

4. 日本の養豚産業で問題となっている常在性ウイルス感染症

恒 光 裕

農研機構 動物衛生研究所ウイルス病研究チーム

日本の養豚産業は、2009年2月時点において6,890戸の農場が9,899,000頭の豚を飼育し、国内消費の約半分の豚肉を生産している。この20年間の飼育頭数に大きな変化はない一方、農場数は86%減少し、急激な規模拡大が進んでいる。このような中、1990年代より豚繁殖・呼吸障害症候群ならびにブタサーコウイルス関連疾病と呼ばれる2つの新興ウイルス感染症が発生し、日本の多くの農場で常在性疾病として大きな経済損失を与えている。両ウイルス病の臨床的な概要ならびに疾病対策の現状を簡単に説明する。

1. はじめに

世界では約9.2億頭の豚が飼育されているが、中国の4.5億頭を筆頭にアジア全体で世界中の豚の6割にあたる5.5億頭が飼育されており、アジアが世界養豚の中心地帯となっている。

日本では2009年2月時点で9,899,000頭（その内母豚は937,000頭）の豚が飼育され、国内需要豚肉の約半を生産している。この20年で飼養頭数に大きな変化はない一方、飼養戸数は50,200戸から6,890戸と激減し、急激な大規模化・集約化が進んでいる（図1）。このような大規模化・集約化は低コスト生産や生産効率の向上を目的としたものであるが、個体単位での生産性は必ずしも向上していない。生産性の指標となる年間の農場回転数（と畜頭数／総飼養頭数）や母豚1頭当たりの出荷頭数（と畜頭数／総母豚数）は、この10年でむしろ減少傾向にある。その主要原因として子豚の死亡が考えられる。注目すべき点は、この5年間で離乳から出荷までの肉豚における死亡率が5.6%から10.5%と倍増していることである（図2）。肉豚の死亡は特に離乳以降肥育初期までの子豚に多く、時に子豚の死

亡率が20-30%を示す農場も認められる。哺乳豚を含めると日本では少なくとも年間約200万頭の子豚が出荷を待たずに死亡、あるいは予後不良として淘汰されていると推測される。同様な状況は日本以外の多くの国でも認められている¹⁻⁴⁾。

なぜ子豚の死亡率が高いのか？その最大要因として豚繁殖・呼吸障害症候群 (porcine reproductive and respiratory syndrome: PRRS) とブタサーコウイルス関連疾病 (porcine circovirus associated diseases: PCVAD) と呼ばれる2つのウイルス関連疾病が考えられている¹⁻⁵⁾。両疾病とも、近年突如養豚産業に出現した新興感染症である。PRRSによる経済損失は米国で年間5億6千万ドル、PCVADによる経済損失はEUで年間6億ユーロと報告されている^{6,7)}。両疾病の共通点として、起因ウイルスは世界の多くの農場に既に常在化していること、他の病原体との混合感染が頻繁に認められること、発病機構や免疫応答に不明な点が多く残されていることなどがあげられる。ここではPRRSとPCVADの臨床的な特徴や疾病制御の現状などを簡単に記し、養豚現場の一端をお示ししたい。

2. PRRS ウイルス

PRRSは母豚の繁殖障害ならびに子豚の呼吸障害を主徴とし、1980年代に突如出現したウイルス性疾病である。1987年に米国で最初に報告されて以降、世界の多くの国々で発生が確認されている。発生当初は病因が不明であったことから、豚のミステリー病、青耳病などと呼ばれていたが、1991年にオランダで豚肺胞マクロファージを用いて原因ウイルス (PRRS ウイルス: PRRSV) が分離同定された¹⁾。日本ではPRRSVは1993年に分離された^{8,9)}。

連絡先

〒305-0856

茨城県つくば市観音台3-1-5

農研機構 動物衛生研究所ウイルス病研究チーム

TEL : 029-838-7763

FAX : 029-838-7763

E-mail : tsunemi@affrc.go.jp



図1 大規模養豚場。繁殖から肥育まで1農場内で実施されている。

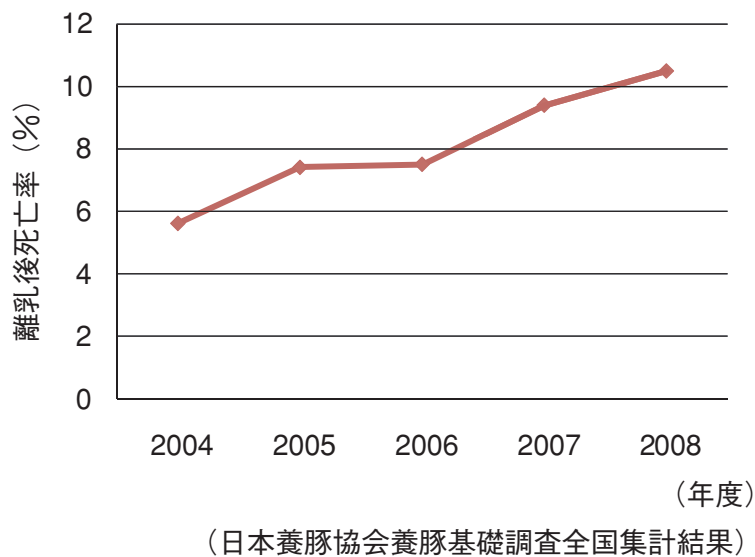


図2 2004～2008年度の離乳後豚死亡率の推移

PRRSVはニドウイルス目 (*Nidovirales*), アルテリウイルス科 (*Arteriviridae*), アルテリウイルス属 (*Arterivirus*) に属し, 直径 50-65 nm のエンベロップを有する小型のウイルスである。ゲノムは約 15 キロベースのプラス鎖 RNA で, 8 個の ORF が存在する。ORF1a と 1b はゲノムの 80% を占め, RNA レプリカースをコードする。6 個の ORF (2 から 7) はゲノムの 3'末端側に位置し, ウイルス構造蛋白質をコードする。主要なエンベロップ蛋白質である GP5 は, ORF5 がコードする糖蛋白質であり, N 末端の外部ドメインに主要な中和エピトープが存在する。ORF5 遺伝子は遺

