

## 資料

## 近年の豚流行性下痢 (PED) の流行とその疫学的およびウイルス学的特徴

山川 睦、宮崎綾子、鈴木 亨、大橋誠一、芝原友幸

(独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所)

Yamakawa, M., Miyazaki, A., Suzuki, T., Ohashi, S. and Shibahara, T. (2015).

Epidemiological and virological characteristics of porcine epidemic diarrhea prevailed in recent years.

*Proc. Jpn. Pig Vet. Soc.* 65, 21-24.

キーワード：豚流行性下痢、PED、S 蛋白質遺伝子

## はじめに

豚流行性下痢 (Porcine epidemic diarrhea; PED) は伝染性胃腸炎 (Transmissible gastroenteritis; TGE) と同様に、水様性下痢を主徴とする豚の急性ウイルス感染症である。とくに哺乳豚の損耗が大きく、1996年の九州地方を中心とした大規模発生を機に家畜伝染病予防法により届出伝染病に指定されたが、近年では散発的発生にとどまっていた。

2013年10月、沖縄県を皮切りに7年ぶりに国内で発生した本病はその後全国に拡大し、2014年8月末までに中国地方と近畿地方の一部を除いた38道県817農場で約120万4千頭が発症、そのうち約38万頭が死亡するという過去最大規模の流行となった。また、PEDによる被害は国内だけでなく世界的にも広がりつつあり、2013年4月以降、米国、カナダさらに中南米の PED 未発生国での発生が相次ぐとともに、近隣の韓国や台湾でも発生件数の増加が報告されている。PED に関しては、宮崎ら<sup>5)</sup>による総説が本会報64号に掲載されており、一部内容の重複があるが本稿はその追補版となる。

## 1. PED の発生状況とその特徴

## 1) 海外での発生状況

PED は、1971年に英国で世界最初に報告されて以降、ベルギー、ドイツ、フランス、オランダ、チェコ共和国 (旧チェコスロバキア)、ハンガリー、スペイン、スイスおよびイタリアなど欧州各国で発生が確認されている<sup>10)</sup>。本病はこれらの地域に常在していると考えられるが、離乳後下痢あるいは肥育豚における一過性の下痢として散発しているのみである<sup>8)</sup>。

一方アジアでは、1973年、英国にやや遅れて PED

を疑う下痢の発生が中国で初めて確認された。その後、中国では散発的な流行が報告されていたが、近年被害が深刻化し、2005年には発生件数が約4万件に上り、2010年以降中国各地の繁殖農場において7日齢以下の哺乳豚を中心に100万頭以上が死亡するに至っている<sup>10)</sup>。2011年2月から2012年11月までの間に中国全土 (海南省およびチベット自治区を除く) を対象に実施された分子疫学的調査によると、約80%の農場で PED ウイルスが検出されており、遺伝子解析によって分離株33株のうち13株が韓国や日本、ベルギーで過去に分離された株に類似の従来型であり、20株が近年出現した新型であったことが示されている。中国国内では、この新型のウイルス株が主に流行し、被害を拡大していると考えられている。台湾では2007年2月に初めて PED が確認され、2014年1月以降は主に中南部で発生が報告されている。韓国では1980年代に PED が疑われる下痢が多発、1990年代にも哺乳豚を中心とする大規模な流行が報告されている。現在も毎年のように流行しているが、2013年11月末以降発生が増加している。東南アジア諸国に目を向けると、2006~2008年にかけてタイ、ベトナムおよびフィリピンでも哺乳豚を中心とする大規模な流行が報告されている<sup>6)</sup>。

米国においては、2013年4月に PED を疑う下痢の発生が初めて確認され、オハイオ州を皮切りに全米に急速に拡大し、2014年10月までに31州において計8,560件が報告されている。2014年6月、米国農務省は米国で初となる PED ワクチンの条件付き承認を行った。カナダでは、1980年に一度 PED を疑う下痢が確認された後発生はなかったが、2014年1~10月までに東部に位置するオンタリオ州、マニトバ州、プリンスエドワードアイランド州およびケベック州の4州で69件が報告されている。2014年2月に子豚用の飼料原料として使用された米国産の豚血漿蛋白から感染性を有する

