

総 説

牛の細菌性呼吸器病の病理

綿村崇宏

千葉県中央家畜保健衛生所
〒 285-0072 千葉県佐倉市岩富町 497
連絡担当者：綿村崇宏
043-498-1431
043-498-1475
t.wtmr@pref.chiba.lg.jp

【要 約】

牛の呼吸器病は畜産業界において被害の大きい重要な疾患とみなされている。しかし、発症には周囲の環境によるストレスや、複数の病原体が関与することも多く、診断が困難なこともある。本稿では、主要な細菌性呼吸器病の病理について、その特徴を述べる。*Mannheimia haemolytica* では、大葉性の線維索性胸膜肺炎がみられ、小葉間結合組織は膠様浸潤により高度に拡張する。組織学的には、線維素の析出と出血を伴う多発性凝固壊死がみられ、炎症細胞が多数出現する。*Histophilus somni* の肺における剖検所見は *M. haemolytica* と類似するが、組織学的には、細気管支上皮の壊死・剥離と、腔内への炎症細胞の充満がみられることが特徴であり、線維素の析出もみられる。*Pasteurella multocida* では、小葉性の暗赤色化を伴う胸膜肺炎がみられる。組織学的には、細気管支と肺胞は炎症細胞で充満し、線維素が析出する。うっ血や出血も認められる。これらはあくまで一部にすぎないが、牛の細菌性呼吸器病においては、病理学的な特徴を理解し、正しく観察することが、これらの鑑別及び診断に有用であるといえる。

キーワード：牛の呼吸器病、肺炎、*Mannheimia haemolytica*、*Histophilus somni*、*Pasteurella multocida*

【はじめに】

牛の感染性呼吸器病に関連した経済的な被害は大きいと考えられており [16]、長きに渡り、牛における最も重要な疾患の一つに位置づけられている [20]。牛の呼吸器病を述べる上で、牛呼吸器病症候群又は牛呼吸器複合病 (Bovine Respiratory Disease Complex : BRDC) という名称は広く浸透しており、一般的に「ウイルスやマンヘミアなどの病原体の感染または長距離輸送、密飼い、気温の急変などによる強度のストレスなどの一次的要因を受けた後、二次的

要因として気管内に常在している細菌やマイコプラズマなどが異常に増殖して、肺炎症状が重篤化する呼吸器病」と認識されている [9]。このように、多くの要因が複合的に作用するがゆえに、現場での疾病診断はより困難なものになっている。また、死亡畜の病理解剖から得られる情報は多く貴重だが、それだけでは原因の推定が困難であったり、病原体によっては類似した所見が認められるものもあるため注意が必要である。

そのため、病理学的には、各種病原体により引き起こされる解剖所見と組織学的所見を併せて理解することが、疾病診断にとっては重要であると筆者は考えている。本稿では、急性の細

受理：2018年10月9日

菌性呼吸器病のうち主要なものについて病理学的に述べる。

【肺の組織構造】 (表 1)

肺は胸腔に位置し、表面を肺胸膜によっておおわれる。肺の構造は実質をなす気道系とその間を埋める間質からなる。前者は肺門から入った気管支が分岐を繰り返して、細気管支、終末細気管支、呼吸細気管支、肺胞管、肺胞嚢、肺胞へと到達する。

気管支の粘膜上皮は偽重層線毛上皮であり、この線毛は異物の体外除去に貢献している。粘膜固有層には気管支腺や平滑筋が認められ、その外層には気管支軟骨が配列する。細気管支では気管支腺や気管支軟骨は消失し、粘膜上皮は始めは単層線毛上皮であるが、末端へ行くにつれ線毛上皮は消失し、呼吸細気管支においては単層立方上皮である。また、平滑筋も末端に行くにつれ漸減する。

肺胞は肺の容積の85%を占め、ガス交換を司る。肺胞の表面はI型肺胞上皮細胞（扁平肺胞上皮細胞）とII型肺胞上皮細胞（大肺胞上皮細胞）と呼ばれる2種の上皮で覆われている。前者は扁平な細胞で、肺胞壁中の毛細血管と基底膜を介して接する。後者は立方形を呈し、界面活性物質を分泌して肺胞を表面張力による虚脱から保護している。通常多くは認められないが、I型肺胞上皮細胞が障害を受けると増殖し、肺胞表面を覆う。

