



## ワクチンの有効性評価について

### はじめに

「PRRS生ワクチンの有効性はどのように判定すればよいのでしょうか？」という質問がありました。この質問に対しては、「PRRS生ワクチンの有効性＝防御能を簡単に検査する方法はなく、効能・効果にあるように「PRRSウイルス感染による子豚の生産阻害の軽減」効果をみることとなります」とお答えすることになります。言い換えれば、「育成率（事故率）、飼料要求率や出荷成績などの経済効果で判定してください」です。PRRS生ワクチンの場合、残念ながら直接抗体応答では判定できません。

「ワクチンの有効性は抗体応答で判定する」というのが常識と捉えがちですが、PRRSのようにそうでないものもあり、ワクチンの有効性評価の方法はワクチンによって異なりますので、それぞれを知っておくに越したことはありません。今回はその話題を取り上げます。

### 有効性評価の方法

#### (1) 攻撃試験

動物用ワクチンでは、コッホの条件<sup>(1)</sup>にならって分離した病原体で病気を再現してみ、再現される病気を事前のワクチン接種で、どの程度防ぐことができるかどうかで有効性が評価されます。これを「攻撃試験」といいます。有効性は臨床症状、肉眼病変、組織病変、病原体の回収などについてワクチン非接種対照群と比較して評価されます。この「どの程度」を細分化すると、以下の4段階に分けられます。①症状はもちろん、病原体の増殖もなかった（感染防御）、②病原体の増殖は完全に抑制できなかったが症状はなかった（発症防御）、③症状はあったがワクチン非接種対照群より軽かった（発症軽減）、④症状の発現に差が認められなかった（無効）の4つです。④は承認されませんので、このタイプのワクチンが出回ることは普通はありません。①②③のどれかについてはワクチンの使用説明書の「効能・効果」欄を見ればわかります。ほとんどのワクチンが発症防御であり、PRRS、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ(Mhyo)、PEDと一部のTGEワクチンが発症軽減型に分類されます。効能・効果が「発症防御」となっている場合、例えば日本脳炎ワクチンや豚コレラワクチンなどは感染防御することが確認されているものもあります。

横道にそれますが、「感染防御」の話題について、「ポルデテラ・ブロンキセプチカ(Bb)の定着因子が入っているならば感染防御するか？」について、よく質問を受けますが、科学的に評価した成績でお示し致します。弊所の実験成績では、320倍の凝集抗体価を保有する子豚で攻撃試験を実施すると菌の増殖が認められたこと(表1)、興水の報告<sup>(2)</sup>でも1280倍の凝集抗体価を保有していても増殖が認められており、感染防御レベルの抗体価は未だに求められていないのが現状です。1280倍で感染を防げなかったのだから「子豚に必要な血中抗体価は(その倍の)<sup>\*</sup>少なくとも2500(2560)<sup>\*</sup>倍は必要」と考察されています<sup>(2)</sup>(<sup>\*</sup>筆者注釈)。従って、上記質問に対する回答は「定着因子を含むから感染防御」できるわけではなく、感染を軽減することにより発症を防御しているということになります。同様に、トキシイドタイプであるスィムジェンART<sup>2</sup>でも感染防御はできません(表2)。

ちょっと脱線しました。話をもとに戻します。

攻撃試験の見方の注意点は、用いる攻撃株の病原性、攻撃量、攻撃経路、攻撃時期、症状の観察時期など、試験の条件設定で得られる結果が異なることです。公表データのなかには、試験群(ワクチン接種群)は乳汁を飲ませ、対照群(ワクチン非接種群)は人工乳、という場合もあります。当然、人工乳だけの方が条件は厳しく、病気の発生率は高くなり、それだけで差が出ると推測されます。それで効果があったといっても信頼できるデータとは言い切れません。従って、得られた攻撃試験の成績は、試験の設定をよくご覧になっておいた方がよいということになります。紙面の関係でパンフレットに詳しく記載されていないこともありますので、疑問に思われたら質問されるか獣医師の先生に確認されることをお勧めします。

#### (2) 抗体検査

攻撃試験は、ワクチン開発の際、有効性確認の物差しになりますのでほとんどで実施されますが、農場では攻撃する実験施設もありませんし、健康な豚を犠牲にするコストを考えると現実的ではありません。ゆえに、農場におけるワクチンの有効性確認はほとんどの場合で抗体検査によって行われています。注意しておくべき点は、ワクチ

