

母豚ワクチネーションの概念とその有効性について

徳山桂理 (メリアルジャパン(株))

Tokuyama, K. (2008). Vaccination of the sow herd: proof of the concept.

Proc. Jpn. Pig Vet. Soc., 53, 10-14.

1. はじめに

豚サーコウイルス 2 型 (PCV2) 関連疾患 (PCVAD) は世界各国で大きな被害をもたらしているが、PCVAD はさまざまなパターンをとるため、混合感染など考慮すると診断をはじめそのコントロールもきわめて複雑な状況にある。

PCVAD に関して現在もっとも問題視されているのは、やはり離乳後多臓器性発育不良症候群、すなわち PMWS である。この対策には、一般的な飼養衛生管理の強化がある一定の効果をあげるという経験則があるが、我が国でも今年あたりから PCV2 ワクチンが使用可能になりつつあり、PCVAD 対策に新たなツールが加わることになる。

そこで本稿ではメリアルで開発した PCV2 不活化ワクチンについてその概念および有効性に関して解説を試みたい。尚、本ワクチンは繁殖豚向けに使用するものであり、他社が子豚向けであるのに対しメリアル 1 社だけが母豚用を開発している。

2. 繁殖母豚用ワクチンの概念

1) PCV2 の特徴

PCVAD 対策における PCV2 の大きな問題のひとつはそのユビキタス性にあるといえる。動物の病原微生物の中で最小の 1 本鎖 DNA ウイルスで (1759nt)、エンベロープがなく消毒剤の選択性も低い上、環境中でかなり安定である¹⁾⁴⁾。このような特徴から、生産現場では広くウイルスが分布、循環していると想定され、撲滅が非常に困難なウイルスであるといえる。

本ウイルスの主要排出経路は、口および鼻、そして腸管 (糞中)、腎臓 (尿) などであることが知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。実験感染試験でも感染豚の糞中になんかのウイルス量が検出されることが報告されているので⁶⁾、環境中の汚染はこういった特性とは無縁ではなであろう。また、主感染経路は、経口、経鼻などであり、環境中が広範に汚染していれば、その感染はきわめて容易であることが想定できる。

2) 母豚要因

本ウイルスのユビキタス性を考慮すれば、繁殖豚群が高率に感染しているリスクが高い。事実、多くの農場で母豚もそのほとんどが抗体陽性である。

ここでの問題は 2 つ。まずは、母豚群の状態が慢性感染的ということである。産歴が進んでも一定量の PCV2 DNA が糞中に検出されるという知見もあり (私信)、母豚のウイルス排出は環境中のウイルス負荷が高まることを意味するが、直接的な問題は分娩後間もない新生子への感染リスクである。子豚はかなり早期にウイルスの暴露を受けていると考えるのがきわめて妥当である。

もう 1 点、母豚のウイルス排出に絡んでの問題は、個体により排出量のばらつきがあるということである。母豚群内におけるウイルス排出量のばらつきは、抗体価のばらつきを示唆するものであり、移行抗体レベルの多寡 (特に中和抗体レベル)、そしてそれによるリッター効果を示唆するものである¹¹⁾。

PCVAD 症例では、全群 PCV2 陽性であっても全頭が臨床発現して斃死するわけではない。その原因のひとつとしてリッター効果が考えられている。Calsamiglia らは、母豚のウイルス血症の状態や抗体レベルが、その母豚から生まれてきた子豚の事故率に関係があることを証明している³⁾。同報告では抗体レベルの低い母豚からの子豚の事故率が高いという結果が示されているが、これは移行抗体と密接な関係を示唆している。したがって、繁殖豚群内における抗体価のばらつきを極力均一化することは、PCV2 対策において一定の意義があるということを示している²⁾。

3) 子豚要因

感染経路が経口・経鼻であり、母豚がウイルスを排出する事実から、子豚の PCV2 感染は早期に起こるリスクがあることが指摘された。母豚の移行抗体レベルが低いと PCVAD を発症しやすいというリッター効果も早期感染を示唆している。

