

総説

豚流行性下痢（PED）の病性と対策

津 田 知 幸 ((独)農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所)

Tsuda, T. (2015). Porcine Epidemic Diarrhea ; Pathogenesis and Control

Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. 65, 1-5.

キーワード：下痢、コロナウイルス、PED、TGE

はじめに

豚流行性下痢（Porcine Epidemic Diarrhea: PED）は、コロナウイルス科アルファコロナウイルス属の PED ウイルスによって起こる豚の水様性下痢を主徴とする急性伝染病である。すべての日齢の豚が感染するが、農場によって発症率や致死率が異なる多様な発生形態をとる。一貫経営農場や繁殖農場ではほ乳豚の致死率が高く、養豚業にとっては伝染性胃腸炎（Transmissible Gastroenteritis: TGE）と並び、重要な伝染病である。本病は1970年代前半に英国やベルギーで TGE とは異なるコロナウイルス様粒子が関与する新しい下痢症として報告され、その後、欧州各国に広がると共に1980年代にはアジアにも拡大した。米国では2013年になって初めての発生が起こり、流行は2014年10月現在も続いており、カナダや中南米にも拡大しつつある。PED は伝播経路が比較的限られており、農場バイオセキュリティによる予防が可能と思われるが、大きな流行につながることもある病気である。本稿では PED の病性と対策について概説する。

豚のコロナウイルス下痢

豚に下痢を起こすウイルスは TGE ウイルスや PED ウイルスのほかに、ロタウイルス、カリシウイルス、アストロウイルス、アデノウイルス、豚コレラウイルス、エンテロウイルスなどの様々なウイルスが知られ

ている。このうち、伝染力が強く経済的損失も大きいのが、TGE と PED の2つのコロナウイルスによる病気である。TGE と PED の比較を表1に示したが、両者の発生の現状は大きく異なっている。

TGE ウイルスと PED ウイルスは共に同科のウイルスであるが、血清学的な交差反応は全く認められない。TGE は1946年に米国において初めて確認され、その後1956年には日本で1957年には英国で初めて発生して急速に世界各国に蔓延した。TGE ウイルスの性状や感染経路、感染豚の症状は後述する PED のそれとほとんど同じであるが、TGE の流行形態は過去と現在では大きく異なっており、これが PED の今後の長期的な発生形態の変化を予測する上で参考になるかもしれない。

TGE が感染経験のない農場で発生した場合には急速に全群に広がり、すべての日齢の豚で嘔吐や下痢が起こり、ほ乳豚は下痢による脱水でほとんどが死亡する。この流行型 TGE の発生は冬から春にかけて起こり、1～2ヶ月の経過で終息する。一方、ウイルスが常在化した農場では TGE は離乳豚や肥育豚の下痢・軟便として起こり、免疫をもった母豚やその哺乳豚は症状を示さないことが多い。この常在型 TGE は離乳期以降の豚群内でウイルスが感染環を形成することによって起こり、年間を通して離乳期の軽度下痢として長期間継続するという特徴がある。日本では1970年代から1980年代前半にかけて流行型 TGE の発生が相次ぎ、発生頭数は年間数万頭にも達したが、2000年代に

表1 豚のコロナウイルス下痢

	伝染性胃腸炎（TGE）	豚流行性下痢(PED)
病因	TGE ウイルス	PED ウイルス
宿主	豚、イノシシ	豚、イノシシ
症状	嘔吐、水様性下痢、脱水	嘔吐、水様性下痢、脱水
分布と初発生	米国(1946)、日本(1956)、欧州(1957)	欧州(1970 年代後半)、日本(1980 年代)、米国(2013)
現状	常在型 豚呼吸器コロナウイルスの存在	世界的に拡大傾向 欧州では散発、常在型