伝学的に多様であり, 感染防御上重要と考えられていることから, 当該遺伝子を標的として分子系統樹解析が多数実施されている。

3. PRRS の分布と臨床症状

本病は現在世界中に広まっているが, オーストラリア, ニューージーランド, フィンランド, ノルウェー, スウェーデン, スイスは清浄国である。日本を含めて PRRSV が常在化している国では, 60-80% の農場が PRRSV 陽性であると推測されている。筆者らは 2006-2008 年に 12 都道府県よ



図3 PRRS 発病子豚。耳翼にチアノーゼが認められる。
(石関紗代子原図)

り 78 農場を無作為に抽出して抗体検査を実施した結果、72 農場 (92%) が PRRSV 抗体陽性であった。一般に規模が大きい農場の陽性率は高く、大規模農場では PRRSV が常在化している例が多い。

PRRSV は主に高分化の単球由来細胞 (肺胞マクロファージ、肺の血管内マクロファージ、リンパ組織のマクロファージ) で複製する。実験感染では PRRSV 攻撃後 24 時間以内にウイルス血症が確認され、ウイルス血症は長期間持続し (ウイルス分離で通常 3-4 週間、RT-PCR 法ではそれ以上)、扁桃や肺などからさらに長期間ウイルスが検出される。このように PRRSV は持続感染する特徴を有し、多くの農場で PRRSV が常在化している大きな要因と考えられる¹⁾。

PRRS の発生経過や臨床症状の程度は農場によって異なるが、初発生農場では、一部の豚に発熱、食欲不振、元気消失、耳翼のチアノーゼ (青耳病) などが最初に認められ、次に、母豚に流産を主徴とする繁殖障害と、新生豚の死亡ならびに呼吸障害などが起こる場合が多い (図 3)。繁殖障害と新生豚の死亡は通常 1-4 ヶ月で終息するが、離乳後子豚 (離乳豚と肥育初期豚) に呼吸障害や発育遅延が継続して発生する。大規模農場では PRRSV が一度侵入すると常在化しやすい。PRRSV が常在化した農場では、臨床症状の発現の程度は農場間で大きく異なる。臨床症状がほとんど認められない農場から、子豚の呼吸障害による死亡率が非常に高く且つ流産が頻発する農場まで様々である。その要因として、ウイルスの多様性 (後述)、感染時期、免疫状態、混合感染、飼育環境や飼育管理などの相違が上げられる¹⁾。

すなわち、離乳後子豚の死亡率は豚飼育期間中のウイル

ス感染時期により大きく異なる。母豚と共に哺乳豚でも PRRSV 感染が頻繁に確認される農場では、離乳後子豚の死亡率は通常高く、逆に出生から肥育舎移動時 (通常体重 30 kg で 70-80 日齢) までの子豚でウイルス感染の確認されない農場では、死亡率は低い²⁾。哺乳豚や離乳豚 (4-8 週齢) は肥育中後期の豚 (16-24 週齢) に比べてウイルス血症の期間が長く、肺胞マクロファージでの複製量も多いことが報告されている^{10,11)}。他の病原体との混合感染の有無はウイルス複製や症状の程度を左右する大きな要因であり、*Bordetella bronchiseptica* や *Mycoplasma hyopneumoniae* の感染は PRRS 肺炎の症状や病変を悪化させる^{12,13)}。また、PRRSV の感染は *Streptococcus suis* 2 型の感染率を上昇させ、*Salmonella choleraesuis* 感染の重篤度を増加させるほか、PCVAD の発生要因になることなどが知られている^{3,14,15)}。

4. PRRSV の多様性と免疫応答

PRRSV は遺伝学的ならびに抗原学的に北米型 (2 型) とヨーロッパ型 (1 型) に区別され、両者はゲノムの塩基配列で約 40 % の相違がある。これまで日本で確認されている PRRSV は北米型のみであるが、両型どちらも存在する国は多い^{1,16)}。両型の PRRSV ともそれぞれ抗原学的ならびに遺伝学的に多様性が認められる^{17,18,19)}。野外検出株を ORF5 遺伝子の塩基配列で比較した場合、ウイルス株の違いは農場毎に認められる場合が多く、また同じ農場内でも時に異なったクラスターに位置する株が同時に検出される¹⁾。ウイルス株の違いは疾病対策を考える上で大変重要となる。すなわち、PRRSV に感染耐過した豚は、homologous なウイルス株に再暴露した場合、少なくとも最初の感染から約 600 日間はほぼ完全に防御することが知られている²⁰⁾。こ



図4 コンテナを利用した子豚舎。

のことから、通常のサイクルで更新される母豚は、homologous 株の再暴露に対して再感染ないし再発症しないと考えられる。一方、heterologous なウイルス株に暴露した場合は、再感染する可能性が高い。この場合、初感染よりも通常抵抗性を示すが、その程度は株の抗原性や病原性によって異なる。このことが、PRRS 耐過母豚群においても時に流死産の流行が起きること、ワクチン効果が不定であることの大きな理由と考えられている^{1,2)}。したがって、複数の株を農場に存在させないこと、新たな株を農場に入れないこと、母豚群の免疫状態を一定に保つことなどが PRRS 対策上重要視される²⁾。

