



離乳後の腸管の健康状態と全身状態への影響

はじめに

サーコウイルス2型(PCV2)ワクチンが接種されるようになって、離乳後下痢も目立ってきている疾病の一つです。離乳後下痢の原因で代表的な病原体は大腸菌です。発生事例を見れば、同豚房でも何ともない個体もあり、病原性大腸菌の存在によって伝染して発症(流行)しているようではなさそうです。「離乳後下痢の原因」については本誌11号でまとめており、ひとことで言えば、「腸管の健康状態」の悪化が主原因として引き金になって起こる感染症と考えてよいと思います。

「離乳後の腸管の健康状態」に関する研究報告はたくさんあり、「小腸形態～絨毛長・陰窩の深さ／消化吸収力」「腸管バリア機能／小腸透過性」の2つに大別されます。本稿では、離乳後の腸管の健康状態の悪化が、離乳後下痢を始め、豚の全身状態にどう影響するかをまとめ、腸管の健康状態維持のために何が検討されているかを研究報告から抜粋してご紹介致します。

小腸形態～絨毛長・陰窩の深さ／消化吸収力

本誌11号でも若干言及しましたが、おさらいをしておきます。

離乳後、10%の子豚が48時間も全く食べないことがあるそうです⁽¹⁾。栄養源急変(母乳から配合飼料へ)・群再編成後のケンカなどによるストレスが原因でしょう。豚は餌食いが止まると体内に蓄積した栄養分を使い始めます。その変化は急で、離乳2-4日後に最大となり、小腸の絨毛長が離乳時の半分以下になることもあるようです(表1)^{(2)~(7)}。絨毛長が短くなる条件は、離乳後、飼料摂取量が少ない、離乳用飼料の蛋白量が多い、可溶性の繊維質主体などが疑われます。乳糖については、乳汁中に大量に含まれているので多い方がよいだろうとの考え方もありますが、離乳豚ではブドウ糖に較べると絨毛長が短くなったという報告があり、こちらを信頼した方がよさそうです。乳糖分解酵素は、絨毛表面の細胞上にあるので、絨毛自体が萎縮してしまえば乳糖分解酵素も少なくなるのかもしれない。本誌11号では「離乳後食べない子豚に一時的にエネルギーを補給するには、嗜好性強化を含めて砂糖が使えないか研究の余地がありそうです」なんて書いてしまいましたが、砂糖分解酵素も絨毛表面の細胞上であり、同じことが考えられます。分解できずに腸管に滞留すると、乳糖不耐症と同じ理屈で便がゆるくなる可能性があります。やるのであれば分解の必要がないブドウ糖ですね。

「離乳」で小腸絨毛が短くなると同時に、消化酵素活性も低下する⁽⁴⁾と報告されており、上記仮説を支持します。蛋白分解酵素(アミノペプチダーゼN)も同じ理屈で、離乳による絨毛萎縮で酵素活性が低下して消化不十分になり、吸収されにくくなる、と考えることができます。

その全身状態への影響は、第一に増体重が悪くなること、第二にストレスによる蠕動運動低下とともに腸管内容物が滞留し、腸管内の微生物バランスが崩れ大腸菌などの微生物感染が起こりやすくなるのが考えられます。病原性の強い菌に当たれば数十%が死亡する例もあるので被害は甚大です。

離乳後の消化器感染で代表的なものは大腸菌です。離乳後下痢の大腸菌はF18線毛を保有、エンテロキシン(LT又は/及びST)を産生している場合が多いようです⁽⁸⁾。線毛はF4(旧名K88)を保有している場合もあり、浮腫病の原因とされるSTx2e毒素を産生する場合があります。F18線毛に対するレセプターは10日齢くらいから観察され徐々に増加し、3~23週齢で一定⁽⁹⁾とのことです。ほ乳期間中は乳汁中に定着阻止因子が含まれているらしく、F18線毛保有大腸菌がほ乳期間中に悪さをすることはありません⁽¹⁰⁾。

腸管バリア機能の低下／小腸透過性亢進

「腸管バリア機能」「小腸透過性亢進」は、切り取った腸管にマーカー物質を加えてみて電気抵抗／電導性などを観察することによって細胞間隙または細胞膜の透過性を測ることができそうです⁽¹⁾。何やら難しいので詳細は省き、研究成果の結論だけお話すると、①離乳により絨毛表面の細胞間接着が剥がれやすくなること(エネルギー不足?アミノ酸など構造構成物質不足?)、②小腸表面の細胞の膜透過性が亢進し物質が流入しやすくなること、③小腸絨毛表面の細胞における栄養分の能動的吸収力が低下すること、④3週齢以内の離乳でその影響が顕著であり、4週齢以降の離乳の場合は①②の影響はより少なく、③の影響は認められないこと、④3週齢離乳でも離乳直後の食下量が正常であればバリア機能の低下はないこと⁽¹⁾、だそうです。3週齢と4週齢のたった1週間でそんなに違うものかと、生命の神秘さを感じずにはられません。蛇足ですが、7~8年前の「デンマークで30頭離乳達成」の情報がありましたが、やったことの一部は「授乳期間を長くすると次産の生存産子が増えるので4週齢離乳」だったと思います。これは離乳子豚にとってもいいということだったのですね。