入ってからは大きな発生はなくなっており、世界的にも現在は常在型の発生になっていると思われる。

TGE の発生形態の変化に影響を与えている一つの要因に、豚呼吸器コロナウイルス (Porcine Respiratory Coronavirus: PRCV) の存在がある。PRCV は TGE ウイルスの遺伝子の一部が欠損したウイルスで、TGE ウイルスとはモノクローナル抗体によって識別出来るものの、通常の中和試験では区別することは出来ない。TGE ウイルスの変異株と考えられる PRCV は、臓器指向性も変化しており、TGE ウイルスが豚の腸管上皮細胞のみで増殖するのに対し、PRCV は豚の呼吸器上皮細胞や肺泡マクロファージでのみ増殖する。本ウイルスは飛沫により経鼻感染すると考えられ伝播力は極めて高いが、感染豚では呼吸器症状をはじめ全く症状は見られず、ほとんどが不顕性感染である。PRCV は1986年にベルギーで初めて分離されたが、同時期から欧州では TGE ウイルスの抗体陽性率が上昇すると共に、TGE の発生が減少する傾向が見られている。PRCV は米国では1990年に、日本でも1996年に分離されており、このウイルスの蔓延が TGE の発生を抑制しているとする考えもある。

PED の発生の歴史

1) 海外における PED の発生状況

欧州において、PED は1970年代前半に英国やベルギーで TGE ウイルスとは異なるコロナウイルス様粒子の関与する新しい下痢として報告された。同様の下痢の発生は、1979年にチェコスロバキア、西ドイツ及びハンガリー、1980年にはカナダ、1981年にはフランスで報告されている。1982年に行われた抗体の廻り調査では、ベルギーの豚では1969年に抗体陰性であったものが、1971年には11%の豚で抗体が検出され、以後1980年まで抗体が認められている。このことから、ベルギーでは TGE と異なる下痢として PED が観察されて以来、ウイルスが常在化したと考えられている。同時に行われた、各国の抗体調査では PED ウイルスに対する抗体はベルギーをはじめドイツ、フランス、オランダ、ブルガリア及び英国で検出され、欧州の多くの地域に広く浸潤していた。1980年代まで欧州各国で全日齢の豚で下痢を起こし新生豚に高い致死率を示した PED は、1990年代になっても多くの豚群でウイルスが検出されたり高率の抗体保有が認められたりするものの、下痢の発生率も損耗率も以前に比較して低いと言われている。2000年代以降は、欧州では PED はいくつかの国で散発する状態であり、致死率は低く重要な病気とは認識されていない。

アジアでは1982年に台湾の豚で抗体が検出されているほか、中国では1973年に初めての発生が、1984年にはウイルスの検出が報告されている。中国では2010年以降、PED によって100万頭以上の豚が死亡したとされているが、この流行で検出されたウイルスは1990年代までに欧州や韓国、日本の発生で検出されたものと同様のウイルスに加えて、遺伝子の一部が異なる新たなウイルスが関与していることが報告されている。この新しいウイルスは2014年1月以降の台湾での発生でも検出されている。韓国では1992年に初めての発生が報告され、1990年代の大流行以降はワクチンも使用されていることから現在まで継続して発生していると考えられる。韓国政府からは同国で2013年11月から PED の発生が増加したことが報告され、この発生から分離されたウイルスも従来とは異なり、同時期の米国や中国での分離株と酷似するとされている。この他、ベトナム、タイ及びフィリピンでも発生が継続しているが、ウイルスの性状を含めて詳細は不明である。

米国ではそれまで PED ウイルスに対する抗体は検出されておらず、清浄であるとされてきたが2013年4月にオハイオ州において初めての PED の発生が確認された。その後、発生は急速に拡大し、2014年8月20日現在、30州で8,126件の発生が報告されている。米国では PED 発生に関する法的な報告義務はなかったが、2014年6月に連邦政府命令により届出義務が課された。この流行で検出されたウイルスは2010年以降中国で流行しているウイルスと高い相同性を持つことから、中国を由来とする可能性が高いと考えられている。カナダでは2014年1月にオンタリオ州で初めて発生が確認され、その後、マニトバ、プリンスエドワードアイランド及びケベック各州でも発生している。2014年5月以降にメキシコ、ペルー、コロンビア及びドミニカ共和国でも発生が報告されている。