PED ウイルスが検出されたことが発表された。しかし、その後の調査で豚血漿蛋白を含む加工飼料には感染性が認められず、カナダ国内での PED 発生と米国産飼料との間に関連性のないことが示された。2014年以降、北米のみならずメキシコ、ペルー、コロンビアおよびドミニカ共和国の中南米諸国においても発生が報告されている。

## 2) 国内での発生状況

1982年に岩手県や宮城県、徳島県で PED を疑う下痢症の発生が報告され、1984年までに北海道、千葉県、香川県および鹿児島県で散発的発生が確認されている。1993年より再び各地で発生が報告され始めたが、9県102戸で約8万頭が発症、哺乳豚を中心に約4万頭が死亡する大流行となった1996年以外は2006年に至るまで散発的発生に終始している。この後7年間発生は途絶えていたが、2013年10月、11月に沖縄県および茨城県で単発的な発生が確認されて以降、12月に入って南九州の養豚農家密集地帯を中心に急増した。翌2014年2月には減少傾向を示し終息するかに見えたが、発生数の減少は一時的であり今度は本州や四国の各県において報告が相次ぎ、同年3～4月にかけて発生地域の拡大および発生件数の増加がみられた。同年4月第3週に2度目のピークを認めた後次第に減少したが、今もなお断続的に発生しており、完全な終息には至っていない。

PED は国際獣疫事務局 (OIE) のリスト疾病ではないため、各国には本病の発生を OIE に通報する義務はない。しかしながら、2013年4月以降米国を発端とする一連の国際的発生から、各国は自主的に OIE に報告を上げている。今回の PED 流行の特徴としては、上記の様に同時期にアジア、北米、中南米といった広範囲の地域で発生していること、後述するように、米国および日本を含む各国で検出あるいは分離されたウイルス株の遺伝子解析結果から、今回世界的に問題となっているウイルスはいずれも2010年以降中国で大規模に流行している新型の PED ウイルス株と最も近縁であることが挙げられる。

## 2. 2013～2014年流行株の特徴

病因である 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、ORF1a/1b、スパイク (S)、ORF3、エンベロープ (E)、メンブレン (M)、およびヌクレオカプシド (N) の各蛋白質をコードす

る約28,000塩基のプラス一本鎖 RNA をゲノムに持つ。最も変化に富む S 蛋白質遺伝子の分子系統樹解析において、本ウイルスは Group I および II に分けられる<sup>1)</sup> (図1)。Group I は主に1970～1990年代のベルギー、英国、中国および韓国分離株、韓国および中国のワクチン株、2004～2014年の中国、韓国および米国流行株の一部が含まれる。Group II は主に2006年以降のアジア諸国、2010年以降の中国、2013年以降流行が認められた国々 (米国、韓国等) の主な流行株で形成される。Group I の株には S 蛋白質遺伝子の 5' 側に特徴的な塩基の欠失と挿入 (167、176および416番目にそれぞれ1塩基、11塩基および3塩基の欠失、ならびに474番目と475番目の間に6塩基の挿入) が認められる。最近の米国の報告では、Group I の株を「欠失と挿入のある株 (insertions and deletions) ; INDEL」と呼んでおり、調べられた米国流行株の約9割が Group II、残る1割が Group I の INDEL 型株に分類された<sup>11)</sup> (図1)。米国の INDEL 型株は、S 蛋白質遺伝子の 5' 末端1,170塩基が Group I に含まれる2010年中国株と高い相同性を示すものの、その他の遺伝子領域が Group II の米国流行株と高い相同性を示すことから、これら2つの遺伝学的グループに属する株間での遺伝子組換えによって生じたと考えられている<sup>12)</sup>。