それでは、受け取った移行抗体の少ない子豚が早期

感染することの病因学的な意味はどうだろうか。

この問いへの解は、おそらく PCVAD 発病機構の解明に寄与するものと考えられるが、まだ不明な点が多くさらなる研究に期待するところである。ただ、少なくとも早期感染が疾病発生のリスク因子とすれば、母豚のワクチネーションの妥当性はここにある⁵⁾。

これまでの知見では、早期感染リスクに関連する部分として PCV2 の自然免疫系への関与が取り沙汰されている。幼若動物では、そもそも免疫担当細胞の機能や獲得免疫系の発達がまだ不完全であり、この段階で自然免疫系に何らかの障害があるとすれば、免疫系の発達そのものに影響が及ぶことになる。

Vincent らは、トール様受容体を介した PAMP (PCV2 の分子パターン) のシグナル伝達系阻害によって、インターフェロン産生細胞 (すなわち形質細胞様樹状細胞) の機能が障害されることを示した¹⁷⁾¹⁸⁾。これにより骨髄系樹状細胞の成熟化などに遅延が起り、抗原提示の遅延、抗体産生の遅延、つまり抗体レベルの不足を示唆した¹⁷⁾。幼若動物においてこれが起こると免疫系の発達にもブレーキがかかる可能性がある。ブレーキがかかったままで混合感染が起れば状況はさらに悪化すると推測される。

PCVAD の臨床発現には、PCV2 が大量に存在することがひとつの要件と考えられているが¹⁰⁾、抗体産生遅延による抗体不足はこの流れを助長することになるかもしれない。図 1 は、抗体レベルが高いと臨床発現がそれに応じて抑制されたという試験結果だが、抗体不足が問題であることを明らかにしている⁴⁾。

要するに移行抗体は子豚の免疫系が発達するまでの間、非常に重要な役目を担っていることになる。

高い移行抗体レベルを維持することは、PCV2 量を抑制し、上記の自然免疫系の機能阻害も極力抑制することにつながると思われ、子豚自身の免疫系の発達をスムーズにするという面も期待できる可能性がある。

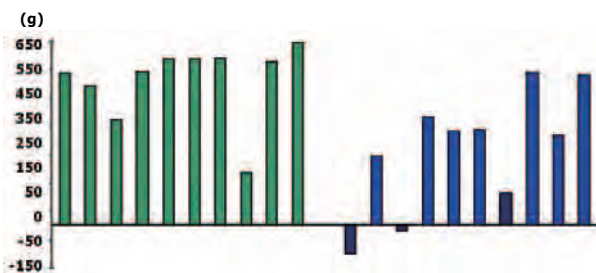


図1 PCV2移行抗体レベルの違いによる影響⁴⁾
 3週令でPCV2を実験感染させた子豚の26日後の増体
 (左)高移行抗体の母豚からの子豚増体: 410g/日
 (右)低移行抗体の母豚からの子豚増体: 260g/日
 縦軸: 1日あたり増体量(g) 横軸: 実験感染させた各個体

PCVAD 罹患豚では PCV2 に対する中和抗体価がかなり低いという報告があるが¹³⁾、早期感染をうまく防御し、自身の免疫系が適切に機能するようになれば、子豚自身で中和抗体を産生することができ、その後の PCV2 感染から自分を防御することも容易となるだろう。

4) 繁殖豚へのワクチネーション

図 2 の通り、PCVAD の臨床発現を抑制するには移行抗体が有効で、そのレベルも高い必要があることが示された。適正レベルの移行抗体には防御能があるという報告である⁴⁾¹¹⁾¹²⁾。

