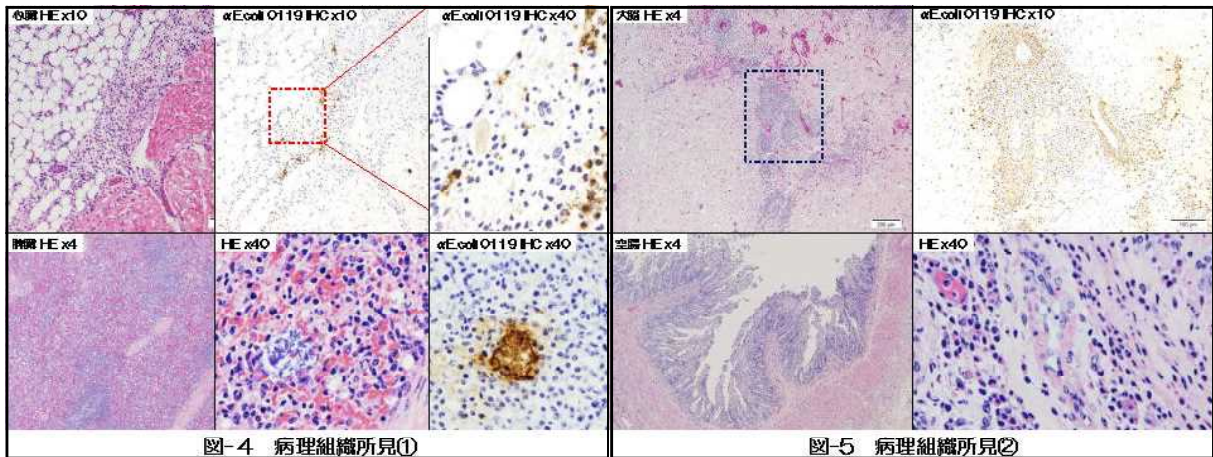


図-4 病理組織所見①

図-5 病理組織所見②

はO-119に凝集陽性を示した。薬剤感受性試験では、治療に使用したカナマイシンやエンロフロキサシンを含むほとんどの薬剤に耐性を示した。病原因子検索では、下痢原性大腸菌でみられる因子は検出されず、afa-8（非線毛性付着因子）や*iutA*（鉄取込能に関する因子）が検出された（表4）。以上から本症例を、敗血症性の牛大腸菌症と診断した。

由来	アミノグリコシド		βラクタム	テトラサイクリン		マクロリド		その他		その他	
	AB	PC		AM	PC	CEZ	OTC	EF	FX	INA	CL
主要臓器	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	I
脳	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	I
羊水	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	I

※KM・EF・FXは治療に使用 S:感受性, I:中等感受性, R:耐性

由来	毒素因子					定着因子				鉄取込	
	LT	ST	stx	<i>cnf2</i>	<i>cdtIII</i>	F5	F17	F41	<i>eae</i>	<i>afa8</i>	<i>iutA</i>
主要臓器	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
脳	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
羊水	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

表-4 薬剤感受性試験結果（上段）、病原因子検索結果（下段）

【まとめおよび考察】

成書では、敗血症性の牛大腸菌症は、子牛の無または低γグロブリン血症が関与しているとされ、さらに大腸菌が保有する鉄取込能や致死毒素産生能などが病原性を高めるとされている。その死因については、血中で増殖した大腸菌の内毒素によるショック死であり、それは初乳を十分に摂取することで予防可能とされている。今回の事例も、グロブリン量の低下、分離された大腸菌は鉄取込能などの病原因子を保有して

	人の新生児早発型敗血症	今回の事例
原因菌	腸内細菌（主に大腸菌） B群溶血性レンサ球菌	大腸菌 O119
発症日齢	7日齢以内	2日齢
症状	自発運動の減少 哺乳力低下 体温調節障害 神経過敏 下痢 etc	動作鈍い 哺乳力低下 全身浮腫 眼球白濁 下痢
感染	経産道感染	不明（分娩経過中?）
発症要因	低出生体重児 前期破水 母体感染（尿路、子宮内膜）	無・低γグロブリン血症?

