

離乳後多臓器性発育不良症候群 (PMWS) の特徴と診断

川島健司、勝田 賢、恒光 裕 (動物衛生研究所)

Kawashima, K., Katsuda, K. and Tsunemitsu H. (2008).

The features and diagnosis of postweaning multisystemic wasting syndrome in Japan.

Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. 52, 17-21.

はじめに

本稿は、農林水産省消費・安全局動物衛生課所管で全国の家畜保健衛生所と動物衛生研究所とが協同で行っている診断予防技術向上対策事業「離乳後多臓器性発育不良症候群 (PMWS)」2000-2003年の成績から、わが国における個体ならびに農場での PMWS の有病率、PMWS 発生と農場の事故率増加との関連および PMWS 発症に関わる感染性リスクファクターを取りまとめ、さらに海外で用いられている PMWS の個体診断ならびに農場診断のガイドラインを加味して PMWS の診断についてまとめた。また、2004年ならびに2006年の本事業成績から、農場内での PCV2 抗体価ならびに血中ウイルス量の動向についてとりあげた。

個体レベルの PMWS 診断とその特徴

2000-2003年、26府県129農場 (1 県あたり 1 ~ 6 戸) の一貫生産農場を選び、これらの農場において25 ~ 180日齢 (平均日齢: 76.8 ± 30.6) の離乳後に発育不良を示した 2 ~ 9 頭の豚692頭を検査した。検査豚の臨床症状は、離乳後の発育不良以外は呼吸器症状や下痢と様々であった。PMWS の個体診断には、アイオワ州立大学の Dr. Sorden らが提唱した以下の3つの条件: 1) 離乳後の進行性の発育不良を含む臨床症状、2) 特徴的な組織病理変化および3) 病変内から PCV2 検出を満たすことを用いた。この調査においては、PCV2 の検出には免疫組織化学的染色法 (IHC 法) を用いた。さらに、この調査では軽微な病変を持つ不顕性感染豚を PMWS 発症豚から除外するために、複

数のリンパ組織に PMWS 特徴病変をもち、中程度から多量の PCV2 抗原が認められる豚を PMWS 陽性豚とした。

表1に2000~2003年の PCV2 と PMWS 陽性の豚の割合を示した。全体で、672頭のうち556頭 (82.7%) から PCR 法により PCV2 が検出され、692頭のうち162頭 (23.4%) が上記の基準で PMWS と診断された。

PMWS 陽性豚 ($n=162$) のリンパ組織における PMWS 病変の特徴は、検出割合の多い順に、細胞質内封入体 (72.2%)、リンパ球減少 (69.8%)、組織球浸潤 (43.2%)、巨細胞浸潤 (31.5%) および好酸球浸潤 (5.6%) であった。図1は典型例のリンパ組織の特徴病変とその IHC 法による病変内 PCV2 抗原である。しかしながら、PMWS 陰性豚 ($n=469$) のリンパ組織においても細胞質内封入体以外は類似病変が確認され、その内訳はリンパ球減少 (15.8%)、組織球浸潤 (3.6%)、巨細胞浸潤 (6.0%) および好酸球浸潤 (1.5%) であった。

この調査では、軽微な病変を持つ不顕性感染豚を PMWS 発症豚から除外するために、複数のリンパ組織に特徴病変をもち、中程度から多量の PCV2 抗原が認められる豚を PMWS 陽性豚とした。図2は PMWS の軽度病変として除外された例である。

PMWS の個体診断基準 (EU の基準に準ずる)

1. 離乳後の発育不良ならびに消瘦を含む臨床症状: リンパ節腫脹、呼吸困難、下痢および黄疸等。
2. リンパ組織に特徴的な組織病変の存在: 組織球浸潤、封入体、巨細胞を伴うリンパ球減少 (組織球浸

表1 離乳後発育不良豚における PCV2 DNA と PMWS の有病率

Year	2000	2001	2002	2003	全体
PCR による PCV2 検出率	81.8%	82.1%	89.3%	73.1%	82.7%
	(148/181)	(156/190)	(176/197)	(76/104)	(556/672)
病理組織学的検査による	23.3%	22.1%	28.5%	16.8%	23.4%
PMWS 有病率	(44/189)	(42/190)	(57/200)	(19/113)	(162/692)

(陽性数/検査頭数).