ウイルス株間に病原性の違いが存在する。農場への PRRSV 侵入前後でまったく臨床症状や発育成績に変化がみられない株がある一方、近年、中国やベトナムで大問題となっている高病原性 PRRSV の存在まで様々である^{1,21-24)}。この高病原性 PRRSV は非構造蛋白質の1つである NSP2 領域に30アミノ酸の欠失が共通して認められるが、当該領域を欠失のない低病原性株のそれと置き換えても病原性はほとんど低下しないことが実験感染で確認されている²⁵⁾。

PRRSV に対する免疫応答は不明な点が多い²⁶⁾。感染7-10日後より ELISA や IFA で抗体が検出されるが、これらの抗体は防御効果を示さず、抗体依存性の感染増強に関与することで有害である可能性も示唆されている。一方、中和抗体の産生時期は遅く、抗体価は低い。また、ELISPOT で検出される PRRSV 特異的 IFN- γ 分泌細胞数は感染当初は多くない。PRRSV は宿主の免疫応答を調節する。ウイルスは IFN- α 産生をほとんど誘導せず、IL-10 産生を促進する。中和抗体産生の遅延は、GP5 での主要な中和エピトープ近くに存在する decoy エピトープにより起きている可能性が報告されている²⁷⁾。

5. PRRS 対策の現状

PRRS 対策において特に重視される点は母豚群でのウイルス循環の制御であり、子豚への垂直ならびに水平感染、特に離乳前までの子豚への感染を如何に防ぐかが重要と考えられている²⁾。母子感染が起ると感染子豚は離乳舎での感染源となり、PRRSV は同居子豚に水平伝播する。この結果、離乳舎でオールイン・オールアウト管理を実施しても PRRSV は排除されず、離乳初期から多くの子豚が PRRSV に感染するようになる。このような感染環を遮断するため、繁殖候補豚の管理がまず重要となる¹⁾。外部の PRRS 陰性農場から導入した PRRSV 未感染の繁殖候補豚を、PRRSV 陽性の母豚群に組み入れる前に一定期間隔離飼育し、その間にワクチン接種、あるいは農場に常在している PRRSV に暴露させて防御免疫を誘導する管理が一部農場で実施されている。このような方法を馴致 (acclimatization) と呼ばれている^{28,29)}。隔離飼育は少なくとも60-90日間実施され、ELISA 抗体の陽転とウイルス血症の陰転を確認した後、繁殖候補豚は繁殖舎に移動される³⁰⁾。母子感染が確認されない農場において離乳豚のオールイン・オールアウト管理を徹底することにより、子豚での感染日齢が遅くなり、その結果、PRRS の病態は通常軽減される。離乳豚のオールイン・オールアウト管理を比較的容易に行うため、様々な簡易子豚舎が利用されている (図4)。

外部から PRRSV を侵入させないために、一部の農場では極めて高度な農場防疫措置 (養豚産業ではバイオセキュリティと呼ばれる) が実施されている。農場に出入りする車両は限定され、その洗浄消毒は徹底して行われる (図5)。ヒトの出入りはシャワーイン・シャワーアウトであり、下着まで全て交換する。場内に持ち込む小物などの消毒を目



図5 養豚場に設置された車両洗浄消毒施設。(呉 克昌原図)

的として紫外線殺菌ハッチが場内との境界線上に設置されている。

農場から PRRSV を排除する方法として、豚の総入れ替え、農場閉鎖（4-8 ヶ月間外部から豚の導入を止める）、摘発・陶太などが報告されている^{1,2,31}。しかし、PRRSV の清浄化が達成されて間もなく、ウイルス侵入により再び陽転化してしまう農場も多い。特に、養豚密集地域での清浄化は地域単位で取り組む必要がある。米国養豚獣医師協会（AASV）は PRRS 対策の長期目標として米国での PRRS の撲滅計画を提唱している。

6. PCV2 と PCVAD

PCVAD はブタサーコウイルス 2 型（porcine circovirus 2: PCV2）が関与する疾病である。1991 年カナダにおいて離乳豚の発育不良、呼吸困難、死亡率上昇などを主徴とする疾病が認められ、離乳後多臓器性発育不良症候群（postweaning multisystemic wasting syndrome: PMWS）として報告されたのが最初である^{3,4}。現在、PMWS は PCVAD の一病型と考えられている（後述）。PCVAD は 1990 年代後半より他の多くの国でも発生が確認され、世界の養豚産業に深刻な打撃を与えている。日本でも 1996 年より PCVAD の発生が確認され³²、近年では南九州や関東の一部養豚地域において離乳後の死亡率が最大 50% に至るといふ本病の発生が報告されている。このように PCVAD は発生が確認されてまだ 10 数年しか経過していない新興疾病である。

ブタサーコウイルス（porcine circovirus: PCV）はサーコウイルス科（*Circoviridae*）、サーコウイルス属（*Circovirus*）に属し、エンベロープのない直径約 17 nm の小型ウイルスで、約 1.8kb の 1 本鎖環状 DNA をゲノムとして持つ。

PCV は豚腎臓由来株化細胞（PK-15）の迷入ウイルスとして 1974 年に初めて検出された³³。豚での実験感染で臨床症状ならびに病変形成が認められないことから、このウイルスは非病原性と考えられている³⁴。一方、1990 年代後半より突如出現した消耗性疾病の発症豚から新奇な PCV が検出され、抗原学的ならびに遺伝学的に PK-15 細胞の迷入ウイルスとは明確に区別されることから、PK-15 細胞の迷入ウイルスを PCV1 型（PCV1）、疾病関連ウイルスを PCV2 として区別するようになった³⁵。PCV のゲノムには 11 個の ORF が存在し、ORF1 は複製蛋白質、ORF2 はカプシド蛋白質をコードする。