間質は上記基底膜に挟まれた部分であり、毛細血管、平滑筋、線維、肺胞マクロファージな

どが分布する。[9, 24]

【*Mannheimia haemolytica* による肺炎】

M. haemolytica はBRDCの症例の肺からもっとも一般的に分離される細菌といわれている [1, 4, 17]。本菌は通常上部気道に存在する [7, 18] が、ストレス感作や他の呼吸器疾患が誘因となり、肺に侵入すると考えられている [6, 11, 16]。月齢に関係なく発症するが子牛に多い [16]。特に血清型1型と6型で病原性が強いとされており [9, 16, 17]、以下に挙げる病変が観察される。

典型例では、剖検時に大葉性の線維素性胸膜肺炎がみられる [1, 8, 16]。頭腹側の部位では広範囲に暗赤色から灰白色の硬化した領域が認められ (図1)、小葉間結合組織は膠様浸潤により高度に拡張するため、肺の外観は典型的な“大理石文様”を呈する。また、壊死巣が出現することが特徴である。この壊死巣は暗赤色で、白色の境界線で被包された不定形の領域として認められる (図2) [1, 6]。

組織学的には、病変部には出血を伴う多発性凝固壊死を特徴とする肺炎がみられると報告されており [1, 4, 8, 16]、小葉間結合組織や周囲組織の肺胞には線維素の析出と水腫が認められる。凝固壊死巣は時に隣接する小葉への連続性がみられる。これを被包する白色の境界線は好中球を主体とした炎症細胞と細胞退廃物が層状に配列したものであり (図3)、燕麦様細胞も多数出現する (図4)。また、この部位には細菌塊も多く認められる。燕麦様細胞は、その形

表1 気管支壁の組織構造^{a)}
a) 獣医組織学第7版より引用

	気管支	細気管支	終末細気管支	呼吸細気管支	肺胞管	肺胞嚢 肺胞
上皮	偽重層上皮	単層上皮				
線毛	有	徐々に消失	無			
軟骨	有	無				
気管支腺	有	無				
平滑筋	有	徐々に消失	無			

