

# サーコウイルス病の疫学

## —そのコントロールと防御でわかっていること—

J.Segalés P.Bækbo

訳：石関紗代子

監訳：石川 弘道

### はじめに

豚サーコウイルス2型(PCV2)は、あらゆる国で飼育されている豚からイノシシまで、どこにでも存在するウイルスです。90年代中頃までにPCV2と離乳後多臓器性発育不良症候群(PMWS)との関連が指摘され、それ以降、繁殖障害や豚皮膚炎腎症症候群(PDNS)、豚呼吸器病症候群(PRDC)、増殖性壊死性肺炎など、たくさんの疾病との関連が示唆されています。そしてこの疾病を総称して豚サーコウイルス病(PCVD)と呼びます。

これらの疾病のうち、PCV2感染との因果関係を科学的に証明する方法は、PMWSと繁殖障害に対するもののみが確立されています。特に経済的に重要度の極めて高いPMWSの被害は、直接的なものと同様のものを含め、EU全体で年間およそ6億ユーロにも上ります。これを踏まえ、今回の報告はPMWSの疫学と予防、およびコントロールに関して、現時点で何がわかっている、まだ何がわかっていないのかをまとめることを目的としました。

### 群でのPMWS 診断法

PMWSの国際的診断基準としては、①臨床症状、②特徴的なリンパ組織の病変、および③病変部からのPCV2の検出の3条件が満たされることとされています。しかし、この3条件は豚個体としての基準です。一方で、成績の大変優秀な農場でも、これらの基準を充たす個体が存在することがわかっています。そこで、

ヨーロッパのPCVD研究協会は群単位でのPMWS診断について議論し、その診断基準に関しての意見をまとめました。もちろんこの基準はまだ議論の余地は残っています。しかし少なくとも、この基準は農場単位でPMWSの相対的重要度を判断するための実用的な糸口となっています。この基準はホームページ (<http://www.pcvd.org>) で公開されていますが、その内容を以下に示します。

### 基準1 豚群としての臨床所見

離乳後の事故率や消耗が、それまでと比較して目立って上昇した場合にPMWSが疑えます。農場に事故率の記録があれば、統計的検査法によって上昇の度合いを判断することができます。記録がない場合は全国平均や地域の平均と比較して、事故率が平均値の50%増しになっていればPMWSを疑います。

### 基準2 PMWSの病理学のおよび病理組織学的診断

剖検は1豚舎で少なくとも5頭は行う必要があります。病豚のうちの半数がPMWSを原因としていたら、病豚の総数とは無関係に、5頭剖検すれば1頭はPMWS罹患豚を発見することができます。病豚を同時に何頭か剖検して病理学的、病理組織学的検査を行い、そのうちで最低1頭は必ずPMWSの所見(上記)を示すようであれば、その豚舎はPMWS陽性であると判断できます。

ここに示した豚群での PMWS 診断指針は、状態の悪い農場でその原因として PMWS が関連しているのか、関連していないのか、を評価するため、客観的統計的基準を確立しようとするものです。現在の群評価の基準は病気が発生、まん延したときには有効ですが、農場単位で評価するには不向きだからです。

## 豚群における PCV2 感染動態

初乳中の移行抗体は授乳期から育成期にかけて減少します。そして育成後期から肥育期までにセロコンバージョン（血清学的陽性転換）と呼ばれる、移行抗体が陰性化した後陽転する状態になります。セロコンバージョンは通常 7～12 週齢くらいで起こります。そして抗体はその後 28 週齢まで続くという報告があります。PMWS は 4 週齢以下の子豚では見られないことが多く、これは母豚からの先天性免疫によって病気の進行が抑えられているためだという野外実験研究の結果もあります。PMWS の陽性農場と陰性農場で比較しても、PCV2 の血清診断結果はほとんど変わらないことが多いです。しかし、症例対照研究で比較してみると、早期の PCV2 感染は PMWS 発症のリスクファクターになりうる、といえます。