PCV2 は世界中に分布しており、出荷豚の抗体陽性率は 100% に近いと推測される^{3,4}。また、遡り調査により、少なくとも 1969 年には PCV2 感染が既にあったことが明らかになっている⁴。しかしながら、PCVAD の発生が確認される農場は一部である。すなわち、PCV2 感染イコール PCVAD 発生ではなく、通常の病原検査や血清検査のみで PCVAD を診断することは難しい。また、PCV2 の病原学的意義が十分に解明されたわけではなく、PCVAD の発生機序は不明な点が多い。このような状況下、PCV2 ワクチンが開発され、日本では 2008 年春から利用可能となった。2009 年夏時点において日本で飼養されている子豚の約半数に PCV2 ワクチンが接種されている。

7. PMWS と PCVD/PCVAD

PCV2 感染は、PMWS 以外にも豚皮膚炎腎症症候群（PDNS）、豚呼吸器病症候群（PRDC）、繁殖障害などにも関与することが報告されている^{3,4}。このため、2002 年頃よりヨーロッパでは PCV2 が関与するこれらの疾病を総称してブタサーコウイルス病（porcine circovirus diseases:



図6 PCVAD 発病豚。顕著な削瘦と発育不良が認められる。(矢光 潤原図)

PCVD) と呼び始めた^{3,7)}。一方、北米では1991年の初発以降もPMWSの発生が確認されてきたが、PMWSの発生報告数はヨーロッパに比べて少なかった。しかし、2004-2005年からカナダ東部や米国南東部を中心としてPMWSの発生報告数が急増した^{4,36)}。これらの多くが従来確認されたPMWSよりも重度で経過が早く、高い死亡率を示し、時には肥育中後期の豚にも発生した。このことから、2006年にAASVはPCV2が関与する疾病をPCVADと総称するよう提案し(<http://www.pork.org/porkscience/documents/pcvadbrochure.pdf>)、現在ではPCVADという用語が広く使用されている。PCVADは前述のPCVDと同義語であり、またPCVADの主体はPMWSである。

8. PCVADの発生要因

実験感染によるPMWSの再現試験ならびにPCV2ワクチンの効果試験によって、PCV2とその免疫はPMWSの発症や制御に重要な役割を果たしていることが明らかにされている^{3,4)}。PCV2の感染性DNAクローンの接種によってもPMWSの特徴病変の形成が報告されている³⁷⁾。しかしながら、PMWSを含めてPCVADの発病機序には依然不明な点が多い。

PCVADの発病にはPCV2以外にコファクターの存在が重要と考えられ、コファクターはPCV2複製を許容する細胞の数を増加させるのではないかと推測されている^{3,4)}。血液、リンパ組織及び他の組織での高PCV2量はPCVADの発病と密接に関連する。コファクターとして、PRRSV、ブタパルボウイルス、ブタインフルエンザウイルス、*Mycoplasma hyopneumoniae*などの病原体、病原体以外では飼養環境要因(ピッグフロー、衛生状態、密度、換気、温湿度など)、豚の遺伝学的要因などが推測されている。ま

た、ワクチン接種などによる免疫刺激もコファクターとして報告されているほか、未知の病原体(Agent X)の関与も否定されていない^{3,4)}。

PCV2複製をサポートする主要な細胞は未だ明らかではない。大量のウイルス抗原が発病豚のマクロファージや樹状細胞で検出されるが、これらは蓄積であって細胞中でのウイルス複製ではないとも考えられている^{3,4,38)}。また、PCV2は感染性の喪失あるいは細胞死の誘発なく樹状細胞中で存続することが報告され³⁹⁾、樹状細胞がウイルスの全身分布にかかわっているとも推測される。

PCVAD発病豚では、リンパ組織ならびに末梢血でのリンパ球減少が共通の特徴として認められるが、リンパ球減少の発現機序は解明されていない。

9. PMWSの症状と診断

PCVADの病型としてPMWS、PDNS、PRDC、繁殖障害などが報告されている。しかし、複数の病型が農場で同時に認められる場合が多く、また典型的なPMWS以外は症状や診断において未整理な部分が多い。PCVADの主体であるPMWSの症状と診断基準を以下に示す。

PMWSは、最近では重度の全身性PCV2感染とも呼ばれている。通常2-4ヶ月齢の豚で観察され、臨床症状として、元気消失、増体量の減少、削瘦、被毛粗剛および呼吸困難が一般に認められ、時に発熱、黄疸、下痢、皮膚の蒼白が観察される(図6)。肉眼病変として全身リンパ節の腫大がみられ、特に浅そ径、腸間膜、肺門および縦隔リンパ節で著しく、時に正常の2-5倍に達する。組織学的にはリンパ濾胞でのリンパ球減少と傍リンパ領域を含めた組織球や多核巨細胞による肉芽腫病変がPCV2抗原を伴って認められる。浸潤した組織球内にはぶどうの房様の細胞質内封入

表1 PCV2 遺伝子型の呼称

・ PCV2a, 北米型, PCV2 group2, PCV2 type2, RFLP パターン 322-old, RFLP パターン 422
・ PCV2b, ヨーロッパ型, PCV2 group1, PCV2 type1, RFLP パターン 322-new
・ PCV2c

表2 日本で市販されている PCV2 ワクチン (2009 年 9 月時点)

	PCV2 ワクチン		
	サーコフレックス	ポーシリス PCV	サーコバック
接種豚	子豚	子豚	母豚
抗原	不活化バキュロウイルス 発現 ORF2 蛋白質	不活化バキュロウイルス 発現 ORF2 蛋白質	不活化 PCV2
アジュバント	カルボキシビニルポリマー	軽質流動パラフィン等	軽質流動パラフィン等
用法用量	3-5 週齢子豚に 1ml を 1 回筋肉内注射	3-9 週齢子豚に 2ml を 1 回筋肉内注射	初回：妊娠豚に 2ml を 3-4 週間隔で 2 回 筋肉内注射 次回以降：分娩予定日の 2-4 週間前に 1 回筋肉内注射