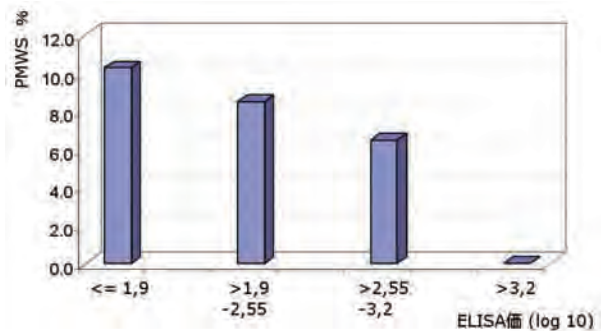


図2 PCV2抗体レベル毎のPMWS罹患率⁴⁾
 抗体レベルが上がるにしたがってPMWS罹患率は減少した。

また、免疫系の未熟な段階で大量の PCV2 に暴露されることがリスク因子であるということ、つまり、子豚の早期感染が臨床発現に大きく関与しているということを前項でみたが、この早期感染は移行抗体で十分コントロールができそうである。

ここでの問題は、先述の通り母豚の抗体価のばらつきである。リッター効果が示唆される以上、適正レベルにあるものとはともかく、低レベルのものを底上げして母豚群全体の抗体の高レベルでの安定化が必要となる。PCVAD では、多くの場合、混合感染が状態をさらに悪化させるということは良く知られており、一般的な馴致は非常にリスクが高い。

これらを考慮すれば、母豚への PCV2 ワクチン接種は実際的にもきわめて理にかなっていると思われ、このコンセプトをもとに、適正抗原量などの設定、安全性などの確認などが実施され、母豚向けワクチンが開発された⁴⁾。

3. 繁殖母豚用ワクチンの野外有効性試験

前項で解説した理論が生産現場でも実証可能かどうか野外有効性試験を実施しているので概略を簡単に紹

介する。尚、メリアル社の母豚用 PCV2 ワクチンは野外分離株を不活化したものを抗原としたオイルインウォーター (O/W) アジュバントを使ったワクチンとなっている。「サーコバック®」という商品名で世界各国において販売され、EU 全域で正式承認を受けた最初のワクチンである。

1) フランスにおける有効性試験事例⁷⁾

生産性がなかなか改善しない PMWS 罹患農場 3ヶ所 (事故率は12%に達していた) を選定し、サーコバックを経産豚 (n = 758) および未経産豚 (n = 318) の合計1,076頭に対して接種した。

分娩サイクル2回分を試験期間とし、分娩1回目の子豚は出荷まで観察し、そのうち斃死および発育不良症例では適宜、病性鑑定を実施した。観察対象となった子豚は、対照母豚からの子豚で4,289頭、ワクチン接種母豚からの子豚が10,779頭であった。

接種方法は、経産豚では、2回目の接種が分娩前2~4週になるよう3~4週間隔で2回頸部筋肉内、未経産豚には交配前2回3週間隔で頸部筋肉内に2回、分娩2週間前に1回の接種で行っている。

結果は、表1、図3および図4に示したとおりである。

3ヶ所での接種は順次開始していったが、3農場全

表1 試験農場における事故率の推移⁷⁾

試験区	PMWSによる事故率 (%)			
	農場選択時	2004年中盤1農場	2004年末3農場	2005年中盤3農場
対照区	12%	4%	2.23%	1.17% (n = 4,289)
ワクチン区		1%	1.55%	0.63% (n = 10,779)

ワクチン接種によりPMWSは有意に減少 (p<0.0001) 対照区も1年程度で事故率が低下。接種は全母豚の約70%に達しており、それにより農場内に循環するウイルス量の減少が対照区にも好影響をもたらしたことが示唆された。
(Charreyre et.al. 2006)