## PCV2 の伝播様式

PCV2 は鼻腔、扁桃、気管支分泌物、糞尿サンプルから PCR 法を用いて検出することができます。PMWS 罹患豚から、また発症していない感染豚からも検出できますが、発症していない豚からのウイルス排出は、発症豚と比較すると少量です。PCV2 の実験感染例では PCR 法を用いて、鼻腔、直腸、尿、唾液、眼、扁桃からウイルスが検出されました。PCV2 はあらゆる経路から排出されている可能性があります。しかしほとんどの場合、その主な感染・伝播経路は経鼻、経口感染であると考えられています。多くの実験研究からも、PCV2 は主に鼻腔から伝播するという結果が得られています。ある実地研究で、すでに PCV2 に感染している豚と、感染していない感受性のある豚を一緒に飼育して伝播経路を調べた結果、対照豚に対して接触による直接伝播での感染が認められました。これらの

実験結果と、また、ほとんどの豚が 6 ヶ月齢までにセロコンバージョンしているという事実とを考えると、豚同士での水平感染はかなり高率に起こっていると考えられます。

## PMWS の伝染性

最近のデンマークとニュージーランドの研究では、PMWS 罹患豚と一緒に飼育した健康豚に PMWS が感染したと報告しています。デンマークの研究で 46 日齢以降の豚を対象に実験を行ったところ、PMWS 罹患豚と一緒に飼育した健康豚の 14 頭が PMWS を発症しました。10 頭は PMWS 罹患豚と同じ豚房で飼育されていた健康豚で、直接接触により感染したと考えられます。3 頭は隣の豚房にいた豚で、残る 1 頭は通路をはさんで反対側の豚房にいた豚でした。また、ニュージーランドの研究では、健康豚に PMWS 罹患豚を直接的ないし間接的に 56 日間暴露することで、健康豚に PMWS が発症したことが確認されました。また、4 週齢で PMWS 罹患豚と接触した健康豚は PMWS を発症するのに対して、12 週齢以上の健康豚では発症しないこともわかりました。以上のことから、PCV2 に暴露される日齢が、PMWS 発症の鍵となっていると考えられます。

## 精液による PCV2 の感染性

PCV2 が精液から検出されることはすでに知られているとおりです。現在の研究段階では、雄豚にウイルスを接種すると、その後少なくとも 47 日間は精液からウイルス DNA が検出されることがわかっています。また、自然感染した雄豚の精液からも PCV2 の DNA 断片が得られることがわかっています。しかしこれらの結果からは、感染力のある PCV2 が精液中に存在しているのかわかりません。感染力のあるウイルスは未だ分離されていませんし、バイオアッセイも確立していません。つまり人工授精（AI）でも自然交配でも、PCV2 を広げる可能性があるということを考慮しておくべきです。PMWS の伝播に AI や交配が関係しているか否かは、現在はまだわかっていないのです。

## PCV2の垂直感染

胎子へPCV2を直接接種した場合と、遊離した胚の透明帯に接種した場合について、PCV2の次世代への影響を検討した実験があります。これにより、PCV2は胚や胎子期の感染により垂直感染することがわかっています。しかし実際には母豚からどのようにしてウイルスが胚・胎子へ移行するのかわかっていません。また、垂直感染が頻繁に起こるのかもわかっていません。潜在ウイルスの自然感染についての研究も、ごく限られた数しかないのです。一方、PCV2の経胎盤感染について、母豚へPCV2を経鼻感染させた実験があります。この結果から、PCV2は垂直感染する可能性があるとわかりました。しかし、この研究では、使用した精液に関しては十分な記述がありません。また、SPFの妊娠豚にPCV2を筋肉内投与または経気道感染によって実験感染させた研究もありますが、こちらは反対の結果が出ています。感染させた母豚では急性症状がでていても、その子豚の組織からはPCV2は検出されないという結果です。

また、AI時のPCV2の子宮内感染について調べた実験もあります。実験では4頭のPCV2血清反応陰性の母豚にウイルスを接種しました。1頭は失敗しましたが残りの3頭で経過を観察しました。するとその3頭の母豚は、異常に多数の、死産子豚やミイラ化した胎子を娩出しました。この2つの研究では、どちらも産まれた胎子や新生児の組織からPCV2が検出されました。さらに最近の研究では、同じようにSPF豚でPCV2血清反応陽性の母豚に対して、汚染された精液を用いてAIを行ったところ、母豚に重度の繁殖障害、胎子のミイラ化が現れることがわかりました。妊娠期間中に胎子にPCV2が感染したためと考えられます。しかし、どれくらい頻繁に、PCV2を原因とする繁殖障害が起こるのかは、その地域によって異なるようです。例えば、ヨーロッパではまれにしか起こらないと報告されていますが、韓国では流産・死産の13%はPCV2が原因とされています。これらを考え合わせると、PCV2の自然感染による流産や発情回帰の重要性は、まだ評価できる段階ではないようです。

