

総説

高病原性豚繁殖・呼吸障害症候群 (Highly pathogenic PRRS)

高木道浩<sup>1)</sup>、井関 博<sup>1)</sup>、川島健司<sup>2)</sup>、芝原友幸<sup>2)</sup>、恒光 裕<sup>1)</sup>

(動物衛生研究所 <sup>1)</sup>ウイルス・疫学研究領域、<sup>2)</sup>病態研究領域)

Takagi, M., Iseki, H., Kawashima, K., Shibahara, T. and Tsunemitsu, H. (2011).

Highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome

*Proc. Jpn. Pig Vet. Soc.* 58, 11-15.

キーワード：高病原性、PRRS、アジア

はじめに

豚繁殖・呼吸障害症候群 (porcine reproductive and respiratory syndrome; PRRS) は、PRRS ウイルス感染による育成・肥育豚の呼吸器病や母豚に死流産などの繁殖障害を主徴とする伝染性疾患である。国際獣疫事務局 (OIE) のリスト疾病に挙げられており、我が国においても家畜伝染病予防法に基づく届出伝染病に指定されている。PRRS は、世界の豚生産国で流行しており、その経済的被害は甚大で、我が国では年間280億円の損失と試算されている<sup>1)</sup>。

2006年、中国において高熱、発赤、呼吸障害などの臨床症状を特徴とし、高致死率を示す豚疾病が発生し、発生当初は原因が不明であったことから“swine high fever disease”あるいは“pig high fever disease”と呼ばれていた。当該発病豚より PRRS ウイルスが共通して検出され、分離ウイルスの豚への接種実験により感染豚が同様の臨床症状を呈して死に至ったことから、当該疾病の発生は高病原性 (highly pathogenic) PRRS ウイルスによって引き起こされたものであると考えられ、その後、高病原性 PRRS と呼ばれるようになった。中国での発生以降、東南アジアへ発生が拡大しており、現在までのところ、我が国では発生が認められていないが、越境性伝染病として注意が必要である。

高病原性 PRRS の発生と中国での流行

中国における PRRS は、1995年の終わりに北部にある一農場での発生が最初である。その後、北部一帯と北東部に広がり、2～3年後には中央部、南部および南西部に拡大している。それ以降10年間で PRRS ウイルスは中国の農場に定着し、我が国の農場でも見られる育成・肥育豚の呼吸器病や母豚での死流産などの繁

殖障害が大きな問題となっていた。

2006年5月、中国江西省で、高熱、皮膚の発赤、呼吸障害などの臨床症状を示し、豚群に高致死率を示す豚疾病が発生した。その後、近隣の湖南、湖北、江蘇、浙江、福建、安徽の各省においても本疾病が確認され、8月には河南、山東、河北、北京、天津、広東省にまで拡大した。China Animal Disease Control Center による統計では、9月までに約212万頭の豚が感染、少なくとも40万頭が死亡し、死亡率は19.68%であった。2007年初めまでに、内モンゴル、遼寧、吉林、黒竜江、寧夏、四川、重慶、広西、山西、海南、雲南、貴州の各省で発生している<sup>2)</sup> (図1)。2009年から2010年にかけて、本疾病の再流行があったことが報告されているが、被害規模などの詳細な情報は明らかとなっていない。