図-6 症例比較

おり、一見成書のとおりであった。しかし、当該子牛は初乳を摂取していたにも関わらず発症したこと、血中グロブリン量は発症から3日も経過した時点での値であったこと、さらに鉄取込能などの病原因子は正常家畜由来の大腸菌からも検出されることなどから、発生機序は成書とは異なると推察し、今回の事例（敗血症性牛大腸菌症）と類似疾患である人の新生児早発型敗血症（新生児敗血症）の病態と比較した（図6）。両疾患の比較では、原因菌、発症日齢および症状までが酷似しており、今回の事例での感染経路が、成書に記載されている分娩経過中と考えれば、両疾患は同様の病態であるといえる。

しかし、新生児敗血症の発症要因は、低出生体重児、前期破水や母体感染などの産科的

合併症とされているのに対し、今回の事例（敗血症性牛大腸菌症）は、成書によると無または低 $\gamma$ グロブリン血症が要因とされている。人では、高濃度の抗体が胎児に移行するにも関わらず、新生児敗血症は発生することから、今回の事例も無または低 $\gamma$ グロブリン血症が発症の直接の要因では無いと考え、最後に敗血症に至るまでのフローを考察した。

当該子牛は過大子であり、破水後も娩出に時間がかかり、その間腔内に存在した大腸菌0-119が栄養豊富な羊水中で急速に増加したと推察。分娩と同時に胎子はその汚染羊水を嚥下し、嚥下された大腸菌は付着因子を利用し、扁桃等の上皮細胞に付着することで経産道感染が成立。感染菌量が多いため、上皮細胞から血流へと菌が侵入、鉄取込能を利用し、血中で増殖し、菌血症となる。その前後で初乳を摂取するが、初乳は子牛の第四胃で凝乳塊となり、消化されるまで12時間以上を要するため、その間に血中で増殖した大腸菌からは内毒素が放出され敗血症となり、多臓器が損傷。腸粘膜も同様に損傷することで下痢症状となり、移行抗体は吸収できず、さらに免疫能も弱いことから、グロブリンの吸収と産生が困難となったことで、発症3日目での血中グロブリン量の減少が確認されたと推察。また、分離された大腸菌は使用薬剤に対して耐性であったことで菌血症を防ぐことができず、病状はさらに進行し、全身性の炎症と脳脊髄炎にまで至ったと考察した（図7）。



### 【総括】

今回の事例から、初乳摂取の有無に関わらず、新生子牛での細菌性敗血症は発生し、その経過の早さから、現場では敗血症を疑うまでの迅速な診断が不可欠であると考え。特に、生後間もない子牛に突然の自発運動の低下、哺乳欲の低下～廃絶などの症状が見られる場合には、一般血液検査と併行した血液の細菌培養が必要と考える。さらに、培養結果が判明するまでの間は、内毒素の排出を目的とした治療を指導し、有効薬剤判明後は、直ちに高用量の薬剤投与の指導が必要と考える。また、敗血症死した子牛を娩出経験にもつ母牛については、産道内に敗血症の原因菌が定着している可能性があるため、事前の検査および分娩時の有効薬剤の投与が必要と考える。

以上の内容は人の医療現場で推奨されており、高価な家畜を細菌で斃死させないためにも、これらの対策が重要であると考え。

【参考文献】

- 1) 菅原克ほか：子牛の腸管外病原性大腸菌感染症とPCR法による分離株の病原関連遺伝子の検索についての報告, 日獣会誌, 65, 689-693 (2012)
- 2) 中沢宗生：大腸菌症, 牛病学, 清水高正他編, 第2版, 304-307 (1988)
- 3) 山本重雄ほか：病原菌の鉄獲得機構, 日細学誌, 51 (2), 523-547 (1996)
- 4) 波岡茂郎：哺乳豚の下痢について, 日豚研誌, 4 (2), 51-55 (1967)
- 5) Van Bost S, Jacquemin E, Oswald E, Mainil J: Multiplex PCRs for Identification of Necrotoxicogenic *Escherichia coli*, J Clin Microbiol, 41 (9), 4480-4482 (2003)
- 6) Seimiya Y, Ohshima K, Itoh H, Murakami R, Haritani M: A Case of Neonatal Calf with Meningitis Associated with *Klebsiella oxytoca* Infection, J Vet Med, 55 (1), 141-143 (1993)
- 7) 松田直之ほか：敗血症ショックにおけるアポトーシスの治療, 日薬理誌 (*Folia Pharmacol. Jpn.*), 134, 198-201 (2009)
- 8) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会：日本版敗血症診療ガイドライン, 日集中医誌, 20, 124-173 (2013)