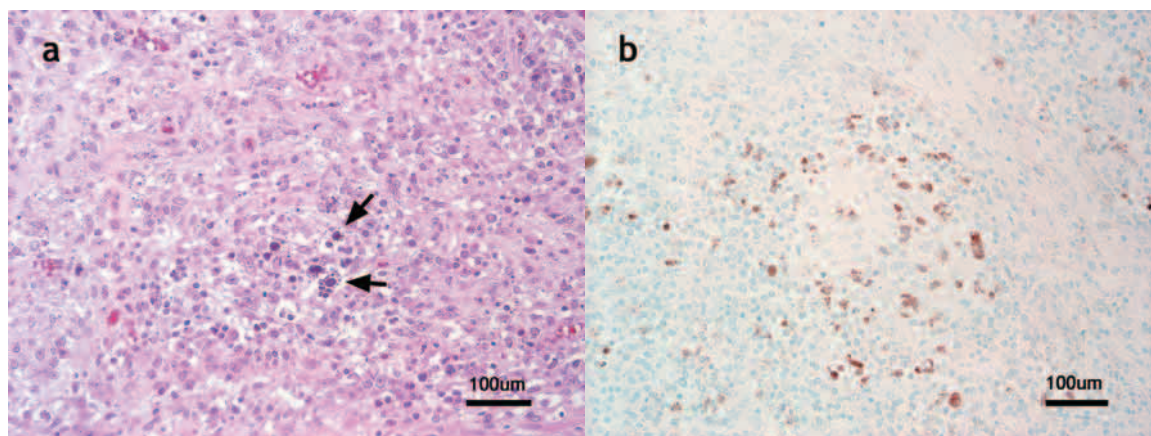


図1 典型的な PMWS 陽性豚のリンパ組織病変； a. 細胞質内封入体（矢印）と重度なリンパ球減少、 b. 同部位の IHC 法では多量の PCV2 抗原が認められた。

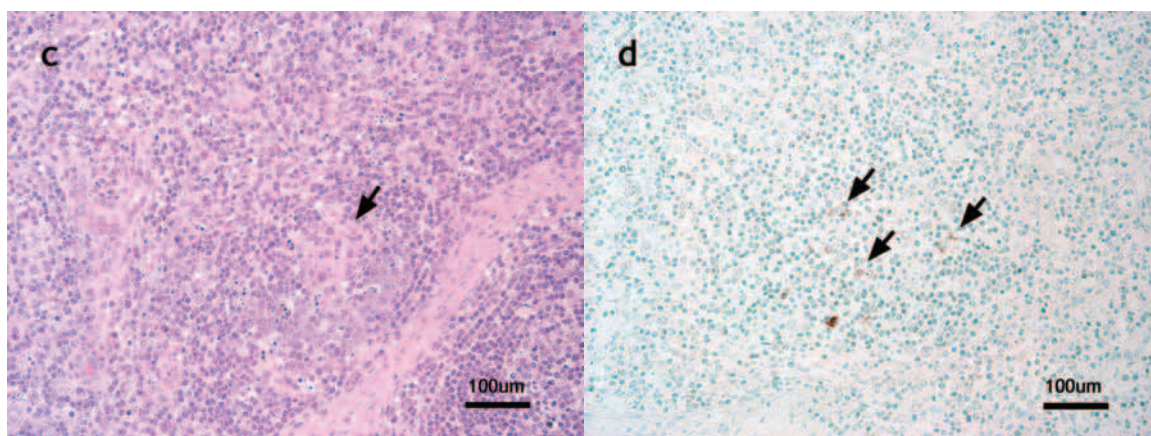


図2 PMWS の軽度病変として PMWS 陽性豚から除外された例： c. 単独のリンパ節に肉芽腫性病変（矢印）がみられる、 d. 同部位の IHC 法では少量の PCV2 抗原（矢印）が認められた。