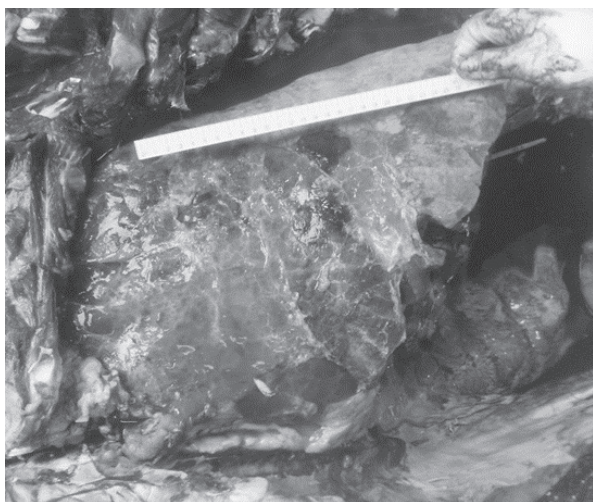


図1 *M. haemolytica*が分離された牛の肺
膠様浸潤と暗赤色硬化部位が認められる。

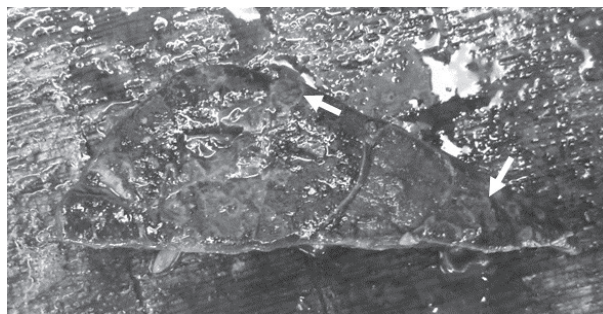


図2 *M. haemolytica*が分離された牛の肺
断面には暗赤色を呈する領域が広がり、白色
の境界線で被包された不定形の壊死巣(矢印)
が認められる。

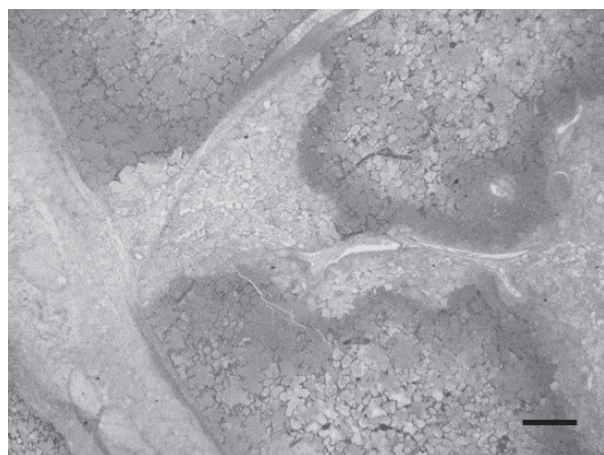


図3 *M. haemolytica*の感染でみられる凝固壊死
壊死部位は小葉を超えて波及し、辺縁に炎症
細胞の堆積による境界線が認められる。HE
染色。Bar = 300µm。

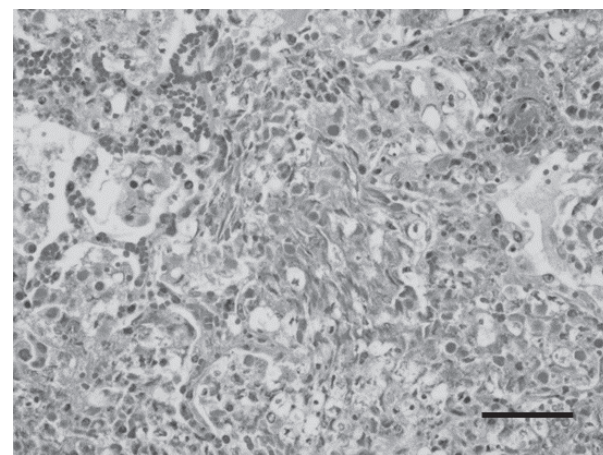


図4 凝固壊死周囲に出現する燕麦様細胞
細胞は細長く伸張し、燕麦に類似した形態を
とる。HE染色。Bar = 50µm。

が細長く燕麦に類似していることから名付けられた細胞で、菌の産生するロイコトキシンによって白血球が変性壊死したものと考えられている [3, 16, 19, 21]。さらに病変部には血栓が認められ、菌の毒素、変性壊死した好中球から放出される酵素と併せて凝固壊死の形成に関与していると考えられている [4, 11, 21]。

[*Histophilus somni* による肺炎]

H. somni は肺炎だけでなく、血栓塞栓性髄膜脳炎、死流産、関節炎など多様な病型を示す細菌である [8, 25]。本菌は健康畜の上部気道や生殖器から分離される [5, 16, 26] が、ストレス感作や他の呼吸器疾患が誘因となり、上部気

道から肺に侵入すると考えられている [16]。

肺炎型では、剖検時に *M. haemolytica* と類似した線維素性胸膜肺炎がみられる [2, 8]。肺の頭腹側の部位で灰色から赤色の硬化した領域が認められ、その領域は肺全体の5～80%に及ぶとされる (図5)。硬化した部位では多数の小型の膿瘍が認められ、小葉間結合組織は膠様浸潤により高度に拡張する (図6)。また、気管支内に細胞退廃物が貯留する [2, 8]。

組織学的には、病変部には出血を伴う線維素性化膿性気管支肺炎がみられ、細気管支において上皮の壊死・剥離と、腔内への好中球や燕麦様細胞を主体とした炎症細胞の充満がみられることが特徴であると報告されている (図7) [2,