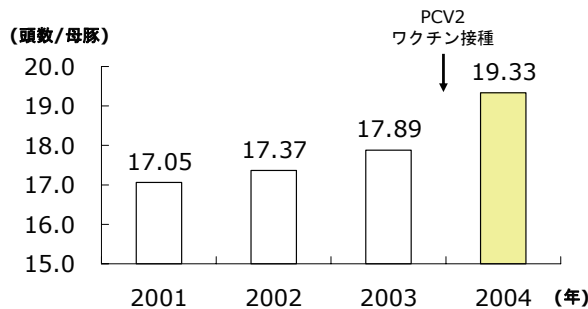


図3 PCV2ワクチン接種前後の試験農場における母豚あたりの年間出荷頭数の推移⁷⁾
PCV2ワクチン接種前後で頭数は+1.4頭の改善。

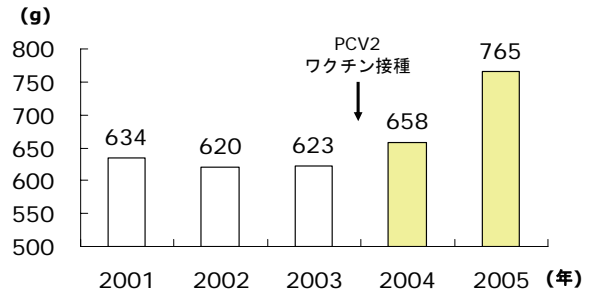


図4 PCV2ワクチン接種前後の1日増体量の推移⁷⁾
1日あたり農場増体量は接種後、最終的に+142g 改善。

(Charreyre et.al. 2006)

てで一順した段階で、試験開始時の事故率が12%であったものが1.55%まで改善した。出荷頭数も接種前年と比較すると+1.44頭 (+8.0%) の増加、一日あたり増体量では、接種前年と最終成績とでは、+142g (+22.8%) の改善となった。

興味深いのは対照区も大幅に数値が改善している点である。

これに関しては著者の Charreyre らは、本試験では全体の約70%の母豚群がワクチン接種を受けたため、農場に循環するウイルス量が減少したことで対照区の子豚への感染量が低下したためと考察している。いずれにしても PCV2 の負荷量は臨床疾患の引き金のひとつであるということは予てより認識されている事実である¹¹⁾。

2) ドイツにおける有効性モニタリング事例⁸⁾

ドイツでは当初仮承認でサーコバックが使用されたが、その期間中、現場の状況調査に基づく製品評価が求められた。接種期間は2004年10月から2005年4月で、接種前後の状況を生産者および獣医師からアンケート形式の回答を得て評価を行った。ワクチン接種農場は、38ヶ所で、母豚数としては合計13,992頭が対象となった。

結果は、図5および図6に示したとおりである。

接種農場は、ドイツ各地にわたっていたが、離乳後事故率では平均14.2%が5.9%と8.3ポイント有意に改善した。また、観察された臨床症状は多岐にわたっていたため、PCVAD との関連は確定的でないが、発育不良や呼吸器障害など PCVAD では必ず認められる症状が大幅に改善しており、十分な農場サンプリング数ということを考えれば、サーコバックの有効性が確認できたといえる。

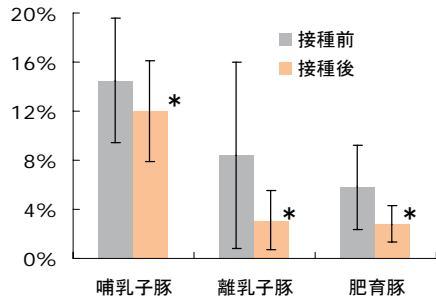


図5 PCV2ワクチン接種前後の事故率の推移 (p<0.05)

PMWS関連と思われる離乳後事故率は8.3ポイント改善
離乳後事故率 接種前 14.2% 接種後 5.9%

(Joisel et.al. 2006)