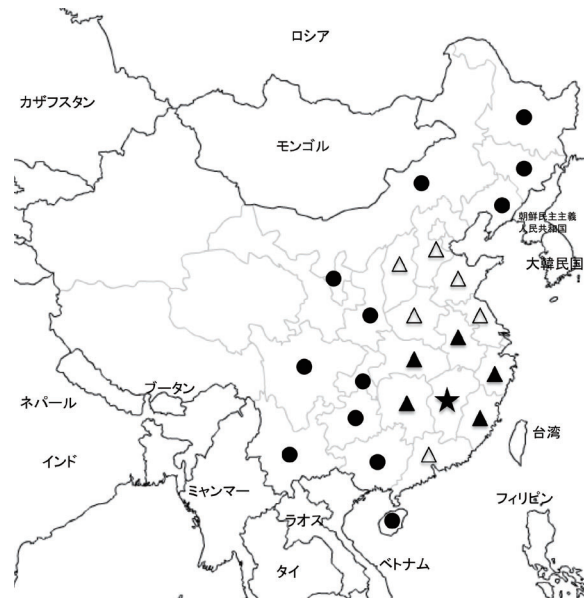


図1 中国での高病原性 PRRS の発生が確認された省星、黒三角、白三角は2006年、黒丸は2007年に発生が見つかった省

### 中国での発生形態

中国における高病原性 PRRS の発生は、従来の PRRS と比較すると以下のように異なっている。

- 1) ほぼ1年で中国の主要な豚生産地帯に急速に拡大した。
- 2) 農場での発生に伴う伝播に特徴があり、ひとたび、農場で発病豚が見つかり、3～5日で豚群に拡がり、1～2週間で農場全体、そして、隣接する農場にも感染が拡大する。
- 3) 罹患豚の体温は41～42℃となり、通常1～3週間の経過をとる。発生農場では5～7日以内に死亡豚が見られ、死亡率は3週間以内で徐々に減少する。
- 4) 全日齢の豚が罹患し、感染率は50～100%、死亡率は20～100%である。各ステージ別の死亡率は、哺育豚で100%、育成豚で70%、肥育豚で20%となる。感染妊娠母豚の40%以上が流産し、妊娠母豚の死亡率は通常10%であるが、20～30%に上る農場もある。
- 5) 大部分の農場で、まず初めに妊娠母豚あるいは肥育豚から発生し、そして育成豚に伝播する。また、発生に季節的な違いは示されていない。

### ベトナムを含む東南アジア諸国での発生

2006年、中国での高病原性 PRRS の発生以降、2007年には中国全土で発生が拡大し、その周辺国、ロシア（イルクーツク）およびベトナム、2008年7月にはフィリピンでも本疾病の発生が報告されている<sup>3,4)</sup>。

ベトナムでは2007年3月に北部のハイズン省で初めて発生が確認され、瞬く間に近隣のフンイエ、クアンニン、タイビン、バクニン、バクザン、ハイフォン省に拡がり、数千頭の豚が発症した。6～7月には、中部のクアンナム、トゥアティエンフエ、ダナン、クアンガイ省に発生が拡がり、3万2千頭以上の豚が感染し、致死率は23%であった。7月下旬から8月に南部のロンアンおよびバリアブントウ省へと拡大していった(図2)。発病豚からはPRRSウイルスが分離され、中国で分離された株と非常に高い相同性を有していることが明らかとなり、中国より侵入したものと考えられた。その後、いったん収束したものの2008年3月に再び大流行し、3ヶ月間でおおよそ30万頭の豚を失った。2009年は散発的な発生は見られたものの、大きな流行にはならなかった。2010年3月、再び北部で発生が起り、中部、南部へと拡大していった。この年の発生を引き起こしたウイルス株は、2007年と2008年に流行した株とは近縁ではあるが、分子系統樹解析

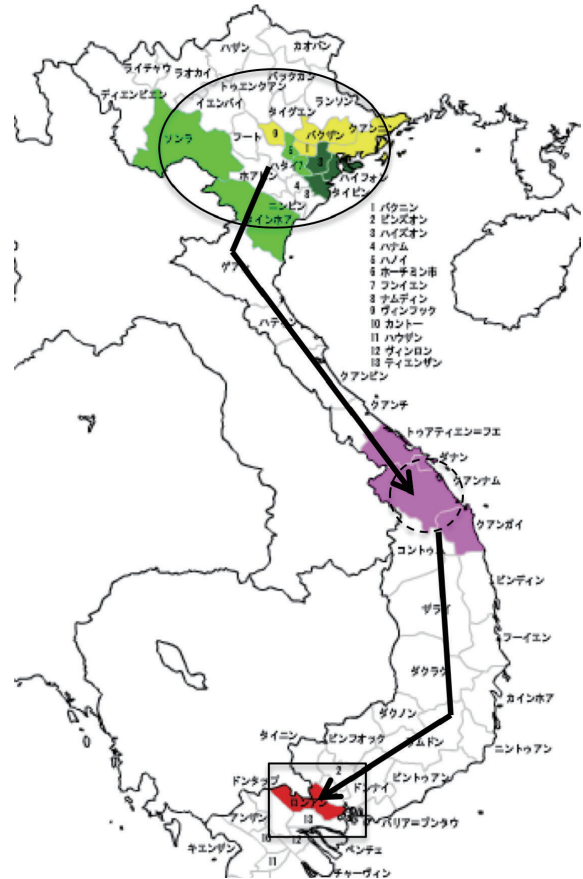


図2 2007年にベトナムにおける高病原性 PRRS の発生が確認された省  
実線は3月、点線は6～7月、四角は7月下旬から8月に発生が見つかった省

の結果、中国で2009年に報告のあったウイルス株(SX2009)と同じクラスターに属する株であり、PRRSウイルスに対して免疫がない豚群へ新たに侵入したことが、大きな流行の原因になったと考えられている<sup>5)</sup>。また、南部ではこの株以外に2007年と2008年に流行した株に近縁なウイルスも分離されたことから、2007年と2008年に流行した株の類似ウイルスがこの地域で循環していることを示している<sup>5)</sup>。