図5 *H. somni*が分離された牛の肺
主に前腹部の部位で線維素の析出、膠様浸潤
が認められ、一部の部位は暗赤色化する。

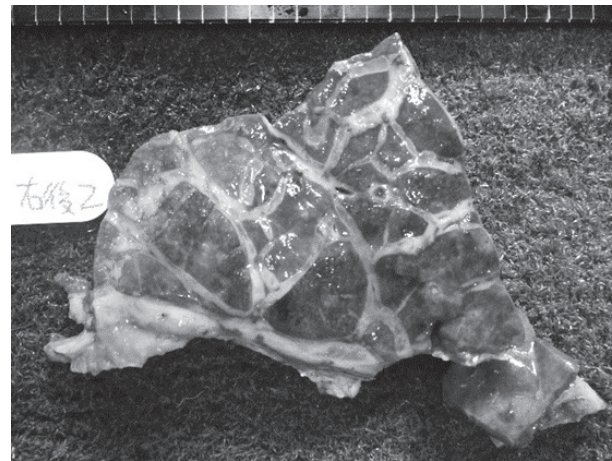


図6 *H. somni*が分離された牛の肺
断面では小葉間結合組織の拡張、実質の赤色
化が認められる。

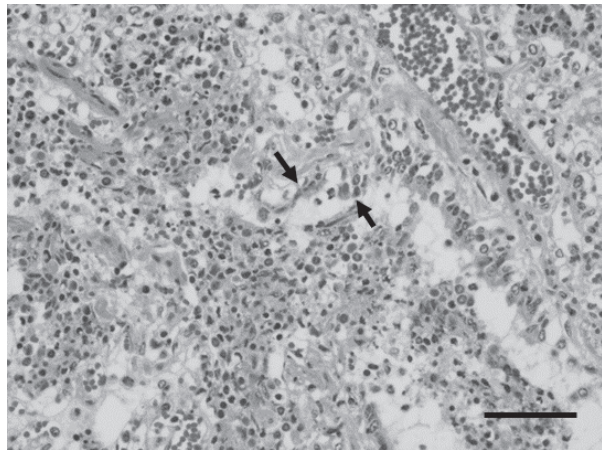


図7 *H. somni*の感染でみられる細気管支炎
上皮は壊死・剥離し(矢印)、腔内には炎症細胞
が充満する。HE染色。Bar = 50 μ m。

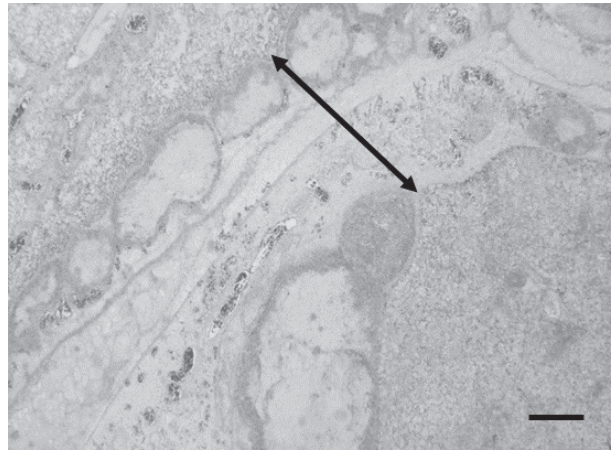


図8 *H. somni*の感染でみられる小葉間結合組織の
拡張
小葉間(矢印間)には線維素を伴う水腫が認め
られる。HE染色。Bar = 300 μ m。

6, 8]。また、これらの炎症細胞は周辺の肺胞へも浸潤する。小葉間結合組織や肺胞では線維素の析出と水腫が認められる(図8)。急性期には大小の血管で血管炎を生じる。細菌は主に病変の高度な部位に認められるが、小葉間結合組織でもみられることがある[8]。

本症における病変形成には、上部気道における定着と血管内皮細胞の障害に関わるとされる lipooligosaccharide [10, 22] や、肺胞上皮の障害に関わるとされる immunoglobulin binding protein A [10, 12, 22, 26] といった病原因子の影響があると考えられている。