## PCV2の垂直感染とPMWS発症との関連

PCV2の胎子や胚への影響は前に述べましたが、自然感染の場合にはまだわかっていないこともあります。1) PCV2に先天的に感染している子豚は生存できるのか。2) その場合、どれくらいの割合か。3) 感染している子豚が離乳後にPMWSを発症するか。などです。1) の答えはおそらく“Yes”です。これに関しては実験も行われています。しかし、2)、3) については、現代ではまだ検証する実験データがありません。とても古いデータならありますが、これは胎子期に感染して免疫寛容となった子豚ではPMWSを発症するリスクが高いというものです。

## 精液によるPMWSの伝播

このことについて、世界中で様々な疫学的研究が行われています。イギリス、デンマーク、フランス、スウェーデン、およびニュージーランドにおける成績では、精液はPMWSの伝播および感染源の主な原因からは除外できると結論付けています。

## 豚への感染およびPMWS発症に必要なPCV2のウイルス量

豚への感染に必要なPCV2の最低量は未だ明らかにされていません。実験的には1頭あたり  $10^2$  TCID<sub>50</sub> 以上のウイルス量を接種すれば十分であることがわかっていますが、一方で、接種するウイルス量は、PMWS発症やPCV2の不顕性感染を起こすための主な要因ではないとする見方もあります。 $2 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub> のウイルスの鼻腔内接種でPMWSを発症したという報告がある一方で、 $4.3 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub> のウイルスを接種したノトバイオート豚や、106.8 TCID<sub>50</sub> 相当のPCV2を含むホモジネート組織を接種したコンベンショナルの血清反応陰性豚では、病気の発生は見られなかったという結果もあります。これらの結果に関して、PCV2の株間での病原性の違いが原因となっている可能性も考えられますが、PMWSという病気が多因子的な性質によって、その発症に必要なPCV2の最低ウイルス量の決定も困難になっているのです。

## PCV2の持続感染

フィールドでは22週齢以下の豚の血清からPCV2のDNA断片が検出されています。PCV2の持続感染はPMWS陽性農場でも陰性農場でも起こっているようです。しかし、このウイルス血症が連続的なのか、または断続的なのかは調べられていません。PCV2の実験感染では、最終的に接種後21～71日では血中や組織中にウイルスが検出される割合が多いので、フィールドでのデータはこの実験研究によっても裏付けられます。また別の実験で、ある1頭の豚からはウイルス接種後125日で、組織からPCV2のDNA断片が検出されたという報告もあります。このように、PCV2は一定の割合で持続感染を起こす可能性があると考えられます。しかしそのメカニズムについてはまだわかっていません。

## PCV2の豚以外の動物への感染性

PCV2感染症とPMWSは豚とイノシシの病気であると述べてきました。イノシシ科以外の動物で、牛、山羊、羊、馬、犬、猫、ネズミ、人については血清学的検査結果で感染の所見は示されていません。獣医師などのいわゆる“ハイリスクグループ”でも結果は陰性でした。最初に行われた血清学的検査によると、人、牛、ネズミは陽性となったとありますが、これは最初の血清反応での擬陽性結果であったと現在では考えられています。

## いくつかのPMWS誘発因子がわかっているか

PMWSとは、PCV2感染が関与し、感染因子または非感染因子の影響で臨床的発症に至る、多因子的な性質を持った疾病であると定義されます。

### ●感染性の危険因子と誘因

PCV2をPRRSVやPPV、*Mycoplasma hyopneumoniae*と混合感染させることで実験的にPMWSを再現しています。この実験は疫学データによって裏付けられており、PMWS陽性農場ではPCV2感染に付随して、広範な病原体の感染が見られます。PCV2に対する免疫状態もPMWS発症の危険因子と考えなければ

ばいけません。PCV2に対する抗体を持っている豚では臨床症状を示さず、リンパ節の組織学的検査での病変も軽度であるためです。分娩舎の母豚がPCV2に感染したり、またPCV2抗体のレベルが低い状態だったために、子豚がPMWSを発症してしまい、農場の事故率に深刻な影響を及ぼしたという報告もあります。