ベトナムにおいて高病原性 PRRS の発生があった繁殖農場の経時的な調査では、高病原性 PRRS ウイルスが侵入後、急速に農場内に拡がるが、発生半年から一年後にはウイルスを保有する豚が消失して疾病が沈静化している。調査農場は母豚数がおおよそ200頭以下の小規模な農場であったため、抗体を保有した豚が増え、ウイルスが感染しない状況となり、本疾病が沈静化したと考えられている。

ラオスでは、2010年6月にビエンチャン近郊で発生し、8月までに31農場、13,977頭のうち3,546頭が死

んだことが報告された<sup>6)</sup>。その後、中部のサワンナケートとポリカムサイの両県でも発生が見られた。これらラオスで検出されたウイルス株は、2010年にベトナムで流行した株と類似しており、ベトナムあるいは中国から侵入したものと推察される<sup>7)</sup>。

カンボジアでは、2010年8月にバタンバン、コンポンチャム、カンポット州で多くの豚が死んだとレポートが挙げられ、その後、高病原性PRRSが原因であることが明らかとなった。カンボジアでは7月より高病原性PRRSの流行が始まり、流行した株はベトナムで2010年に流行したウイルス株と類似していた。さらに、ベトナム国境沿いの州では2007年と2008年に流行したベトナムのウイルス株と類似した株が検出された。カンボジアで流行した高病原性PRRSは、ベトナムから侵入したウイルスが原因であることが示唆されている<sup>8)</sup>。

フィリピンでは、2008年7月に高病原性PRRSウイルスが検出されたことが報告されているが、FAOによると2007年には高病原性PRRSが侵入していたことがレポートされている。本疾病は豚の飼養頭数が多い地域や大農場で拡大し、2009年にピークであった。高病原性PRRS陽性であったケースでは、豚コレラウイルス、豚サーコウイルス2型(PCV2)、豚インフルエンザといった他の病原体も陽性であったことが報告されている<sup>9)</sup>。

FAOによるとタイでは、2008年に最初の高病原性PRRSの発生が報告されているが、その発生数は2008年に25件、2009年に33件と少ない。2010年には、10月までに小規模なコマーシャル農場で145件の発生があり、その多くはラオスやカンボジアに隣接する東北部であると報告されている<sup>9)</sup>。

2011年に入り、ミャンマーでも発生が報告された。

さらに、モンゴルにおいてもPRRSによる豚の死亡が報告されたが、高病原性PRRSによるものかは明らかとなっていない。

### 高病原性PRRSの臨床症状と病変

罹患豚は、高熱(40~42℃)、沈うつ、食欲不振、無気力、咳、跛行、震えおよび下痢が見られ、さらに、耳、口、鼻、背中および大腿部内側に、発赤、点状出血、紅斑性発疹が認められる(図3AおよびB)。多くの罹患豚には明瞭な呼吸器症状(くしゃみ、咳、呼吸困難)および結膜炎が見られる。症状が長期間続くと蒼白、削瘦、被毛粗剛となる。死に至らない場合は、回復する。

死亡豚の解剖では共通して出血と水腫および硬化の見られる肺炎とリンパ節の水腫が見られる(図4A)。喉頭や気管からの出血、胃腸管粘膜の鬱血や潰瘍、脳の水腫と鬱血が見られることがある。皮膚、肺、胃腸管および脳の重篤な病変が高病原性PRRSでは特徴的である。また、脾臓の梗塞、胆嚢の拡張、腎臓の点状出血(図4B)、その他、心筋、肝臓、大脳、リンパ節、関節に病変が認められる。

本疾病が発生した当初、病原体が不明であったことから臨床症状および病変が類似している豚コレラやアフリカ豚コレラが疑われた。我が国においても類症鑑別が必要である。また、本疾病は混合感染をしていることが多くある。中国の高病原性PRRSの報告では、豚コレラウイルスやPCV2が検出されている。さらに、ベトナムの罹患豚からは、*Escherichia coli*, *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, *Streptococcus suis* およびPCV2が検出されている。



図3 発症豚における沈うつ(A)と死亡豚における大腿部内側の発赤(B)。(ベトナムDAH, NCVDより提供)