[*Pasteurella multocida* による肺炎]

P. multocida は健康牛の鼻腔や肺病変から高頻度に分離され [13, 14]、莢膜抗原 A 型が最も多い [13, 16]。本菌においてもストレス感作や他の呼吸器疾患が誘因となり、肺に侵入すると考えられている [7]。

肉眼的には、小葉性の胸膜肺炎がみられる [6, 8]。うっ血と硬化を有する暗赤色病変が主に頭側の肺葉で認められる(図9) [1, 8, 13]。病変部に化膿を認めることがある [1, 13]。

組織学的には、病変部に線維素性化膿性気管支肺炎がみられる(図10) [1, 8, 14]。細気管支と肺胞は多数の好中球とマクロファージによ



図9 *P. multocida*が分離された牛の肺
主に前葉から中葉にかけて、暗赤色化した領域が認められる。

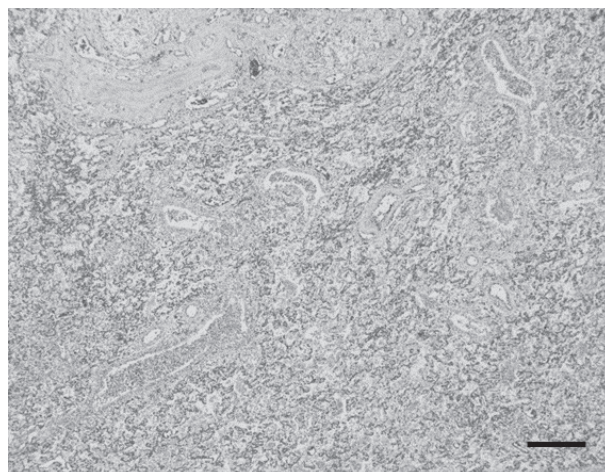


図10 *P. multocida*の感染でみられる肺炎
出血を伴う化膿性気管支肺炎がみられる。
HE染色。Bar = 300 μ m。

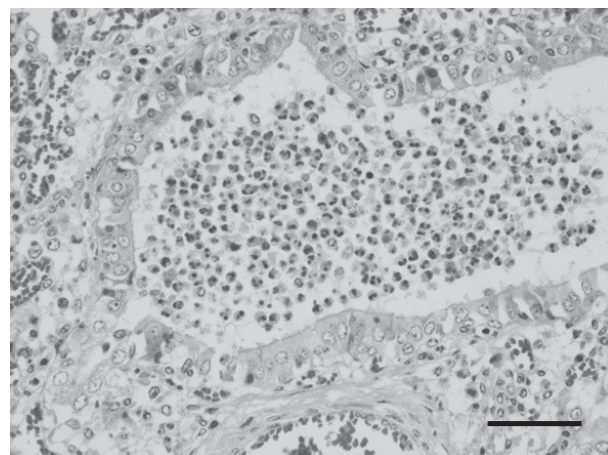


図11 *P. multocida*の感染でみられる細気管支炎
細気管支内に好中球やマクロファージが浸潤
している。HE染色。Bar = 50 μ m。

り充満し、線維素が析出する（図11）。うっ血や出血も認められる。凝固壊死巣の形成はなく[6]、燕麦様細胞は出現しない。細菌は浸潤した好中球やマクロファージ内に認められる[8]。

【おわりに】

牛の細菌性呼吸器病では、異なる病原体においても類似した解剖所見、病理組織学的所見を示すこともある。しかし、上記に示したように鑑別に有用な各肺炎の特徴もこれまでに多く報告されていることから、病原検査と併用することで、より信頼性のある的確な診断を下すことができると考えられる。本稿が呼吸器病の診断に少しでも役に立つことがあれば幸いである。