以上のように、遺伝学的に2つのグループに大別される PED ウイルスであるが、Group I に属する最も古い1977年ベルギー分離株 (CV777) と Group II の2013年米国分離株 (USA/Colorado/2013) 間でも全ゲノムの塩基配列の相違は3.2% (一致率96.8%) であり、両グループの株間で遺伝子は比較的保存されている。また、現在までに Group I と II のウイルス株間で明確な血清学的差異は確認されていない。Group II に属する米国分離株の感染実験や野外発生例においても、症状、肉眼的および組織学的所見、ならびにウイルス抗原陽性細胞の局在などの点において Group I の株との相違は認められていない<sup>3,4,8)</sup>。しかしながら、米国 INDEL 型株が検出された農場では哺乳豚の致死率が低いことが報告されている<sup>12)</sup>。

日本国内に目を向けると、国内流行株のうち1982年の発生事例より分離された83-P5株、MK 株および国内ワクチン株 A 株は Group I に、NK 株および KH 株2株と国内ワクチン株 B 株は Group II に分類される。2013年以降国内で流行した10株の S 蛋白質遺伝子全長について解析した結果、Group II の米国、韓国、そしてメキシコ流行株に近縁な株が8株、Group I の米国

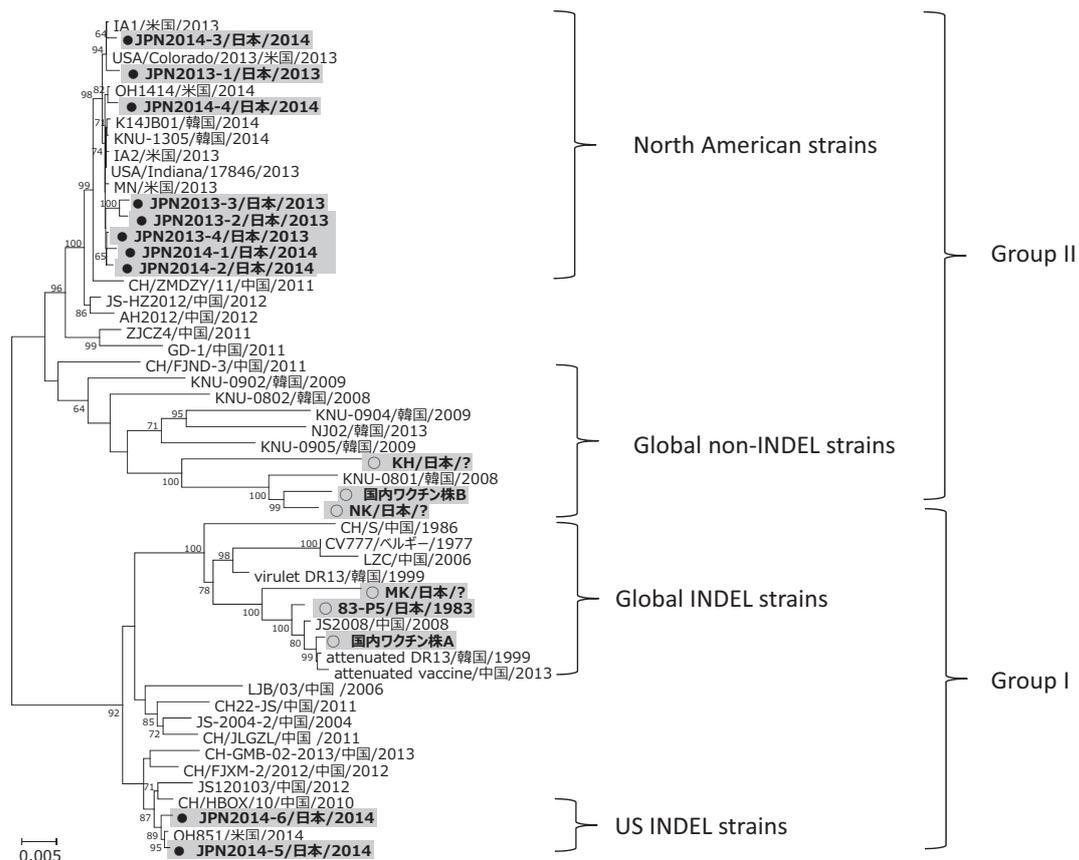


図1. PEDウイルス蛋白遺伝子の全長塩基配列に基づく分子系統樹

国内株を灰色で示し、そのうち2013-2014年流行株を黒丸、それ以前の流行株を白丸で示す。スケールは0.5%の塩基置換を示す。

INDEL 型株に近縁な株が 2 株確認されたことから、アジアや北米、中南米の流行株と共通の起源をもつウイルス株が国内に侵入し、感染が拡大したと推察される(図1)。ワクチン接種豚血清を用いた交差中和試験により、今回国内で分離された株(Group II)と現在国内で使用されているワクチン株親株(Group I)の抗原性は同等であることが示されており、ワクチン接種母豚から生まれ、初乳を与えられた哺乳豚への攻撃試験によって現行ワクチンの2013年流行株に対する有効性も検証されている。