2) 日本における PED の発生状況

日本では1980年代前半に TGE が否定される伝染性下痢の発生が多数認められ、PED 様疾病として報告された。1982年に岩手県で発生した豚の急性下痢は、すべての日齢の豚で水様性下痢と嘔吐を起こし、TGE に酷似していたが蛍光抗体法及び血清学的検査によって TGE ウイルスの関与が否定され、腸内容物中に多数のコロナウイルス様粒子が検出されたことから PED がわが国にも存在することが初めて明らかにされた。同様の下痢の発生は家畜保健衛生業績発表会等で報告されたものでも、1982～84年に北海道、岩手県、宮城県、千葉県、徳島県、香川県及び鹿児島県などほ

は全国にわたっている。これらの下痢の発生規模は様々で、致死率も発生毎にかなり異なっていた。これら一連の発生で下痢発症子豚の小腸乳剤から豚で継代出来るコロナウイルスが分離され、さらに1992年になって Vero 細胞で継代が可能になったことから、PED ウイルスであることが確認された。

その後しばらくは PED の発生は報告されていなかったが、1993年から大規模な発生が相次ぎ、哺乳豚を中心に死亡頭数が数千頭に及ぶような発生が認められた。なかでも、1996年2～8月の発生では9道県102戸で81,117頭のうち39,539頭が死亡する大発生となった。この発生を受けて、農林水産省家畜衛生試験場（現在、農研機構動物衛生研究所）において診断法の開発と診断体制の整備が進められ、1996年10月には PED が届出伝染病に指定された。1997年以降の発生は散発的で、2006年を最後に発生報告はなかったが、2013年10月に沖縄県での発生確認に続いて、11月には茨城県、12月には鹿児島県と宮崎県で発生し、急速に九州各県での発生数が増加した。発生は翌年2～3月にかけて一旦は減少したものの、3月に入ると関東や東海地域での発生が加わり、最終的な発生は、8月末現在で38道県に及び、発生件数は817件で死亡頭数377,471頭に達した。

PED ウイルスと症状

PED ウイルスはコロナウイルス科アルファコロナウイルス属に分類される。コロナウイルスの典型的な形態を示し、糞便中のウイルス粒子は同科の TGE ウイルスと形態的な区別は出来ない。ネガティブ染色による電子顕微鏡観察では、ウイルス粒子全体の大きさは直径95～190nm（平均130nm）で多形性を示し、中央部が窪み電子密度の高いコアと、その表面から放射状に突き出た18～23nm の棍棒状のスパイクが観察される（図1）。

ウイルス粒子は分子量85～135キログルトン（kDa）の糖蛋白であるスパイク（S）蛋白、20～32kDa の糖蛋白である膜貫通マトリックス（M）蛋白及び58kDa の核酸と結合する核（N）蛋白の3種の蛋白から構成される。培養細胞に馴化したウイルスは60℃以上で30分間の加熱で感染性は完全に失われるが、50℃の加熱では安定である。また、PED ウイルスは広範な pH に対して抵抗性である。しかし、その範囲は温度によって異なり、4℃では pH5～9 の範囲で安定であるが、37℃ではその範囲は pH6.5～7.5と狭くなり、pH4 以下あるいは pH9 以上では完全に不活化される。また、ウイルス液を超音波処理あるいは凍結融解を繰り返す