体がみられる。間質性肺炎、間質性腎炎、壊死性肝炎などが時に観察される。

PMWS の個体診断として、以下の 3 つの基準を満たす必要がある⁴⁰⁾。

- (1) 臨床症状：元気消失、発育不良、体重減少、時に呼吸困難、そ径リンパ節の腫脹、下痢、黄疸
- (2) 特徴的なリンパ組織病変：肉芽腫性炎症を伴うリンパ球減少、時に封入体や多核巨細胞の存在
- (3) リンパ組織病変内で PCV2 検出：免疫組織化学染色あるいは *in situ hybridization*

Kawashima らは⁴¹⁾、日本の 129 農場において離乳後に発育不良を呈した豚計 692 頭（農場あたり 2-9 頭）の解剖検査を実施した。その結果、23.4 % の個体が PMWS と診断され、50.4 % の農場で PMWS 発病豚が検出された。一方、PMWS 発病豚が検出された農場において 30-120 日齢豚の死亡率は 0.1 % から 32.0 % と様々であり、平均死亡率は PMWS 発病豚が検出されなかった農場と有意な差が認められなかった。このことは、PMWS 発病豚は離乳後子豚の死亡率が低い農場でも時に存在することを意味する。同様な成績は欧米でも報告されている^{3,42)}。このことから、ヨーロッパでは豚群として PMWS を診断するよう、以下の群診断基準 (herd case definition) が提案されている³⁾。以下の 2 つの基準を満たす必要がある。

- (1a) 過去の離乳後子豚の死亡率記録がある場合は以下のいずれかを選択：

- ・ 最近の死亡率 \geq 過去の平均死亡率 + 1.66 \times SD
- ・ 最近の死亡率が過去の平均死亡率に比べてカイ二乗検

定で有意に高い

- (1b) 過去の死亡率記録がない場合：

国あるいは地域の平均死亡率の 1.5 倍以上の死亡率

- (2) 5 頭以上の病理解剖検査により、少なくとも 1 頭が上記の PMWS 個体診断基準をみす。

すなわち、離乳後子豚の死亡率が低い農場では PMWS 発病豚が存在してもその発生は散発型であり、豚群として PMWS 対策をさほど考慮する必要がないとも考えられる。一方、PMWS 発病豚が存在して且つ死亡率の急激な上昇（流行型）や高い死亡率の長期的持続（常在型）が認められる農場では、PMWS は群疾病として重要となる。

10. PCV2 の遺伝子型

近年、ORF2 の系統樹解析により PCV2 は少なくとも 3 つの遺伝子型に分かれることが明らかになった。これらは様々な呼称で報告されているため、EU の PCVD コンソーシアムは、これら 3 つの遺伝子型を PCV2a, PCV2b, PCV2c と呼ぶよう提案している⁴³⁾ (表 1)。PCV2a は主に 1997-2003 年に PCVAD 発病豚ならびに健康豚から検出されたウイルス、PCV2b は 2004 年以降の北米を中心とした PCVAD 大流行時に主に検出されたウイルス、PCV2c は PCVAD が確認される前の 1980 年代にデンマークから検出されたウイルスである。これまでの野外成績から、PCV2b は PCV2a に比べて病原性が高い可能性が推測される^{36,44)}。日本においても、PCVAD が関与して子豚の死亡率が最大 50% を示すような農場では PCV2b が主に検出されている（鈴木孝子ら、未発表成績）。しかし、PCV2 の遺伝子型と

病原性には関係がないとする報告もある^{45,46)}。

11. PCV2 ワクチン

PCVAD 発生農場における飼養管理面からの PCVAD 制御技術として、マデックの 20 原則がある⁴⁷⁾。これは豚間の接触による水平感染の機会を減らすことなどを主眼とした飼養管理項目の列挙であり、衛生管理上重要である。

PCV2 ワクチン接種により PCVAD の発生被害が激減している。現在 3 種類の PCV2 ワクチンが日本で市販されている（他に 1 つが承認申請中）（表 2）。いずれも非複製（不活化あるいはサブユニット）のワクチンで、1 つが母豚、他の 2 つが離乳子豚に接種するタイプである。

母豚接種のワクチンは不活化ワクチンで、母豚の抗体価を上昇させ、移行抗体により子豚に作用するワクチンである。PMWS は通常 4 週齢以下の子豚では認められないことから、移行抗体が発病防御にかかわっていると考えられている。ヨーロッパでの野外試験において、離乳後豚の死亡率低下、増体量の増加、子豚への実験感染では直腸スワブや血清中での PCV2 量減少などの効果が報告されている⁴⁾。日本での使用成績は今後明らかにされてくると考えられる。

子豚接種のワクチンは、どちらも PCV2 カプシド蛋白質をバキュロウイルスで発現させたサブユニットワクチンである。また、現在日本で承認申請中のワクチンも子豚接種用で、PCV1 と PCV2 のキメラウイルスの不活化ワクチンである。これらは液性免疫と細胞性免疫の両方を誘導することが確認されている^{48,49)}。ワクチン接種により、リンパ組織ならびに血清中の PCV2 量減少、ウイルス血症の程度の低下、離乳後豚の死亡率低下、増体量の増加などの効果が報告されている⁵⁰⁻⁵⁴⁾。ワクチン接種時（通常 3 週齢）に移行抗体価が高い子豚ではワクチン接種による抗体応答が時に阻害されるが、ワクチン効果は抗体応答に関係なく認められるとも報告されている^{55,56)}。