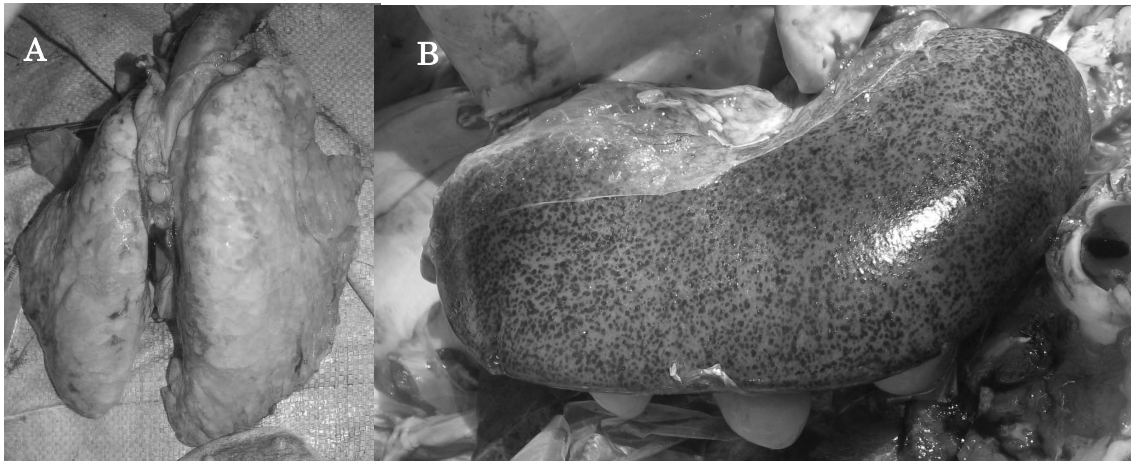


図4 発症豚の肺炎 (A) と腎臓の点状出血 (B)。(ベトナム DAH, NCVD より提供)

#### 原因ウイルスと遺伝的特徴

PRRS ウイルスは、約15.1~15.4kb のプラス一本鎖 RNA ゲノムを持つ、アルテリウイルス科に属するウイルスである。PRRS ウイルスは、ゲノムの相同性が約60%の遺伝学的に異なる genotype 1 (欧州型) と genotype 2 (北米型) の二つに分類され、両型どちらにおいても遺伝学および抗原学的に多様性が認められる。高病原性 PRRS ウイルスは genotype 2 に属し、遺伝学的にほぼ同一の類似した株が発病豚から検出される。また、本ウイルスは MARC-145細胞に接種すると明瞭な cytopathic effect が観察され、容易に分離できる。高病原性 PRRS ウイルスの遺伝学的な特徴として、非構造タンパク質である NSP2 に共通して481番目のアミノ酸および533から561番目の29個のアミノ酸の欠損が認められることが挙げられる<sup>10)</sup>。その他の NSP や構造タンパク質は、以前から中国に存在する PRRS ウイルスと高い相同性を示している。

Zhou らによると中国の分離株である NB/04 (2004年分離株) と BJ0706 (2007年分離株) は NSP2 の481番目のアミノ酸が欠失しており、高病原性 PRRS ウイルスの進化の過程で中間的なウイルスであると仮定しており、中国内の PRRS ウイルスのゲノムが少しずつ変化して高病原性 PRRS ウイルスが発生したものと推察している<sup>11)</sup>。さらに、An らによる全ゲノムの分子系統樹解析では、高病原性 PRRS ウイルスは中国で1996年に初めて分離された CH-1a 株の由来であると示唆している<sup>12)</sup>。

#### 高病原性 PRRS ウイルスの病原性

分離したウイルスとリバーシジェネティクスによって作製された感染性 cDNA は豚への実験感染におい

て野外発生と類似した高致死性の病態を示した報告<sup>13,14)</sup>と分離されたウイルス株により豚が死に至らなかったという報告がある<sup>4)</sup>。

中国からの感染実験による報告では、分離ウイルスを PRRS フリーの豚 (60日齢) に接種後1日目には体温が上昇し、高病原性 PRRS の臨床症状と病変の項で記したような臨床症状が確認され、感染豚は死亡した<sup>15)</sup>。一方、感染性 cDNA を5週齢の PRRS フリー豚に接種後5日目に体温が上昇、高病原性 PRRS の症状も確認され、全頭が死亡した<sup>13)</sup>。しかし、Metwally らのベトナムで分離されたウイルスを用いた specific pathogen free (SPF) 豚への感染試験では、症状は示したものの、死亡豚は1頭 (3頭中) であった<sup>4)</sup>。この報告では野外乳剤の接種も実施されており、野外乳剤接種豚は接種後2~3日以内に全頭が死亡した。しかし、これらの豚から *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* が分離され、本報告では高病原性 PRRS は複数の病原因子が関与していると推察している<sup>4)</sup>。さらに、感染性 cDNA を用いた Nsp2 組換えによる感染実験により、NSP2 が病原性に関与していないという報告もされている<sup>14)</sup>。我々もベトナムより高病原性 PRRS ウイルスを導入し、SPF 豚への感染試験を行ったところ、臨床症状は示したものの死亡豚は1頭 (9頭中) であった。このように高病原性 PRRS ウイルスの病原性については未だ不明な点があり、今後の研究課題である。