### ●非感染性の危険因子と誘因

PMWS陽性農場ではある状況によっても、発症や症状など病態の転機が左右されると考えられます。

- 1) いくつかの悪化要因や危険因子は、経験的な日常作業、管理の結果として起こるのではないかと考えられます。フランスの最初の研究によると、農場の管理方法の誤りを指摘し、マデック20の法則（病気の影響を低減させるための管理リスト）を実施したところ、深刻な被害を受けていたPMWS陽性農場で大幅に事故率が低下しました。
- 2) 危険因子を評価する症例対照研究が、デンマーク、フランス、スペイン、イギリスなどで行われました。PMWSのリスク低減に関連する要因は、農場防疫策、外部導入豚の隔離、長靴や衣服の交換、離乳および分娩舎の空舎期間、定期的な外部寄生虫の駆虫、妊娠母豚の群飼育などです。これらはすべてPMWSのリスクを低減しました。
- 3) PCV2を感染させて免疫刺激を与えたノトバイオートの豚にPMWSを実験的に発症させた研究結果も、多くの農場実地研究によって裏付けられるものでした。PCV2に感染した豚に、ある市販の豚用オイルアジュバンドワクチン、または免疫賦活剤を接種すると、明らかにPMWSを誘発する作用があるというものです。この結果は議論を呼ぶものですが、少なくともある特定の状況下では免疫活性化することがPMWSを誘発する潜在的因子になり得ることを考えておくべきです。
- 4) 農場スタッフや獣医師は、豚の遺伝系列によって、特にイノシシの遺伝系列に関して、PMWSに影響されやすい種があることを指摘しています。これは、「ランドレース種は、デュロック種や大ヨークシャー種に比べるとPMWSの病害を受けやすい」という最近の研究で実証されました。他にピエト

レン種を使用した研究もありますが、この結果は矛盾するものとなっています。ある研究では、ピエトレン種では感染母豚から産まれた子豚にPMWSの影響は見られないという結論ですが、別の研究では、離乳後のPMWSに関連した事故率はほかの種と比べるとより低いと結論付けています。PMWSに対する抵抗性の遺伝的な解明については更なる研究が現在も継続中です。

## PMWSをコントロールする方法を、われわれは知っているか？

PMWSは多因子性の疾病なので、その効果的なコントロール方法としては、PCV2の感染をコントロールするという以外に、PMWS誘発因子に関する理解に焦点を当てることにします。各々の農場における誘発因子を理解し、そのコントロールと根絶を目指します。PMWSの進行と防御に関する要点は先ほど概説しました。PMWSコントロールについて、科学的、理論的に実証されている事項を以下に示します。

### ●管理

いわゆる「マデック20の法則」の実践によって大きな成果が得られています。法則を忠実に実践することで最高の改善率が得られました。

### ●混合感染

離乳後、ウイルスや細菌の混合感染を防ぐことでPMWSの発症を軽減するようにします。実際にアメリカでは、肥育豚に承認済みのPPVワクチンを接種してPMWSのコントロールに成功しています。しかし、このPPVワクチンによってPMWSの症状を示す豚が減るという効果について実験的には証明されませんでした。PMWSの被害軽減を目的としたPRRSVやマイコプラズマのコントロールに関して言えば、現在までに発表された実験成績は有効ではありません。

### ●免疫調節

実際の知見から、有効なワクチンをやめてしまうリスクと、一定数の豚のうち低い確率でPMWSを誘発するリスクを比較して、前者のリスクの方が大きいときは衛生プログラムからワクチンを除いてしまうこと

は不適切であることもあります。したがってPMWS陽性農場では、有効な検査結果に基づいておおよそのPCV2の感染時期を予測し、被害を最小限に抑えられるようなタイミングでのワクチネーションプログラムを考えることが必要になってきます。

### ●栄養

イギリスのいくつかの農場では、PMWS罹患豚の食餌を変更することで、豚同士での感染を部分的にコントロールすることに成功しました。また、ある単回調査では、抱合型リノール酸がPCV2の実験感染を改善したことが示されました。ある栄養因子によってPMWSの進行が減る可能性を示唆する、経験的および実験的予備データもありますが、この疾病に対して栄養の実質効果を立証するためにはまだ科学的情報量が不足しています。