このように、PCV2 ワクチン接種により顕著な離乳後豚の死亡率低下や増体量の増加が確認されている。これらの効果は PCVAD が確認されていない農場でも認められるようである。また、PCV2 ワクチン接種により死亡率が PCVAD 確認前よりさらに低下する農場もあることから、PCV2 感染はこれまで考えられていた以上に豚に悪影響を及ぼしている可能性が考えられる。

12. おわりに

1980 年代から 1990 年代にかけて PRRS ならびに PCVAD と称される謎の多い疾病が世界の養豚産業に相次いで出現した。PCVAD については、近年 PCV2 ワクチンが開発・実用化されて本病の被害は低減されてきた。しかしながら、PCVAD の発病機序など不明な点は多く残されたままである。PRRS に関しては、飼養管理技術の向上によってある程度の制御は可能となったが、より有効で且つ経済的な制

御技術の開発が養豚産業の重要な目標として残されている。このためには既存のワクチンに比べてより有効なワクチンが必要であり、PRRSV ワクチン開発などに関する研究の進展が望まれる。

文 献

- 1) Zimmerman J, Benfield DA, Murtaugh MP, Osorio F, Stevenson GW, Torremorell M.: Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Viruses (Porcine Arterivirus). In: Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ (eds), Diseases of Swine, 9th edn. Blackwell Publishing, Iowa, USA, pp 387-417, 2006.
- 2) Cho JG, Dee SA.: Porcine reproductive and respiratory syndrome virus. Theriogenology 66:655-662, 2006.
- 3) Segalés J, Allan GM, Domingo M.: Porcine circovirus diseases. Anim Health Res Rev. 6:119-142, 2005.
- 4) Opriessnig T, Meng XJ, Halbur PG.: Porcine circovirus type 2 associated disease: update on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention strategies. J Vet Diagn Invest. 19:591-615, 2007.
- 5) Nodelijk G, Nielen M, De Jong MC, Verheijden JH.: A review of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Dutch breeding herds: population dynamics and clinical relevance. Prev Vet Med. 60:37-52, 2003.
- 6) Neumann EJ, Kliebenstein JB, Johnson CD, Mabry JW, Bush EJ, Seitzinger AH, Green AL, Zimmerman JJ.: Assessment of the economic impact of porcine reproductive and respiratory syndrome on swine production in the United States. J Am Vet Med Assoc. 227:385-392, 2005.
- 7) Segalés J, Allan GM, Domingp M.: Porcine Circovirus. In: Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ (eds), Diseases of Swine, 9th edn. Blackwell Publishing, Iowa, USA, pp 299-307, 2006.
- 8) Shimizu M, Yamada S, Murakami Y, Morozumi T, Kobayashi H, Mitani K, Ito N, Kubo M, Kimura K, Kobayashi M, et al.: Isolation of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus from Heko-Heko disease of pigs. J Vet Med Sci. 56:389-391, 1994.
- 9) Murakami Y, Kato A, Tsuda T, Morozumi T, Miura Y, Sugimura T.: Isolation and serological characterization of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) viruses from pigs with reproductive and respiratory disorders in Japan. J Vet Med Sci. 56:891-894, 1994.
- 10) van der Linden IF, Voermans JJ, van der Linde-Bril EM, Bianchi AT, Steverink PJ.: Virological kinetics and immunological responses to a porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection of pigs at different ages. Vaccine 21:1952-1957, 2003.
- 11) Thanawongnuwech R, Thacker EL, Halbur PG.: Influence of pig age on virus titer and bactericidal activity of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)-infected pulmonary intravascular macrophages (PIMs). Vet Microbiol. 63:177-187, 1998.
- 12) Brockmeier SL, Palmer MV, Bolin SR.: Effects of