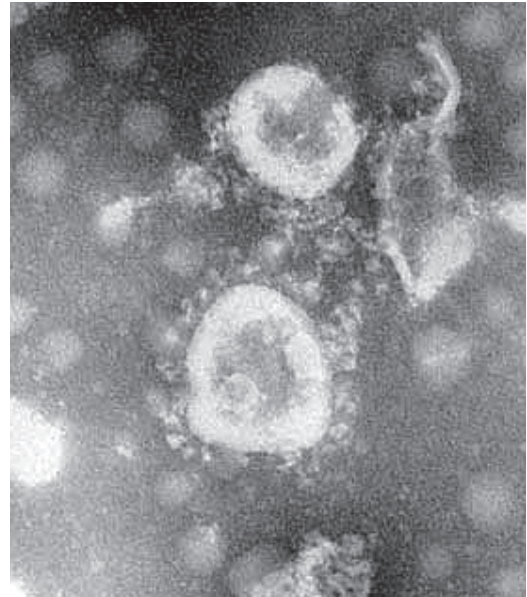


図1 糞便中の PED ウイルス

ても感染価の低下はみられない。環境中において PED ウイルスは長期間生存し、新鮮便中では40～60℃の範囲で最長7日間、飼料やスラリー中では室温で2週間は感染性を有するとされる。

PED ウイルスはプラス鎖の一本鎖 RNA を持つ。PED ウイルスは S 遺伝子の一部を用いた遺伝学的解析により、主に1970～1990年代の欧州、日本及び韓国分離株やワクチン株で構成されるグループと、主に2006年以降のアジア諸国での流行株、2010年以降の中国及び2013年以降の米国流行株で形成されるグループの2つに大別される。さらに、S 遺伝子の全長配列の解析では、2013年以降に中国、米国、韓国及び日本で分離されたウイルスは、一部配列の違いによって、さらに2つのグループに分けられることが明らかにされている。

PED ウイルス株間に抗原的な差は報告されておらず、抗原的には単独と考えられている。PED に対するワクチンは1990年代の分離株を用いて作出されているが、動物を用いた効力試験においても2013年以降の新たなウイルスに対しても効果があることが示されている。

PED の病理発生と症状

PED ウイルスを2～3日齢の初乳未摂取豚に経口接種すると、子豚はウイルス接種後22～36時間の潜伏期間を経て発病し、嘔吐や下痢を起こす。ウイルス抗原は接種後18時間から小腸の絨毛上皮細胞の細胞質内に検出され、接種24～36時間後の下痢開始直後には空腸および回腸の上皮細胞の90～100%で検出される。

ウイルス増殖の結果、上皮細胞は壊死、脱落して絨毛の萎縮が起こる。上皮細胞の吸収障害あるいは機能障害の結果として下痢が発現する。具体的には、消化酵素の分泌低下による消化障害及び細胞内移送低下による吸収障害の結果、腸管内の未分解物によって管腔内の浸透圧が上昇し体内の水分が管腔内に移行することで脱水が起こる。新生豚の死亡は脱水と代謝性アシドーシスによる高カリウム血症に起因する心機能障害と説明されている。下痢から回復した豚では、再生した上皮細胞もウイルスに感受性で、再感染が起りやすいとされる。

PED の特徴的な症状は水様性の下痢であるが、その臨床症状は豚の日齢によって異なり、日齢が進むにしたがって症状は軽く、軟便から無症状まで様々である。また、群単位でみた下痢の発病率や致死率は農場ごと、あるいは発生ごとに異なる。致死率は新生豚で高く日齢が進むに従って低下する。

1) 哺乳豚

哺乳豚では嘔吐および水様性下痢がみられる。特に、10日齢以下の新生豚は黄色水様性の下痢を示し、急速に脱水状態となり体重が急減する。これらの豚は発病後3～4日以内に死亡し、その致死率は50%前後であるが100%に達する場合もある。

2) 育成豚・肥育豚・成豚

育成豚や肥育豚では食欲の減退と元気消失が認められ、水様性から軟便の下痢を起こすが、1週間程度で回復しほとんど死亡することはない。ウイルスに感染しても発病しない豚も多くみられる。