【引用文献】

- [1] Ames, T. R., Markham, R. J. F., Opuda-Asibo, J., Leininger, J. R., Maheswaran, S. K. 1985. Pulmonary response to intratracheal challenge with *Pasteurella haemolytica* and *Pasteurella multocida*. *Can. J. Comp. Med.* 49:395-400.
- [2] Andrews, J. J., Anderson, T. D., Slife, L. N., Stevenson, G. W. 1985. Microscopic lesion associated with the isolation of *Haemophilus somnus* from pneumonic bovine lungs. *Vet. Pathol.* 22:131-136.
- [3] Atapattu, D. N., Czuprynski, C. J. 2005. *Mannheimia haemolytica* leukotoxin induces apoptosis of bovine lymphoblastoid cells (BL-3) via a caspase-9-dependent mitochondrial pathway. *Infect. Immun.* 73:5504-5513.
- [4] Breider, M. A., Walker, R. D., Hopkins, F. M., Schultz, T. W., Bowersock, T. L. 1988. Pulmonary lesions induced by *Pasteurella haemolytica* in neutrophil sufficient and neutrophil deficient calves. *Can. J. Vet. Res.* 52:205-209.
- [5] Czuprynski, C. J., Hamilton, H. L. 1985. Bovine neutrophils ingest but do not kill *Haemophilus somnus* in vitro. *Infect. Immun.* 50:431-436.
- [6] Caswell, J. L., Williams, K. J. 2016. Respiratory system. Pathology of domestic animals sixth edition. Elsevier, London. p465-590.
- [7] Gershwin, L. J., Eenennaam, A. L. V., Anderson, M. L., McEligot, H. A., Shao, M. X., Toaff-Rosenstein, R., Taylor, J. F., Neiberghs, H. L., Womack, J. 2015. Single pathogen challenge with agents of the bovine respiratory disease complex. *PLoS One.*