- intranasal inoculation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, *Bordetella bronchiseptica*, or a combination of both organisms in pigs. *Am J Vet Res.* 61:892-899, 2000.
- 13) Thacker EL, Halbur PG, Ross RF, Thanawongnuwech R, Thacker BJ.: *Mycoplasma hyopneumoniae* potentiation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced pneumonia. *J Clin Microbiol.* 37:620-627, 1999.
 - 14) Feng W, Laster SM, Tompkins M, Brown T, Xu JS, Altier C, Gomez W, Benfield D, McCaw MB.: In utero infection by porcine reproductive and respiratory syndrome virus is sufficient to increase susceptibility of piglets to challenge by *Streptococcus suis* type II. *J Virol.* 75:4889-4895, 2001.
 - 15) Wills RW, Gray JT, Fedorka-Cray PJ, Yoon KJ, Ladely S, Zimmerman JJ.: Synergism between porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) and *Salmonella choleraesuis* in swine. *Vet Microbiol.* 71:177-192, 2000.
 - 16) Yoshii M, Kaku Y, Murakami Y, Shimizu M, Kato K, Ikeda H.: Genetic variation and geographic distribution of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Japan. *Arch Virol.* 150:2313-2324, 2005.
 - 17) Yoon KJ, Wu LL, Zimmerman JJ, Platt KB.: Field isolates of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) vary in their susceptibility to antibody dependent enhancement (ADE) of infection. *Vet Microbiol.* 55:277-287, 1997.
 - 18) Meng XJ.: Heterogeneity of porcine reproductive and respiratory syndrome virus: implications for current vaccine efficacy and future vaccine development. *Vet Microbiol.* 74:309-329, 2000.
 - 19) Kim WI, Lee DS, Johnson W, Roof M, Cha SH, Yoon KJ.: Effect of genotypic and biotypic differences among PRRS viruses on the serologic assessment of pigs for virus infection. *Vet Microbiol.* 123:1-14, 2007.
 - 20) Lager KM, Mengeling WL, Brockmeier SL.: Duration of homologous porcine reproductive and respiratory syndrome virus immunity in pregnant swine. *Vet Microbiol.* 58:127-133, 1997.
 - 21) Tian K, Yu X, Zhao T, Feng Y, Cao Z, Wang C, Hu Y, Chen X, Hu D, Tian X, Liu D, Zhang S, Deng X, Ding Y, Yang L, Zhang Y, Xiao H, Qiao M, Wang B, Hou L, Wang X, Yang X, Kang L, Sun M, Jin P, Wang S, Kitamura Y, Yan J, Gao GF.: Emergence of fatal PRRSV variants: unparalleled outbreaks of atypical PRRS in China and molecular dissection of the unique hallmark. *PLoS One* 2:e526, 2007.
 - 22) Li Y, Wang X, Bo K, Wang X, Tang B, Yang B, Jiang W, Jiang P.: Emergence of a highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus in the Mid-Eastern region of China. *Vet J.* 174:577-584, 2007.
 - 23) Feng Y, Zhao T, Nguyen T, Inui K, Ma Y, Nguyen TH, Nguyen VC, Liu D, Bui QA, To LT, Wang C, Tian K, Gao GF.: Porcine respiratory and reproductive syndrome virus variants, Vietnam and China, 2007. *Emerg Infect Dis.* 14:1774-1776, 2008.
 - 24) Wu J, Li J, Tian F, Ren S, Yu M, Chen J, Lan Z, Zhang X, Yoo D, Wang J.: Genetic variation and pathogenicity of highly virulent porcine reproductive and respiratory syndrome virus emerging in China. *Arch Virol.* 154:1589-1597, 2009.
 - 25) Zhou L, Zhang J, Zeng J, Yin S, Li Y, Zheng L, Guo X, Ge X, Yang H.: The 30-amino-acid deletion in the Nsp2 of highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus emerging in China is not related to its virulence. *J Virol.* 83:5156-5167, 2009.
 - 26) Mateu E, Diaz I.: The challenge of PRRS immunology. *Vet J.* 177:345-351, 2008.
 - 27) Ostrowski M, Galeota JA, Jar AM, Platt KB, Osorio FA, Lopez OJ.: Identification of neutralizing and non-neutralizing epitopes in the porcine reproductive and respiratory syndrome virus GP5 ectodomain. *J Virol.* 76:4241-4250, 2002.
 - 28) Fano E, Olea L, Pijoan C.: Eradication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by serum inoculation of naïve gilts. *Can J Vet Res.* 69:71-74, 2005.
 - 29) Vashisht K, Erlandson KR, Firkins LD, Zuckermann FA, Goldberg TL.: Evaluation of contact exposure as a method for acclimatizing growing pigs to porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J Am Vet Med Assoc.* 232:1530-1535, 2008.
 - 30) Batista L, Dee SA, Rossow KD, Deen J, Pijoan C.: Assessing the duration of persistence and shedding of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in a large population of breeding-age gilts. *Can J Vet Res.* 66:196-200, 2002.
 - 31) Dee SA, Molitor TW.: Elimination of porcine reproductive and respiratory syndrome virus using a test and removal process. *Vet Rec.* 143:474-476, 1998.
 - 32) Onuki A, Abe K, Togashi K, Kawashima K, Taneichi A, Tsunemitsu H.: Detection of porcine circovirus from lesions of a pig with wasting disease in Japan. *J Vet Med Sci.* 61:1119-1123, 1999.
 - 33) Tischer I, Rasch R, Tochtermann G.: Characterization of papovavirus- and picornavirus-like particles in permanent pig kidney cell lines. *Zentralbl Bakteriol Orig A.* 226:153-167, 1974.
 - 34) Tischer I, Miels W, Wolff D, Vagt M, Griem W.: Studies on epidemiology and pathogenicity of porcine circovirus. *Arch Virol.* 91:271-276, 1986.
 - 35) Allan GM, Mc Neilly F, Meehan BM, Kennedy S, Mackie DP, Ellis JA, Clark EG, Espuna E, Saubi N, Riera P, Bøtner A, Charreyre CE.: Isolation and characterisation of circoviruses from pigs with wasting syndromes in Spain, Denmark and Northern Ireland. *Vet Microbiol.* 66:115-123, 1999.
 - 36) Gagnon CA, Tremblay D, Tijssen P, Venne MH, Houde A, Elahi SM.: The emergence of porcine circovirus 2b genotype (PCV-2b) in swine in Canada. *Can Vet J.* 48:811-819, 2007.
 - 37) Fenaux M, Halbur PG, Haqshenas G, Royer R, Thomas P, Nawagitgul P, Gill M, Toth TE, Meng XJ.: Cloned genomic DNA of type 2 porcine circovirus is infectious when injected directly into the liver and lymph nodes of pigs: characterization of clinical disease,