3) 繁殖豚

母豚では食欲減退や発熱が認められ、母子ともに下痢をする場合もある。また、泌乳の低下あるいは停止が認められる場合があり、これによって哺乳豚の病勢をさらに悪化させる。

PED の診断

PED を臨床症状だけで診断することは不可能で、実験室内診断が不可欠である。糞便中のウイルス遺伝子の検出は迅速性が高いが、高感度であることから混入ウイルスを検出する可能性もあり、確定診断には小腸におけるウイルス抗原の証明と中和試験を用いた血清学的診断が有効である。また、同時に他の感染症の診断も行うことが不可欠である。

1) 臨床症状

伝染力が強く、哺乳豚が発病した場合は激しい黄色水様性の下痢を起こし、脱水によって高率に死亡する。育成豚、肥育豚や繁殖豚といった成豚でも水様性下痢がみられるが、程度は軽く軟便に終わることも多い。発病率や致死率は日齢が進むとともに低くなる。常在地での発生は散発的で、離乳後の豚が下痢を起こす。

2) 肉眼的・組織学的所見

死亡豚の肉眼的病変は胃と腸に限定し、小腸の腸壁は菲薄化している。重篤な場合は未消化凝固塊を含んだ水様性の腸内容物が外部から透けて見えるほどである。哺乳豚の場合は胃内には未消化凝固乳が滞留して膨満している。

組織学的に特徴的な病変は小腸絨毛の萎縮である。絨毛の萎縮によって絨毛丈：陰窩長の比は正常の7：1から3：1に、場合によっては1：1にまで低下する。絨毛を被う腸上皮細胞は空胞化あるいは扁平化し、剥離・脱落する。粘膜固有層にはリンパ球の浸潤が認められる。腸における肉眼的・組織学的病変はTGEや豚のロタウイルス感染症でも認められ鑑別はむずかしい。

3) 病原学的診断

a. ウイルス遺伝子の検出

糞便または腸内容物中のウイルス遺伝子をRT-PCRにより検出する遺伝子検査は迅速であり、TGEとの鑑別にも有効である。本法はまた、感度が高く環境検査にも利用可能であるが、診断に当たってはウイルスの混入に十分注意する必要がある。

b. ウイルス抗原の検出

感染豚小腸の凍結切片を用いて、蛍光抗体法でウイルス抗原を検出する方法は、特異性の点から診断法として有用である。また、ホルマリン固定・パラフィン包埋切片を用いて免疫組織染色によりウイルス抗原を検出する方法は、保存性、簡便性、組織病変の解析度および感度の点で優れており、わが国のPEDの診断に用いられている。これらの方法では、ウイルス抗原は絨毛上皮細胞の細胞質内に検出される。いずれの方法でも、下痢の初期に採取した空腸下部から回腸にかけての部位がウイルス抗原の検出率が高く、検査材料として適している。一方、下痢の中期以降の材料では絨毛の萎縮が激しく、上皮細胞がすでに変性・脱落していることが多いためウイルス抗原の検出率は著しく低下する。

c. 培養細胞によるウイルス分離

現在のところ野外ウイルスに感受性を示すのは Vero 細胞のみである。腸内容や下痢便を細胞に接種し、 $10\mu\text{g/ml}$ の濃度にトリプシンを添加した培養液で培養するとウイルスは CPE を示して増殖する。しかし、CPE が出現するまでには数代継代する必要があるうえ、ウイルスの分離効率も必ずしも高いとはいえない。

4) 血清学的診断

1996年に日本で分離されたウイルス株を原株としてトリプシンに依存しないで増殖できるウイルス株が樹立され、これを用いた中和試験による抗体測定も可能になっている。実験感染豚では下痢の発症の有無にかかわらずウイルス接種後 4～6 週では 8 倍から 256 倍の中和抗体価を示す。