潤、封入体、巨細胞は同時に認められることも単独で認められることもある）。

3. 罹患豚の複数のリンパ組織病変に中程度もしくは多量の PCV2 の存在。（明らかな PMWS の細胞質内封入体以外は、免疫組織化学的染色法による抗原もしくは in situ hybridization による DNA の検出）

PMWS 陽性豚と陰性豚間での検出病原微生物の違い

各病原微生物の PMWS 陽性豚と陰性豚からの検出率を表 2 に示した。PCR による PRRSV の検出頻度は PMWS 陽性豚が陰性豚に比べ有意に高く（ $p = 0.03$ ）、オッズ比も 1.54、つまり PRRSV が検出された場合、PMWS 発症のリスクが 1.54 倍となることが示された。一方、IHC 法による肺組織での PRRSV の検出頻度は PMWS 陽性豚が陰性に比べ有意に高く（ $p < 0.001$ ）、オッズ比も 2.7、つまり IHC 法で肺に PRRSV が検出された場合、2.7 倍の PMWS 発症のリスクがあることが示された。すなわち、PCR 法のようにウイルスの

遺伝子断片を増幅して検出するのに比べ IHC 法の検出感度は低い、IHC 法ではウイルスそのもの、もしくはウイルスが増殖した結果、増えた蛋白を検出するので、ウイルス感染の存在以上に PRRSV が肺で増殖することや肺炎形成が PMWS 発症と関連することが推論される。その他、共因子として報告のある PPV や *Mycoplasma hyopneumoniae* は PMWS 陽性豚に高い検出頻度は認められなかったが、*M. hyorhinis* 感染の検出頻度は PMWS 陽性豚でより高かった（ $p = 0.002$ 、オッズ比；2.03）。*M. hyorhinis* は上部気道の常在細菌叢の一員であり、また豚肺炎の 2 次病原体として考えられているため、PMWS の発症の結果、高率に肺から検出された可能性もある。しかしながら、この調査成績では、他の豚肺炎の 2 次病原体である *Pasteurella multocida* や *Streptococcus suis* は PMWS 陽性豚と陰性豚間での検出率に有意差はなかったことから、*M. hyorhinis* 感染は PMWS において増悪化や発症に関連する可能性もある。

表2 PMWS 陽性豚と陰性豚間における病原微生物の検出頻度

	PMWS 陽性豚	PMWS 陰性豚	確率	オッズ比
PCV2 ^{*1}	100% (156/156) ^{*4}	75.1% (347/462)	p<0.001	-
PCV1 ^{*1}	16.8% (24/143)	21.4% (82/384)	0.24	0.74
PPV ^{*1}	5.0% (7/139)	10.7% (41/383)	0.05	0.44
PRRSV ^{*1}	59.0% (85/144)	48.3% (209/433)	0.03	1.54
<i>M. hyopneumoniae</i> ^{*1}	14.0% (15/107)	23.4% (68/290)	0.04	0.53
<i>M. hyorhinis</i> ^{*1}	56.5% (61/108)	39.0% (113/290)	0.002	2.03
<i>P. multocida</i> ^{*2}	19.8% (32/162)	18.3% (86/469)	0.69	1.10
<i>S. suis</i> ^{*2}	7.4% (12/162)	5.3% (25/469)	0.33	1.42
PCV2 IHC ^{*3}	100%(162/162)	0%(469/469)	-	-
PRRSV IHC	39.9% (63/158)	19.7% (90/456)	p<0.001	2.70

^{*1}PCR 法による検出、^{*2}細菌分離、^{*3}IHC = 免疫組織化学的染色法、^{*4}(陽性豚数 / 検査豚数)