- virus distribution, and pathologic lesions. *J Virol.* 76:541-551, 2002.
- 38) Gilpin DF, McCullough K, Meehan BM, McNeilly F, McNair I, Stevenson LS, Foster JC, Ellis JA, Krakowka S, Adair BM, Allan GM.: In vitro studies on the infection and replication of porcine circovirus type 2 in cells of the porcine immune system. *Vet Immunol Immunopathol.* 94:149-161, 2003.
 - 39) Vincent IE, Carrasco CP, Herrmann B, Meehan BM, Allan GM, Summerfield A, McCullough KC.: Dendritic cells harbor infectious porcine circovirus type 2 in the absence of apparent cell modulation or replication of the virus. *J Virol.* 77:13288-13300, 2003.
 - 40) Sorden SD.: Update on porcine circovirus and post-weaning multisystemic wasting syndrome. *J Swine Health Prod.* 8:133-136, 2000.
 - 41) Kawashima K, Katsuda K, Tsunemitsu H.: Epidemiological investigation of the prevalence and features of postweaning multisystemic wasting syndrome in Japan. *J Vet Diagn Invest.* 19:60-68, 2007.
 - 42) Nielsen EO, Enøe C, Jorsal SE, Barfod K, Svensmark B, Bille-Hansen V, Vigre H, Bøtner A, Baekbo P.: Post-weaning multisystemic wasting syndrome in Danish pig herds: productivity, clinical signs and pathology. *Vet Rec.* 162:505-508, 2008.
 - 43) Segalés J, Olvera A, Grau-Roma L, Charreyre C, Nauwynck H, Larsen L, Dupont K, McCullough K, Ellis J, Krakowka S, Mankertz A, Fredholm M, Fossum C, Timmusk S, Stockhofe-Zurwieden N, Beattie V, Armstrong D, Grassland B, Baekbo P, Allan G.: PCV-2 genotype definition and nomenclature. *Vet Rec.* 162:867-868, 2008.
 - 44) Horlen KP, Schneider P, Anderson J, et al.: A cluster of farms experiencing severe porcine circovirus associated disease: clinical features and association with the PCV2b genogroup. *J Swine Health Prod.* 15:270-278, 2007.
 - 45) Opriessnig T, Ramamoorthy S, Madson DM, Patterson AR, Pal N, Carman S, Meng XJ, Halbur PG.: Differences in virulence among porcine circovirus type 2 isolates are unrelated to cluster type 2a or 2b and prior infection provides heterologous protection. *J Gen Virol.* 2008 89 :2482-2491, 2008.
 - 46) Allan GM, McNeilly F, McMenemy M, McNair I, Krakowka SG, Timmusk S, Walls D, Donnelly M, Minahin D, Ellis J, Wallgren P, Fossum C.: Temporal distribution of porcine circovirus 2 genogroups recovered from postweaning multisystemic wasting syndrome affected and nonaffected farms in Ireland and Northern Ireland. *J Vet Diagn Invest.* 19:668-673, 2007.
 - 47) Madec F, Rose N, Grasland B, Cariolet R, Jestin A.: Post-weaning multisystemic wasting syndrome and other PCV2-related problems in pigs: a 12-year experience. *Transbound Emerg Dis.* 55:273-283, 2008.
 - 48) Shen HG, Zhou JY, Huang ZY, Guo JQ, Xing G, He JL, Yan Y, Gong LY.: Protective immunity against porcine circovirus 2 by vaccination with ORF2-based DNA and subunit vaccines in mice. *J Gen Virol.* 89:1857-1865, 2008.
 - 49) Fort M, Sibila M, Pérez-Martín E, Nofrarías M, Mateu E, Segalés J.: One dose of a porcine circovirus 2 (PCV2) sub-unit vaccine administered to 3-week-old conventional piglets elicits cell-mediated immunity and significantly reduces PCV2 viremia in an experimental model. *Vaccine* 27:4031-4037, 2009.
 - 50) Cline G, Wilt V, Diaz E, Edler R.: Efficacy of immunising pigs against porcine circovirus type 2 at three or six weeks of age. *Vet Rec.* 163:737-740, 2008.
 - 51) Horlen KP, Dritz SS, Nietfeld JC, Henry SC, Hesse RA, Oberst R, Hays M, Anderson J, Rowland RR.: A field evaluation of mortality rate and growth performance in pigs vaccinated against porcine circovirus type 2. *J Am Vet Med Assoc.* 232:906-912, 2008.
 - 52) Opriessnig T, Madson DM, Prickett JR, Kuhar D, Lunney JK, Elsener J, Halbur PG.: Effect of porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccination on porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) and PCV2 coinfection. *Vet Microbiol.* 131:103-114, 2008.
 - 53) Kixmöller M, Ritzmann M, Eddicks M, Saalmüller A, Elbers K, Fachinger V.: Reduction of PMWS-associated clinical signs and co-infections by vaccination against PCV2. *Vaccine* 26:3443-3451, 2008.
 - 54) Opriessnig T, Patterson AR, Madson DM, Pal N, Halbur PG.: Comparison of efficacy of commercial one dose and two dose PCV2 vaccines using a mixed PRRSV-PCV2-SIV clinical infection model 2-3-months post vaccination. *Vaccine* 27:1002-1007, 2009.
 - 55) Fort M, Sibila M, Allepuz A, Mateu E, Roerink F, Segalés J.: Porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccination of conventional pigs prevents viremia against PCV2 isolates of different genotypes and geographic origins. *Vaccine* 26:1063-1071, 2008.
 - 56) Opriessnig T, Patterson AR, Elsener J, Meng XJ, Halbur PG.: Influence of maternal antibodies on efficacy of porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccination to protect pigs from experimental infection with PCV2. *Clin Vaccine Immunol.* 15:397-401, 2008.

Endemic Viral Diseases: a Serious Economic Problem in the Japanese Pig Industry

Hiroshi TSUNEMITSU

Research Team for Viral Diseases, National Institute of Animal Health,
Kannondai 3-1-5, Tsukuba, Ibaraki 3050856, Japan
E-mail: tsunemi@affrc.go.jp

As of February 2009, the Japanese pig industry included 6,890 farms housing a total of 9,899,000 pigs, and produces approximately half of the pig meat consumed in the Japanese domestic market. Although the number of pigs has not substantially changed over the past 20 years, the number of farms has decreased by 86%, indicating the rapid progression of scale expansion in Japan. Against this background, two emerging viral diseases first noted in the 1990s, porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) and porcine circovirus associated diseases (PCVAD), are now endemic in many farms and causing serious economic losses. This review provides a brief overview of clinical aspects of these two endemic viral diseases and describes the current status of control efforts.