PED の疫学と対策

PED は感染動物の糞便が感染源となり、経口摂取によって感染が成立する。農場内での PED の発生は豚の導入や出荷に関連して起こることが多く、感染豚、輸送のトラックあるいはウイルスで汚染した衣類や履物によって伝播される可能性が高い。

病気が発生した農場ではウイルスは消滅する場合もあるが、常在化する例も報告されている。農場で継続的に繁殖母豚を更新している場合には、ウイルスはこれらの抗体陰性の豚および哺乳豚に次々に感染しながら常在化する。また、育成・肥育豚舎でも次々に子豚が導入され、これらの豚の移行抗体が消えたときに感染が起こり、ウイルスが常在化する。特に大規模農場で継続分娩および連続生産が行われている場合にはウイルスが常在化する可能性が高く、こうした状況での PED の発生は離乳期下痢として現れると考えられている。

本病の伝播は糞便からの経口感染が主であるため、一般的な予防策としては衛生管理と侵入防止策の徹底が最も重要である。ウイルスは豚の移動、人の出入りおよび糞便に汚染された器具などによって伝播される。したがって、日頃からこうした伝播を断ち切るような衛生管理が重要である。オールイン・オールアウトを基本とした飼養管理も侵入防止と常在化防止に役立つ。また、日常的な健康状態の観察を実施し、病気の早期発見につとめることが重要である。

病気の侵入を防止するため農場への豚、人、車両の出入りを管理すると同時に、消毒槽および噴霧消毒による車両の消毒を実施する。導入豚は農場から離れた

場所あるいは農場内の隔離された検疫豚舎で飼育し、2～4 週間の健康状態の観察を行う。本病は哺乳豚で大きな被害をもたらすため、農場内では特に繁殖分娩豚舎への侵入防止をはかることが重要である。作業者は専従化するかワンウェイ作業を行う。出入時には長靴などの十分な消毒を行うが、できれば長靴や衣類を交換する方が望ましい。

いったん病気が発生した場合は早期発見によってその拡大防止をはかり、特に子豚の損失をくい止める。発病豚はすべてオールアウトして徹底的な消毒を行ったうえで 2 週間の空舎期間を設ける。分娩予定の豚は別に確保した豚舎に移すなどの対策も有効である。妊娠豚を分娩予定日ごとにグループ化しておくような分娩管理はオールアウトを行う上でも有効である。発病豚に対しては自由飲水と電解質の投与が脱水症状を緩和させる。

分娩前の母豚に注射して子豚の発病を防止あるいは症状の低減化をはかるための弱毒ウイルスワクチンが発売されている。ワクチンは分娩の 2 週間前までに接種を終え、母豚に免疫を与えることで、分娩後の乳汁中に含まれる抗体によって哺乳豚に感染するウイルスが消化管内で中和されるのを期待するものである。したがって、大量のウイルスに暴露された場合にはワクチンの効果が減弱することから、ワクチンの使用にあたってはこれのみに頼るのではなく、ウイルスの侵入防止対策をはじめとする衛生管理対策を確実に行うことが前提となる。

おわりに

過去の報告あるいは抗体検査結果によれば、PED は 1980 年代前半からわが国に存在し、ウイルスもある程度流行していたと考えられるが、これまでの PED の発生は 1996 年の流行以外は小規模で重大な被害とはならなかった。しかし、2013～14 年の発生はほぼ全国にわたり甚大な被害をもたらした。これは、近年の養豚経営が大規模化していることも一因と考えられる。従来は重要と考えられなかった病気でも、飼養規模の拡大にともなって被害が大きくなることが最近の豚疾病の特徴である。PED については届出伝染病としては異例の「防疫マニュアル」が国により発出されたが、これを飼養現場で効果的に活用して PED 対策が進むことを期待する。また、飼養規模に対応した農場毎の衛生管理対策は他の病気についても望まれているのではないだろうか。