### 3. 感染実験豚における2013年流行株の体内動態および排泄動態

PEDウイルスは感染豚の十二指腸から結腸にかけての粘膜上皮細胞で増殖し、糞便中に排泄される。腸管以外の臓器での増殖は確認されていないが<sup>4,8)</sup>、最近血清中にウイルス遺伝子が検出されることが報告された<sup>7)</sup>。これまで米国で行われた感染実験によって、糞便だけでなく鼻腔スワブや口腔液からも最長で感染後3~4週間にわたりウイルス遺伝子が検出されてい

る<sup>3)</sup>。また、感染極期の豚小腸乳剤中には1億倍に希釈してもなお豚に感染できる量のウイルスが検出されている<sup>2)</sup>。

このように、動物実験によって感染豚体内でのウイルス動態や免疫応答、ウイルス排泄量・期間、最小有効感染量、過去に流行した株と今回流行した株の病原性の相違などの情報を得ることは防疫対策の策定において重要である。動物衛生研究所においても、まず2013年国内流行株(Group II)を接種材料として感染実験を実施し、経時的に臨床症状の観察や採取した糞便および血液中のウイルス遺伝子量の定量、抗体価測定等を試みているところである。現在までに得られたデータから、4カ月齢豚の場合、5日齢ノトバイオト豚と比較して発症の程度は軽いものの、感染極期に糞便中に排泄されるウイルス遺伝子量はほぼ同程度、血清中のそれは若干少ないことが明らかにされている。過去に実施された柴田ら(2000年)<sup>9)</sup>の感染実験によると、8週齢以降の豚では発症が確認されていないが、本実験で今回流行した株は4カ月齢豚でも下痢を起こし易く、その糞便中に哺乳豚並みに多量かつ長期間排

泄される可能性が示された。今後ウイルス伝播における肥育豚の役割を考慮に入れた防疫対策を策定していく必要がある。動物衛生研究所では、さらなる有用データを得るため感染実験を継続している。

#### おわりに

世界的な発生を受け、2014年5月に開催されたOIE総会でもPEDがトピックとして取り上げられ、翌6月には急遽専門家会議（Meeting of the OIE ad hoc group on Porcine Epidemic Diarrhea）が開催された。議題はPEDの最新疫学情報や研究成果の把握、PEDをOIEリスト疾病に追加するか否かの検討、PEDを定義づけるためのテクニカルファクトシートの作成、家畜・畜産物の取引によるPED拡散の可能性に関するリスク評価であり、2日間にわたって議論された。