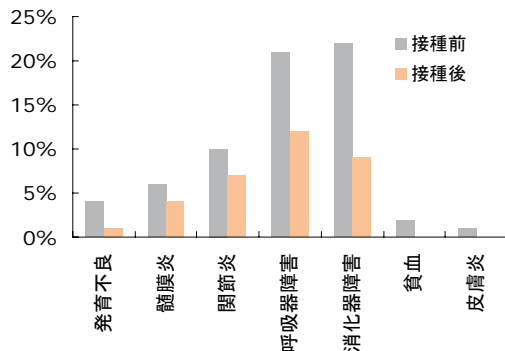


図6 PCV2ワクチン接種前後の臨床症状の推移

PMWS関連と思われる臨床症状は接種後改善

(Joisel et.al. 2006)

3) 国内事例⁹⁾

過去1年間にPMWSの発症が認められている3施設を選択し、妊娠母豚をワクチン投与群104頭、対照群52頭で割り付け、サーコバックを1回2mLを頸部筋肉内に3~4週間隔で2回接種、分娩の2~4週間前に2回目の接種が終了するようにした。

子豚の観察期間は20週齢までとした。経時的に直腸スワブ採取、体重測定を実施した。斃死・淘汰豚は剖検し、病理組織学的検査またはPCV2検出検査を実施、PMWSによる斃死数を特定した。

図7の通り、PMWSによる子豚の斃死・淘汰率はサーコバックによりいずれも改善し、全施設平均では対照区10.1%、ワクチン接種区2.1%であった。農場Bでは斃死・淘汰率が対照区も2%、接種区1%ときわめて低かったが、表2にあるとおり、一日当たり増体量では20週間で97gの差が出ており、他の2施設と比して最も違いが大きかった。増体の改善は、群全体でみた場合、発育不良豚の減少と考えられる。農場Bでは変異係数(CV%)も改善しており、斃死・事故率では分りにくかった部分も増体により評価が可能であった。

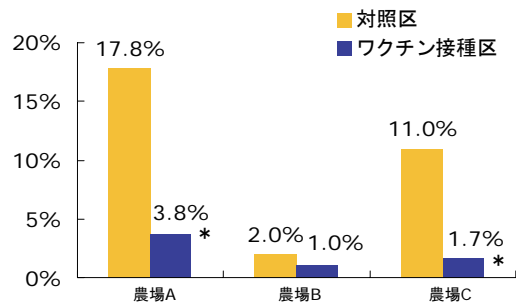


図7 PCV2ワクチン接種後のPMWSによる斃死・淘汰率の変化⁹⁾

* X²検定 (P<0.05)

表2 試験期間中(20wk)の増体量の変化⁹⁾

農場	試験区	一日あたり増体量 (g)			
		平均	標準偏差	差	CV%
A	対照区	465	±43.0	±79	9.2%
	ワクチン接種区	544	±49.6		9.1%
B	対照区	458	±58.9	±97	12.9%
	ワクチン接種区	555	±22.8		4.1%
C	対照区	405	±59.4	±56	14.7%
	ワクチン接種区	462	±26.6		5.8%

事故率で顕著な差のなかった農場Bでは、増体が有意に改善CV%も大きく減少し均一性の改善が認められた。

疾病のコントロールを実施する際、その発生ステージを正確かつ定量的に知ることが大切である。斃死・淘汰は分かりやすい指標である一方、人為的な要素も入り込むことがある。したがって、PMWSでは斃死・淘汰率のほか豚群の増体変化が定量的で有効な指標であることが示された。

4. まとめ

母豚用ワクチンの概念と有効性に関して簡単に述べたが、理論的な想定とそれほど違うことなく有効性も証明された。豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS) などの疾病同様、PCVADにおいても繁殖豚群のコントロールは大切な要件のひとつであることは明らかだが、母豚ワクチンはそれを助ける有効なツールとなりうる。そして、効果を最大限引き出すために最も大切なことは、適切な初乳管理を忘れてはならないということである。