#### 発生国での対策

ベトナムでは、罹患豚の摘発淘汰と移動禁止措置が執られている。中国では、従来の市販ワクチンでは部分的な防除しか示さなかったため、分離ウイルスを用いたワクチンが作製され、現在は全土で弱毒生ワクチ

ンが使用されている。ラオスにおいても高病原性PRRS発生後、中国の弱毒生ワクチンが使用されたが、その効果についての報告はない。

#### 最後に

高病原性PRRSは現在までのところ我が国へ侵入はしていない。しかし、2010年の東南アジアでの拡大は主に豚の移動によるものと推測されるが、本疾病の防疫対策が整っていないことから我が国への侵入に対して注意をしていく必要がある。また、高病原性PRRSウイルスの病原性も未だ明らかではなく、有効な予防手段もない。東南アジア諸国に甚大な被害をもたらした本疾病に対して、我が国は国際的な技術協力として診断法や防除法の開発が焦点の課題であると考え。

最後に、ベトナムにおける高病原性PRRSの発症豚の写真や資料を提供していただいたベトナムのDepartment of Animal HealthのDr. Nam、National Center for Veterinary DiagnosisのDr. Tung、さらに、ご協力いただいたFAOの乾健二郎専門員に深く感謝いたします。また、本内容の一部は、JICAのAnimal Disease Control phase 2による協力の下で参加国と共同研究が行われました。

#### 参考文献

- 1) 山根逸郎ら (2009) PRRSの発生に関わる呼吸器疾患および繁殖障害などによる経済的な損失調査(アンケートを用いた疫学調査と全国の被害損額の推定)。豚病会報。No.55: 33-37.
- 2) Zhou L and Yang H, (2010) Porcine reproductive and respiratory syndrome in China. *Virus Res*, 154: 31-37.
- 3) Barrette RW, et al. (2009) Discovery of swine as a host for the Reston ebolavirus. *Science*, 325(5937): 204-206.
- 4) Metwally S, et al. (2010) Pathogenicity and molecular characterization of emerging porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Vietnam in 2007. *Transbound Emerg Dis*, 57: 315-329.
- 5) Tung N, et al. (2010) Molecular epidemiology of highly pathogenic PRRS in Vietnam in 2010. In proceeding on 5th Asian Pig Veterinary Society Congress, O28.
- 6) From the presentation of Dr Khamphouth Vongxay at Workshop on Review Activities on Swine Diseases Surveillance and Swine Health Management, Bangkok, Thailand, 8-10 November 2010.
- 7) Phommachanh P, et al. (2010) Molecular epidemiology of highly pathogenic PRRS in Lao PDR in 2010. In proceeding on 5th Asian Pig Veterinary Society Congress, O30.
- 8) Theary R, et al. (2010) Molecular epidemiology of highly pathogenic PRRS in Cambodia in 2010. In proceeding on 5th Asian Pig Veterinary Society Congress, O29.
- 9) Dietze, K, et al. (2011) Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS): virulence jumps and persistent circulation in Southeast Asia. In Focus on..., No. 5, p.8. Rome. Food and Agriculture Organization of the United Nations.
- 10) Tian K, et al. (2007) Emergence of fatal PRRSV variants: unparalleled outbreaks of atypical PRRS in China and molecular dissection of the unique hallmark. *PLoS ONE* 2: e526.
- 11) Zhou L, et al. (2009) Molecular variation analysis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in China. *Virus Res*, 145: 97-105.
- 12) An TQ, et al. (2010) Origin of highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus, China. *Emerg Infect Dis*, 16: 365-367.
- 13) Lv J, et al. (2008) An infectious cDNA clone of a highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus variant associated with porcine high fever syndrome. *J Gen Virol*, 89: 2075-2079.
- 14) Zhou L, et al. (2009) 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.
- 15) Zhou et al. (2008) Highly virulent porcine reproductive and respiratory syndrome virus emerged in China. *Transbound Emerg Dis*, 55: 152-164.