農場における PMWS の有病率ならびに死亡率

2000-2003年の豚農場における PCV2 と PMWS の有病率を表3にまとめた。PCR法によるPCV2陽性豚は、年度ごとに86.2%から100%の幅で、全体で96.7% (119/123) の農場から認められた。一方、PMWS 陽性豚は、年度ごとに34.5%から65.7%の幅で、全体で50.4% (65/129) の豚農場から認められた。検査豚の50%以上がPMWS陽性豚であった農場をPMWS高頻度発生農場としてPMWS陽性農場から抽出すると、年度ごとに16.7%から27.6%の幅で、全体の22.5% (29/129) であった。

PMWS の発生が農場の事故率に影響を与えるかと

うかを調べるために、豚検査時の30-120日齢の死亡率について、PMWS 陽性農場、陰性農場およびPMWS高頻度発生農場（検査豚の50%以上がPMWS陽性豚）で分けられたグループ間で比較検討した（表4）。PMWS陽性豚の98.1%が30-120日齢であったことから、この日齢の死亡率を比較した。PMWS陽性農場の30-120日齢の死亡率は、0.1%から32.0%と様々であった。PMWS陽性農場と陰性農場間の30-120日齢の平均死亡率は、 $8.8 \pm 6.4\%$ と $7.6 \pm 6.8\%$ で有意差はなかった。PMWS高頻度発生農場（50%<）（n=28）の30-120日齢の平均死亡率は $10.9 \pm 7.2\%$ で、PMWS陰性農場（ $7.6 \pm 6.8\%$ ）に比べ有意に高かった。

表3 農場における PCV2 と PMWS の有病率

調査年	2000	2001	2002	2003	全数
PCV2 陽性農場 ^{*1}	100% (34/34) ^{*4}	100% (27/27)	100% (33/33)	86.2% (25/29)	96.7% (119/123)
PMWS 陽性農場 ^{*2}	44.4% (16/36)	58.6% (16/29)	65.7% (23/35)	34.5% (10/29)	50.4% (65/129)
PMWS 高頻度発生農場 ^{*3}	16.7% (6/36)	27.6% (8/29)	25.7% (9/35)	20.7% (6/29)	22.5% (29/129)

^{*1}少なくともPCR法によりPCV2陽性の豚が1頭でも保有した農場

^{*2}少なくともPMWSと診断された豚を保有した農場

^{*3}検査豚の50%以上がPMWS陽性豚と診断された農場

^{*4}(陽性農場数 / 検査農場数)

表4 PMWS の発生の有無で分けたサブグループ間の死亡率の比較

	戸数	30-120 日齢の事故率
PMWS 陽性農場	65	$8.8 \pm 6.4\%$
PMWS 高頻度発生農場	28	$10.9 \pm 7.2\%^*$
PMWS 陰性農場	64	$7.6 \pm 6.8\%$

*PMWS陰性農場と比べ差有り(p<0.05)

他の生産指標については、出荷日齢が調べられたが、グループ間に有意差は認められなかった。

検査された123農場の100%近くが (96.7%) PCV2 DNA 検出豚を保有し、約半数 (50.4%、65/129) の農場に PMWS 陽性豚が存在した。これらの所見は、PMWS がわが国に広く浸潤し様々な形態の発生が認められることを示唆している。今回の調査では、PMWS 有病率が高いにもかかわらず、死亡率が極めて低い農場も認められ、また、PMWS 陽性農場 (8.8±6.4%) と陰性農場間 (7.6±6.8%) に30-120日齢の死亡率に有意差が認められなかった。このことはかなりの数の PMWS は、農場の生産性の悪化が顕在化しない散发性の病気として発生していると考えられる。検査豚の50%以上が PMWS 陽性豚であった高頻度 PMWS 発生農場の多くは、死亡率が急伸もしくは高率に持続している PMWS の流行型あるいは常在型の発生と捉えられる。EU では事故率の急増と検査頭のうち1頭でも PMWS が存在すれば PMWS として農場診断され、検査豚のうちどの程度 PMWS 陽性豚が検出されるかという PMWS 陽性豚の頻度は考慮されていない。農場での PMWS 発生をより明確に捉え、対策を考えていくためには、農場の死亡率増加に加え、検査豚のうちどの程度 PMWS 陽性豚が検出されるかという PMWS 陽性豚の頻度も PMWS の農場診断に有用と考えられる。