5. 謝辞

メリアル社の繁殖母豚用PCV2不活化ワクチン「サーコバック」について解説する場を与えてくださった日本豚病研究会の各位に深謝いたします。

®サーコバックはメリアルの所有登録商標

6. 引用文献

- 1) Allan GM., Ellis EJ. (2000) Porcine circoviruses: a review. *J Vet Diagn Invest* 12:3-14.
- 2) Allan GM., et. al. (2002) Passive transfer of maternal antibodies to PCV2 protects against development of PMWS: experimental infection and a field study. *Pig Journal* 50, 59-67.
- 3) Calsamiglia M., et. al. (2007) Sow porcine circovirus type 2 (PCV2) status effect on litter mortality in postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS), *Research in Veterinary Science* 82, 299-304.
- 4) Charreyre C., et. al. (2004) Vaccine concepts in controlling PCV2-associated diseases, Merial White Book, Lyon, France, 95-107.
- 5) Charreyre C., et.al. (2005) Vaccination strategies for the control of circoviral diseases in pigs., International conference on animal circoviruses and associated diseases., Belfast, Northern Ireland, 26-30.
- 6) Charreyre C., et. al. (2006) Virological protection of piglets against a PCV2 experimental challenge by vaccination gilts with an inactivated adjuvanted PCV2 vaccine, Proceedings of the 19th IPVS Congress, Copenhagen, No 1033
- 7) Charreyre C., et. al. (2006) Post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) protection of pigs born to sows vaccinated with an inactivated PCV2 vaccine under field conditions. Proceedings of the 19th IPVS Congress, Copenhagen, No 1004
- 8) Joisel F., et.al. (2006) Field evaluation of the effects of a pcv2 vaccine (Circovac®) in germany during the exceptional license process. Proceedings of the 19th IPVS Congress, Copenhagen, No 1036
- 9) 古井丸広行ら (2008) 豚サーコウイルス 2 型 (PCV2) 感染症 (油性アジュバント加) 不活化ワクチン臨床試験、第145回日本獣医学会学術集会講演要旨集、224.
- 10) Liu Q., et. al. (2000) Quantitative, Competitive PCR Analysis of Porcine Circovirus DNA in Serum from Pigs with Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome. *J. Clin. Microbiol.*, 38(9) : 3474-77.
- 11) Madec F., et. al. (2000) Post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in pigs in France: clinical observations from follow-up studies on affected farms. *Livestock Production Science* 63, 223-33.
- 12) McKeown NE, et. al. (2005) Effects of porcine circovirus type 2 (PCV2) maternal antibodies on experimental infection of piglets with PCV2, *Clin Diagn Lab Immunol.*, 12(11) : 1347-51.
- 13) Meerts P., et. al. (2006) Correlation between the presence of neutralizing antibodies against porcine circovirus 2 (PCV2) and protection against replication of the virus and development of PCV2-associated disease, *BMC Veterinary Research*, 2-6.
- 14) Royer RL., et. al. (2001) Susceptibility of porcine circovirus type 2 to commercial and laboratory disinfectants., *J Swine Health Prod.*, 9(6): 281-284.
- 15) Segalés J., et. al. (2005) Quantification of porcine circovirus type 2 (PCV2) DNA in serum and tonsillar, nasal, tracheo-bronchial, urinary and faecal swabs of pigs with and without postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS), *Veterinary Microbiology*, 111 (3-4): 223-29.
- 16) Shibata I., et. al. (2003) PCR detection of Porcine circovirus type 2 DNA in whole blood, serum, oropharyngeal swab, nasal swab, and feces from experimentally infected pigs and field cases. *J Vet Med Sci.* 65(3):405-8.
- 17) Vincent IE., et. al. (2006) Silencing of natural interferon producing cell activation by porcine circovirus type 2 DNA. *Immunology*, 120, 47-56.
- 18) Vincent IE., et. al. (2005). Subset-dependent modulation of dendritic cell activity by circovirus type 2. *Immunology* 115, 388-98.