ほかに、3週齢離乳で大豆蛋白に対して一過性の過敏反応(IgG産生)が確認された事例⁽¹¹⁾があります。自然離乳した12週齢では過敏反応が改善(免疫寛容が成立)する⁽¹²⁾、という報告もあります。「腸管バリア機能低下」と「大豆過敏反応」がどういう関係なのかわかりませんが、想像を逞しくすれば、「小腸透過性亢進で大豆抗原が粘膜より内部に入り込み、待ち受けたIgG+免疫細胞が小腸に炎症を起こして病的状態となる」ということでしょうか? 食物に対するIgGアレルギーはヒトでもあるようですので、豚でも研究が進むことを期待したいと思います。

大腸菌だけでなく、レンサ球菌感染も「離乳後」と関係ある

かもしれません。野外農場で、離乳後下痢が発生しているときにレンサ球菌と思われる心内膜炎が多発する傾向があるという事例がありました。レンサ球菌は、呼吸器系以外に腸管にも常在していることがわかっています⁽¹³⁾。離乳による腸管バリア機能が低下したとき(特に離乳後下痢が起こるような腸内環境のときに)腸管常在菌が増殖し体内に入り込んで悪さをすることも十分に考えられます。実際、3週齢離乳豚の消化管内細菌叢を検査すると、離乳前の胃内では検出できなかったのが3日後には 10^7 コピー/g(内容物)のレンサ球菌遺伝子が検出された⁽¹³⁾と報告されており、状況証拠は一致します。この実験では「離乳子豚は分娩舎にそのまま残し、群編成は行わず、期間中、臨床的には健康で推移した」とのことで、残念ながらレンサ球菌感染促進及び発症は確認されていませんが、小腸の細胞間隙が透いてしまうような条件と重なれば、先の「現象」を説明できる可能性を秘めています。この仮説が正しいなら、腸管の常在菌を薬で叩く前にやるべきことがあるということになります。

腸管の健康を維持する物質

「小腸絨毛は離乳2週間後には回復傾向(表1)」のようですので、肝腎要の離乳後2週間以内で実施された試験成績を中心にご紹介致します。

研究報告で最も多くヒットするのは「fiber」(食物繊維)です。食物繊維は、難消化性の炭水化物で、水に溶けにくいもの、溶けやすいものに分けられます。前者にはセルロース(植物の細胞壁)⁽⁷⁾、リグニン(木質)、キチン(甲殻類の殻、酵母菌などの細胞壁)などがあり、後者にはペクチン(果物)、アガロース(寒天)、グルコマンナン(こんにゃく・酵母)、アルギン酸ナトリウム(海藻)、イヌリン(ゴボウ・芋)、グアーゴム(グアーはマメ科植物、その種から取れるゴム)などがあります。これらはリグニンを除きいずれも多糖類になります。

食物繊維のなかで、離乳後の腸管の健康に好影響を及ぼすものは、水溶性繊維より不溶性繊維のようです⁽⁷⁾。水溶性繊維は、糖質の吸収を遅らせる、腸内で水分を保持し粘度が高まる、便秘改善などの特徴・効果がありますが、小腸での大腸菌増殖を促進する⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ので要注意です(レンサ球菌も増殖促進されるデータも)。植物性蛋白は動物性蛋白より難消化性の水溶性炭水化物が多いからでしょう、離乳後下痢が多いそうです⁽¹⁶⁾。

酸化亜鉛(ZnO)は再現よく離乳後の絨毛萎縮を予防します。その機序ははっきりわかりませんが、絨毛の成長促進に働き⁽¹⁷⁾、(その結果かどうかはわかりませんが)透過性を減少させる⁽¹⁸⁾ようです。機序がわかったら、土壤汚染を心配せずに使える物質が何か見つかるかもしれません。

血漿蛋白も小腸の健康維持に寄与するとの報告がいくつかあります⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾。いずれも文献取り寄せが間に合わなかったので詳細はわかりません。つぎはぎで仮説を立てると、必須アミノ酸のスレオニン⁽²¹⁾は、①ムチンとして消費され腸管腔に大量に分泌されてなくなりやすい⁽²¹⁾、②離乳後、食餌が滞ると供給も一気に減少し不足となりやすい、③腸管粘膜の代謝回転は他の組織に較べると相当速いと予想される、④必須アミノ酸の不足で代謝回転の速い組織は特に蛋白合成に支障を来しやすい、⑤腸管絨毛表面の細胞間接着も蛋白同士の結合であり不足の影響を受けやすい、⑥血漿蛋白は必須アミノ酸が豊富・バランスがよい・利用されやすい、などと想像してしまいます。この検証はマニアック過ぎるので止めておきます。

ほかに、離乳豚が大腸菌に感染すると細胞間接着蛋白が少なくなるのに対し、アミノ酸の一つであるグルタミンを添加するとそれがなかった⁽²²⁾、だそうです。グルタミンは若齢動物で感染軽減効果が報告されているようで、免疫調節との関連性についてデータと考察が述べられています。細胞間接着蛋白減少抑制は、その二次的効果なのかもしれません。