### ●血清療法

PMWS陽性農場で、哺乳子豚や離乳子豚に、肥育豚由来の過免疫血清を皮下注射して事故率を低下させることに成功したという報告があります。しかし、この手法の成功率も不安定であり、いくつかの農場でこの血清療法が試みられてはいましたが有意な効果は得られませんでした。より厳密な使用法で血清療法を行い、自然感染例および実験感染例に関して症例対照研究を行いました。PMWSの重症化を抑え、PMWSをコントロールするという均一で一般的に有意な効果は示されませんでした。血清療法の作用機序も未だに解明されていません。さらに、血清療法は潜在的に別の感染症の伝播を防ぐためにも厳格に統制された手法で行われるべきです。

## PMWSを防ぐ方法を、われわれは知っているか？

PMWSおよびPCV2感染症に関する新情報は、ヨーロッパと北アメリカからのPCV2ワクチンの登場です。前述した科学研究ですでに述べていますが、異なったプロトタイプのワクチンがあります。不活化したPCV2分離株に由来するもの、PCV1とPCV2のキメラウイルス、そしてPCV2DNAサブユニットワクチンです。これらはリンパ組織の病変を軽減するほか、

PCV2の出芽を短縮化しウイルス血症の時間を短くします。しかし、これらのワクチンはまだ実地試験を行っていませんので、実際の効果はまだわかりません。

2004年から母豚および候補豚用のアジュバンド加PCV2不活化ワクチンが市販されており、特別に許可を受けたヨーロッパの国（フランスとドイツ）で使用が始まりました。2006年以降は同じワクチンがデンマークで、そしてイギリスとカナダのいくつかの農場でも使用されています。最近ではヨーロッパでは50万頭以上の母豚にこのワクチンを接種していますし、カナダでも同じくらいの頭数に接種しています。その結果、離乳後の事故率は有意に減少しています。2006年には北アメリカで3種の子豚用のPCV2ワクチンが販売開始しました。そのうち1つは前述の不活化キメラウイルスのワクチンで、後の2つはパキユロウイルス系で発現させたPCV2のORF2がコードしているカプシド蛋白を基礎にしたものです。仮報告書では離乳後の事故率の著しい改善が示され、場合によっては極めて有効だという結果となっています。

確かにPMWSで深刻な被害を受けている農場ではPCV2ワクチンはPMWSをコントロールして抑えていくための有力な武器のひとつであるようです。しかし驚くべきことに、このワクチンの接種を止めた後の全体の事故率が、PMWSが入る前の事故率よりもよくなったという農場も何箇所かあるのです。少なくともこれらの場合、ワクチン接種によって未知の、無症状のPCV2が原因となっている、またはPCV2と関連している病気に対して、効果があったと考えられるかもしれません。

## 考察

PMWSの疫学、コントロールと防御について何がわかっていて、またわかっていないかを、まとめて再検討しました。今回はこの話題に関連した最も重要な問題のいくつかを取り上げようと試みました。この10年間、われわれはPCV2感染症についてのたくさんの研究を行ってきました。しかしPMWSの疫学は未だに十分には理解されていません。まだ答えが見つからないままであり、鍵となる問題は、PCV2感染症が広

範囲に広がっていたにもかかわらず、PMWSは突然現れたという点です。PCV2は数十年間同じように豚に存在していたにもかかわらず、PMWSは世界的な流行として現れました。また、ヨーロッパと北アメリカの間で、PMWSとPCV2の因果関係については長年にわたり議論されている問題であることも、注意すべき重要な点です。

豚の間でのPMWSの流行は、PCV2の新たな株の出現の結果でしょうか？まだ確認されていない、新しい伝染性の病原体の出現？未知の非感染性因子のために？またはPCV2と未知の感染性因子および非感染性因子の組み合わせが原因なののでしょうか？これらの質問の大部分は、まだ未解答です。一方で、PCV2ワクチンが、PMWSのコントロールに対してははっきりとした明らかな効果を示せば、PMWSとの因果関係においてPCV2が中心的役割を担っていると見ることができます。しかし現在ワクチンの状況は、多因子的な疾病であるPMWSの現状を変えてはいません。他の付随する要因は、子豚がPCV2に感染したときに悪化させるような働きを持つものかもしれません。

農場でPMWSを防ぐ計画を立てるときには、管理の改善、混合感染疾病のコントロール、免疫賦活化、その他をしっかりと考慮しなければいけません。

## 《監訳者注》

本稿は、2007年6月24～27日にポーランドのクラクフで開催された「第5回新興疾病および再新興疾病に関する国際シンポジウム」で発表されたスペイン・バルセロナ大学のセガレス先生の講演内容を、直接筆者の快諾を得て、翻訳したものです。