- 10:e0142479.
- [8] Haritani, M. 1995. Pathological Investigations on bovine pneumonic pasteurellosis by use of immunoperoxidase technique. JARQ. 29:131-136.
- [9] 播谷 亮. 2013. 牛の呼吸器病の病理. 家畜感染症学会誌. 2: 85-97.
- [10] Hellenbrand, K. M., Forsythe, K. M., Rivera-Rivas, J. J., Czuprynski, C. J., Aulik, N. A. 2013. *Histophilus somni* causes extracellular trap formation by bovine neutrophils and macrophages. Microb. Pathog. 54:67-75.
- [11] Highlander, S. K., Fedorova, N. D., Dusek, D. M., Panciera, R., Alvarez, L. E., Rinehart, C. 2000. Inactivation of *Pasteurella (Mannheimia) haemolytica* leukotoxin causes partial attenuation of virulence in a calf challenge model. Infect. Immun. 68:3916-3922.
- [12] Hoshino, K., Sakai, K., Tanaka, A., Corbeil, L. B., Tagawa, Y. 2009. Virulence attributes of *Histophilus somni* with a deletion mutation in the *ibpA* gene. Microb. Pathog. 46:273-282.
- [13] Ishiguro, K., Kitajima, T., Kubota, S., Akimoto, K., Oda, K., Fukuyama, S., Shimizu, Y. 2005. Experimental infection of calves with *Pasteurella multocida* serovar A:3 isolated in Japan. J. Vet. Med. Sci. 67:817-819.
- [14] Jericho, K. W. F., Carter, G. R. 1985. Pneumonia in calves produced with aerosols of *Pasteurella multocida* alone and in combination with bovine herpesvirus 1. Can. J. Comp. Med. 49:138-144.
- [15] 勝田 賢. 2013. 牛のパスツレラ症. 牛病学 第三版. (明石博臣, 江口正志, 神尾次彦, 加茂前秀夫, 酒井 豊, 芳賀 猛, 眞鍋 昇 編). 近代出版, 京都, p267-270.
- [16] 勝田 賢. 2013. 牛呼吸器病症候群. 牛病学 第三版. (明石博臣, 江口正志, 神尾次彦, 加茂前秀夫, 酒井 豊, 芳賀 猛, 眞鍋 昇 編). 近代出版, 京都, p300-303.
- [17] Klima, C. L., Alexander, T. W., Hendrick, S., McAllister, T. A. 2014. Characterization of *Mannheimia haemolytica* isolated from feedlot cattle that were healthy or treated for bovine respiratory disease. Can. J. Vet. Res. 78:38-45.
- [18] Moussa, A. T., Singh, B., Al-Dissi, A. N. 2015. Immunohistochemical expression of nuclear factor erythroid-2-related factor 2 and heme oxygenase 1 in normal bovine lung and bovine lung infected with *Mannheimia haemolytica*. Can. J. Vet. Res. 79:81-86.
- [19] Muruganathan, A., Shanthalingam, S., Batra, S. A., Alahan, S., Srikumaran, S. 2018. Leukotoxin of *Bibersteinia trehalosi* contains a unique neutralizing epitope, and a non-neutralizing epitope shared with *Mannheimia haemolytica* leukotoxin. Toxins. 10:220.
- [20] Rehmtulla, A. J., Thomson, R. G. 1981. A review of the lesions in shipping fever of cattle. Can. Vet. J. 22:1-8.
- [21] Shanthalingam, S., Tibary, A., Beever, J. E., Kasinathan, P., Brown, W. C., Srikumaran, S. 2016. Precise gene editing paves the way for derivation of *Mannheimia haemolytica* leukotoxin-resistant cattle. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 113:13186-13190.
- [22] Sylte, M. J., Corbeil, L. B., Inzana, T. J., Czuprynski, C. J. 2001. *Haemophilus somnus* induces apoptosis in bovine endothelial cells in vitro. Infect. Immun. 69:1650-1660.
- [23] 田川裕一. 2013. 牛のヒストフィルス・ソムニ感染症. 牛病学 第三版. (明石博臣, 江口正志, 神尾次彦, 加茂前秀夫, 酒井 豊, 芳賀 猛, 眞鍋 昇 編). 近代出版, 京都, p275-277.
- [24] 山本欣郎, 市原伸恒. 2017. 呼吸器系. 獣医組織学 第七版. (日本獣医解剖学会編). 学窓社, 東京, p167-178.
- [25] 吉田信道, 上野勇一, 小嶋 暢. 2018. 牛の壊死性化膿性心筋炎・線維索性心外膜炎を主徴とする *Histophilus somni* 感染症の病理学的及び細菌学的解析. 日獣会誌. 71:89-94.
- [26] Zekarias, B., Mattoo, S., Worby, C., Lehmann, J., Rosenbusch, R. F., Corbeil, L. B. 2010. *Histophilus somni* IbpA DR2/Fic in virulence and immunoprotection at the natural host alveolar epithelial barrier. Infect. Immun. 78:1850-1858.

Pathology of Bovine Bacterial Respiratory Disease

Takahiro Watamura

Chiba Prefecture Central Livestock Hygiene Service Office
497 Iwatomimachi, Sakura, Chiba, 285-0072, Japan

[Abstract]

Bovine respiratory disease is recognized as very important disease because of its great affects to livestock industry. However, it is often related to stress from environmental factors and multiple pathogens for onset, which make more difficult to diagnose. On this article, we describe about pathological findings of major respiratory disease caused by bacterial agents. *Mannheimia haemolytica* produces fibrinous, lobar, pleural pneumonia. Interlobular septae are highly thikend with gelatinous infiltration. Histologically, multifocal coagulation necrosis with fibrins and hemorrhage is observed, and they contain a large numbers of inflammatory cells. The pneumonia caused by *Histophilus somni* appears similar gross lesions to *M. haemolytica*. But bronchiolar epithelial necrosis and detachment, and bronchiole filled with inflammatory cells are characteristic, also fibrin is observed, histologically. Pleural, lobular pneumonia with dark red colour appear by *Pasteurella multocida* infection. Histologically, bronchiole and alveoli are filled with inflammatory cells and small amount of fibrin. Congestion and hemorrhage are also observed. Though they are just a part of pneumonia above, it is considered that understanding and correct observation of pathological characteristics of bovine respiratory disease caused by bacterial agents are useful for these differentiation and diagnosis.

Keywords: bovine respiratory disease, pneumonia, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni*, *Pasteurella multocida*