PMWS の農場診断 (注：新しい知見が加われば変更される)

1. 予期されるレベルを超えた消瘦を主徴とする疾病の発生；月間ベースでの離乳後死亡率から算出され

る過去の死亡率 (3ヶ月の平均等) からの急伸。

2. 個体での PMWS の確認：農場の規模に応じて3-5頭を解剖する。検査頭数の増数は検出感度を高めるために重要である。
3. 消瘦や死亡の原因となる他の病原微生物 (PRRSV、離乳後大腸菌性下痢等) の鑑別診断。
4. 発生の特徴で分けた農場診断
 - 1) 死亡率の急伸もしくは高率の死亡率が継続している農場で、検査豚のうち複数 (50%[<]) が PMWS である場合は、PMWS の流行型あるいは常在型と判断される。
 - 2) 死亡率の高い農場で検査豚のうち少数のみが PMWS である場合は、通常は他の病原微生物の流行があると想定され、他の疾病と PMWS の混合と判断される。
 - 3) 死亡率が低い農場において検査豚が PMWS である場合は散発的に発生しており、群疾病としては考慮しないほうがよいと考えられる。

農場における PCV2 抗体価と農場損耗率との関連

2004年の事業成績から、農場における PCV2 抗体価と農場損耗率との関連を表5に記した。0-120日齢間での損耗率で農場を3つに区分し、日齢別の PCV2 抗体価との関係を比較した。日齢別平均抗体価は、30日齢~90日齢では損耗率高農場 (損耗率10%以上) と損耗率中農場 (損耗率5~10%) の平均抗体価は、損耗率低 (損耗率5%未満) に比較して有意に高かった。120日齢で農場間での PCV2 抗体価に有意差は認められなくなったが、150日齢と180日齢では、損耗率高農場の平均抗体価が損耗率低農場および損耗率中農場に

表5 PCV2 抗体価と損耗率との関連

農場損耗率 (農場数)	日齢別平均抗体価 (検体数)						
	30 日齢 a), b)	60 日齢 a), b)	90 日齢 a), b)	120 日齢	150 日齢 b), c)	180 日齢 b)	母豚 a), b)
低 (5%未満) (24)	25.8±3.59 (123)	32.0±22.2 (130)	290.8± 110.6 (123)	1080.5± 36.5 (135)	788.9± 50.9 (106)	1024.8± 334.1 (106)	126.4± 14.2 (153)
中 (5~10%) (6)	69.6±1.54 (30)	127.0± 120.1 (30)	926.3± 107.6 (30)	774.9± 112.8 (29)	915.2± 176.3 (31)	1940.0± 265.9 (30)	1612.3± 82.7 (15)
高 (10%以上) (12)	63.5±2.95 (48)	115.8± 55.2 (60)	1073.2± 43.4 (59)	1588.4± 29.0 (61)	2777.5± 48.3 (51)	4031.5± 306.9 (58)	892.6± 48.4 (50)

- a) 損耗率低農場と中農場に有意差有り、b) 損耗率低農場と高農場に有意差有り、c) 損耗率中農場と高農場に有意差有り

比較して有意に高くなった。母豚の PCV2 抗体価は損耗率低農場で126.4倍と最も低い値となり、損耗率中農場および高農場との間に有意な差が認められた。平均抗体価の日齢別推移を農場損耗率毎に比較すると、損耗率低農場の30日齢と60日齢の平均抗体価は、それぞれ25.8倍と32.0倍と共に40倍未満で推移し、抗体価の推移に有意差は認められなかったが、90日齢で抗体価の有意な上昇が認められた。一方、損耗率中農場と高農場では、それぞれの30日齢～60日齢と60日齢～90日齢で平均抗体価に有意な上昇が認められた。また、損耗率高農場の30日齢と母豚の抗体価のばらつきが損耗率低・中農場に比較して有意に大きかった。抗体価の推移から損耗率中・高農場では30日齢前後に、低農場では60日齢前後に PCV2 感染が成立していると考えられる。ウイルス感染時期と農場損耗率の間には関連性があると推察される。