最後に

離乳は、腸管の生理にとって一大イベントです。直後の食滞がなければ絨毛萎縮はほとんどないとのことから、まずは食滞の原因をできるだけ排除することが対策の第一歩でしょう。その次が蛋白レベル、粗繊維レベルのカスタマイズ、離乳後下痢が発生してしまったら治療、という順番と思います。ワクチンは、残念ながらF18線毛に対する抗体を惹起できるものがなく、あったとしても血中抗体を上げても腸管腔に到達しにくいので十分な効果が得られない可能性大です。

集めた資料のなかに「腸管は免疫応答のセンサーである」「腸管内の状態の悪化は免疫応答に悪影響を及ぼす」など免疫にも関連しているようで、ワクチン屋としては無視できません。腸管の健康状態と免疫能に関しては別の機会にご紹介できればと思います。

表1 離乳日齢、離乳後の給与飼料と空腸の絨毛萎縮の程度

報告(年)	離乳日齢	ほ乳期間 餌付飼料	比較条件	離乳後 日数	空腸の 絨毛長*1	備考
Verdonk ⁽²⁾	26日齢	なし	摂取量少ない	3d	38.8%	
				7d	57.0%	
		なし	摂取量多い	3d	62.1%	
				7d	65.6%	
Verdonkら ⁽²⁾	27日齢	なし	制限給餌	4d	49.0%	
				7d	51.4%	
				14d	63.4%	
		なし	不断給餌	4d	57.9%	
				7d	61.9%	
				14d	90.2%	
Boudryら ⁽³⁾	21日齢	?	離乳後 2日間断餌	2d	59.6%	食下量バラツキをなく すため十分量をチューブ による胃内給餌
				8d	63.1%	
				15d	76.5%	
Hedemannら ⁽⁴⁾	28日齢	なし	—	3d	70.7%	
				9d	85.7%	
Spreeuwenbergら ⁽⁵⁾	26日齢	なし	—	2d	63.1%	
				4d	77.3%	
		なし	LL/HP*2	4d	69.1%	P<0.10
				HL/LP*3	4d	
Opapejuら ⁽⁶⁾	17日齢	?	粗蛋白22.5%	3d	82.1%	
				7d	102.7%	
			粗蛋白17.6%	3d	113.1%	
				7d	101.0%	
Hedemannら ⁽⁷⁾	27日齢	あり 21日齢より	低粗繊維7.3%	9d*4	100として以下を相対表示	
			中粗繊維10.4% (低可溶性繊維)		106.1%	大麦外皮9.6%添加
			中粗繊維10.4% (高可溶性繊維)		84.6%	ペクチン7.1%添加
			高粗繊維14.7% (低可溶性繊維)		108.9%	大麦外皮19.1%添加
			高粗繊維14.3% (高可溶性繊維)		99.7%	大麦外皮9.6%添加 ペクチン7.1%添加

*1 離乳時の絨毛長を100として離乳後の絨毛長の相対値を表示した

*2 LL/HP(乳糖低用量/蛋白高用量;乳糖75.0g/粗蛋白441g(飼料1kgあたり))

*3 HL/LP(乳糖高用量/蛋白低用量;乳糖405.5g/粗蛋白153g(飼料1kgあたり))

*4 他の報告によると回復中の時期なので、離乳2-4日後で見てみたかった(筆者の個人的感想)

参考文献

- Peterら, Br. J. Nutr., 105, 967-81, 2011
- Verdonk, <http://edepot.wur.nl/121752>
- Boudryら, J. Nutr., 134, 2256-62, 2004
- Hedemannら, J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr., 87, 32-41, 2003
- Spreeuwenbergら, J. Nutr., 131, 1520-7, 2001
- Opapejuら, J. Anim. Sci., 87, 2635-43, 2009
- Hedemannら, J. Anim. Sci., 84, 1375-86, 2006
- Fairbrotherら, Anim. Health Res. Rev., 6(1), 17-39, 2005
- Coddensら, Vet. Microbiol., 122, 332-41, 2007
- Deprezら, Vet. Res. Commun., 10(6), 469-78, 1986
- Liら, J. Anim. Sci., 68, 1790-9, 1990
- Millerら, Br. J. Nutr., 71, 615-25, 1994
- Suら, FEMS Microbiol. Ecol., 66, 546-55, 2008
- McDonaldら, Res. Vet. Sci., 67, 245-50, 1999
- Van Nevelら, Arch. Anim. Nutr., 59(2), 123-38, 2005
- Montagneら, J. Anim. Sci., 82, 2364-74, 2004
- Xilongら, J. Nutr., 136, 1786-91, 2006
- Zhangら, Brit. J. Nutr., 102, 687-93, 2009
- Ferreiraら, Recent Pat. Food Nutr. Agric., 1(3), 231-5, 2009
- Peaceら, J. Nutr., 141, 1312-7, 2011
- Maoら, Frontiers Biosci. E3, 1192-200, 2011
- Ewaschukら, Brit. J. Nutr., 106, 870-7, 2011