家畜衛生コードに記されている条件に該当するか検討された結果、現段階でPEDをリスト疾病とすることは見送られたが、今後の発生状況によって再検討することとなった。また、最新の知見に基づき改めて病因、疫学、診断、予防、防疫等について整理し、テクニカルファクトシートが提出された。その後、OIE科学委員会の承認を経て10月初旬にOIEホームページ（[http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Media\\_Center/docs/pdf/factsheet\\_PEDV.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Media_Center/docs/pdf/factsheet_PEDV.pdf)）に公開された。その和訳文が農林水産省のホームページ内（[http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/pdf/oie\\_factsheet\\_pedv.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/pdf/oie_factsheet_pedv.pdf)）にも公表されているので興味のある方は参考にされたい。PEDの伝播リスクとして最も重要なのは、生体（感染豚）およびウイルスに汚染された人・車両・機資材等の媒介者（物）であることは言うまでもないが、PEDウイルスが感染豚にウイルス血症を起こすことから、血漿や精肉、精液・受精卵を介したPEDの国際的な拡散リスクについても検討された。その結果、異なる国と研究施設での検証実験結果を元に飼料用血漿タンパク質が感染源となる可能性は低いと判断された。また、精肉、精液・受精卵については感染源となる科学的データが示されていないため、今後、感染実験等を通じた検証が必要とされた。引き続きPEDの病態やウイルスの性状にかかる様々な科学的知見の蓄積が期待されるところである。

#### 引用文献

- 1) Chen Q, (2014) Isolation and characterization of porcine epidemic diarrhea viruses associated with the 2013 Disease outbreak among swine in the United States. *J Clin Microbiol*, 52:234-243.
- 2) Goyal S, (2014) Environmental stability of PEDv. *AASV Research updates*, #13-215. ([https://www.aasv.org/pedv/research/13\\_215.pdf](https://www.aasv.org/pedv/research/13_215.pdf))
- 3) Hasse D, (2013) Tissue localization, shedding, virus carriage, antibody response, and aerosol transmission of PEDv following inoculation of feeder pigs. *AASV Research updates* #13-238. ([https://www.aasv.org/pedv/research/13\\_238.pdf](https://www.aasv.org/pedv/research/13_238.pdf))
- 4) Jung K, et al. (2014) Pathology of US porcine epidemic diarrhea virus strain PC21A in gnotobiotic pigs. *Emerg Infect Dis*, 20(4):662-5.
- 5) 宮崎綾子ら (2014) 豚流行性下痢 (PED) の現状と学術的知見. *豚病会報*, 64:15-24.
- 6) Morales RG, et al. (2007) Emerging and re-emerging diseases in asia and the pacific with special emphasis on porcine epidemic diarrhoea. *Conf. OIE.*, 2007:185-189. ([http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/publications\\_%26\\_Documentation/docs/pdf/TT/2007\\_185-189\\_Morales.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/publications_%26_Documentation/docs/pdf/TT/2007_185-189_Morales.pdf))
- 7) Park JE, et al. (2014) Porcine epidemic diarrhea virus infects and replicates in porcine alveolar macrophages. *Virus Res.* (in press) doi: 10.1016/j.virusres.2014.07.038.
- 8) Saif LJ, et al. (2012) Coronaviruses. In: Zimmerman JJ, et al., eds. *Diseases of Swine*. 10th ed. p501-524, Wiley-Blackwell publishing, Ames, Iowa.
- 9) Shibata I, et al. (2000) Isolation of porcine epidemic diarrhea virus in porcine cell cultures and experimental infection of pigs of different ages. *Vet Microbiol*, 72:173-182.
- 10) Song D, et al. (2012) Porcine epidemic diarrhea virus: a comprehensive review of molecular epidemiology, diagnosis, and vaccines. *Virus Genes*, 44:167-175.
- 11) Vlasova AN, et al. (2014) Distinct characteristics and complex evolution of PEDV strains, North America, May 2013-February. *Emerg Infect Dis.* (in press) doi: 10.3201/eid2010.140491
- 12) Wang L, et al. (2014) New variant of porcine epidemic diarrhea virus, United States, 2014. *Emerg Infect Dis.* 20:917-919.