農場内における PCV2 抗体価ならびに血中ウイルス量の動向

2006年の事業成績から PCV2 抗体価ならびに血中ウイルス量の動向を損耗率低農場と損耗率高農場の PCV2 平均抗体価とウイルス核酸量を比較した（図3、4）。損耗率低農場では、定量 PCR 法による血清中ウイルス核酸量は、90日齢と120日齢が、それぞれ2.31と2.17と、この時期にウイルス量のピークが存在する1峰性の推移を示し、抗体価はウイルス量のピークが認められた時期の30日～60日後に相当する150日齢で最も高い値を示している。損耗率高農場も、90日齢にウイルス量のピーク（3.48）が存在する1峰性の推移を示しているが、各日齢ともウイルス量が損耗率低農場に比較して高く、60日齢と90日齢ではウイルス量に有意差が認められた。また、抗体価は2峰性の推移を

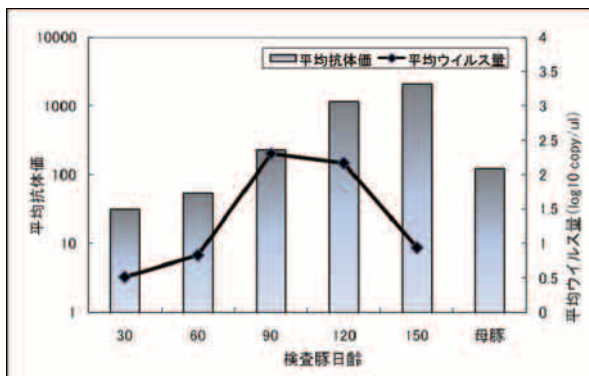


図3 損耗率低農場の平均抗体価と血清中ウイルス量の推移

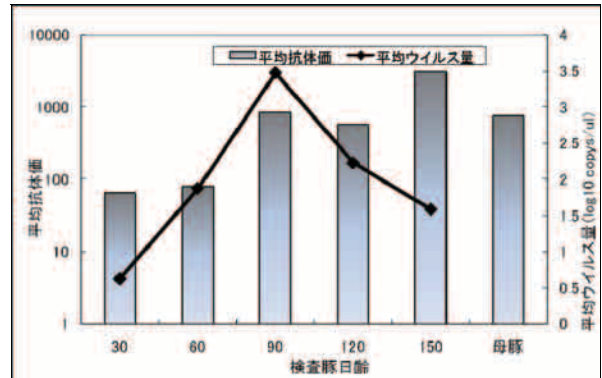


図4 損耗率高農場の平均抗体価と血清中ウイルス量の推移

示し、ウイルス量のピークが認められた60日後に相当する150日齢で最も高い値を示した。ウイルス量は対数値なので、損耗率低農場では、30日齢から60日齢で約2倍、60日齢から90日齢で約30倍、90日齢から120日齢で約0.7倍、120日齢から150日齢で約0.06倍で推移した。損耗率高農場では、30日齢から60日齢で約18倍、60日齢から90日齢で約40倍、90日齢から120日齢で約0.06倍、120日齢から150日齢で約0.2倍となっている。損耗率高農場と低農場のウイルス量の動態は類似しているが、損耗率低農場では60日齢からのウイルス量の上昇と60日齢と90日齢での血中ウイルス量が損耗率高農場に比較して有意に低い事が特徴的である。

まとめ

2000年度から始まった診断予防技術向上対策事業「PMWS」において、PMWSの浸潤率、最適な診断法、PMWS発症のリスクファクターなどに関してこれまで27府県と動物衛生研究所とが情報を共有しながら検討してきた。さらに2007年度では、PCV2の株の違いと農場での死亡率との関連を中心に検討を実施している。本稿がPMWSのコントロール法策定の一助になれば幸いである。