ン接種後の獲得抗体価と攻撃試験による防御能との関係がきっちり証明された検査方法で実施されているかどうかを確認しておくことです。ちなみに、これまで報告されている獲得抗体価と防御能の関係を表2にまとめておきます。

検査方法でどう違うかの例を1例だけ挙げておきます。例えば、Bbの凝集抗体価の場合、国家検定では試験管内凝集反応が行われます<sup>(3)</sup>。防御レベルの抗体価を算出されてきたのも全て試験管内凝集反応です。ところが実際に用いられる方法はマイクロプレートを用いた凝集反応のことがよくあります。大量処理に向いているからです。それが落とし穴となります。試験管内とマイクロプレートでは凝集抗体価は後者の方が高く表示されます。ご注意ください。

本来は、ユーザーの皆様方が混乱しないように検査方法を我々の業界で統一すべきところですが、現状ではそこまでいっておりませんので、現実的には評価する側がちゃんと理解して判断していくしかありません。「統一」については、メーカー同士の利害があるかもしれませんが、やっと情報交換の場ができたところであり、その方向には向かっていますのでしばらくお待ちください。それまでは、我々メーカーも正しい情報を提供していくよう努めなければなりません。

PRRSやMhyoも抗体検査が実施されていますが、防御能との関係は整理されていません。従って、ワクチン接種後の有効性評価に使えませんのでご注意ください。

### (3) 経済効果

最終的には、農場で使用されたワクチンが経済効果を発揮しないと役に立ったことにはなりませんので、育成率（事故率）、出荷日齢、出荷体重、枝肉重量、1日増体重（DG）、飼料要求率（FC）などの指標で常に評価しておくことが養豚経営的には重要と考えられます。ただし、疾病の発生がなく防疫目的で使用される場合は、当然、経済効果がプラスに出てくるはずがありませんので、抗体検査などと併せて評価する必要がありますでしょう。

PRRSやMhyoなどのように、抗体価と防御能との関係がきれいに説明できないものは経済効果で判定するしかありません。Mhyoの場合は、出荷豚のと畜検査成績（マイコプラズマ性肺炎（MPSまたはSEP）様肺病変）の程度で評価できますが、MPS様病変の原因はMhyoだけではありませんので原因を一度確認しておくといでしょう。

経済効果で有効性評価をするときの注意点は、評価期間中に当該疾病が流行するかどうかわかりませんし、経済効果は当該疾病だけの影響が反映されるわけではないので、1回きりの試験で正しい評価をしたことにはならない可能性があります。従って、3回以上評価試験を実施されることをお勧めします。「3回」は、場所を変えるとか、季節を変えるとか、当該疾病以外の経済効果への変動要因を想定して試験を組まれたらいかがでしょうか？

それら以外にも変動要因はたくさんありますので、獣医師の先生に相談しながら設定されることをお勧め致します。また、考えられる変動要因は診断検査などで結果を考察できるようにしておけばさらに正確に評価できるようになります。「ワクチンメーカーの研究者じゃないので正しく評価しなくても結果がよければいい」という考え方もできますが、長い目でみれば確実に効果のあるものを選択していける生産者が最終的にはワクチンのメリットをより多く享受できることになるはずで

### おわりに

ワクチンの有効性評価の方法について、ワクチン毎に全てを語り尽くせませんでした。評価の考え方と注意すべき点の基本はお解り頂けたと存じます。ワクチンは、防疫対策において果たす役割が抗生物質などの薬剤よりもますます大きくなってきており、期待されていることにワクチンを提供する立場のひとりとして責任も感じているところです。提供させて頂く情報をもとにワクチンの効果を正しく評価して頂き、ワクチン以外の対策とあわせて最大限の効果を引き出して頂ければ幸いです。

表1 Bb感染防御能のワクチン比較<sup>(4)</sup>

ワクチン <sup>1)</sup>	豚No.	Bb凝集抗体価 <sup>2)</sup>		中和抗体価 <sup>2)</sup>		鼻内からの回収 <sup>3)</sup>
		6週齢 (攻撃時)	10週齢	6週齢 (攻撃時)	10週齢	
スイムジェン ART <sub>2</sub>	1	<10	20	32	16	++++ <sup>4)</sup>
	2	<10	40	64	32	++++
	3	<10	<10	32	32	++++
Bb死菌 ワクチン	4	320	160	<1	<1	++++
	5	320	160	<1	<1	++++
対照	6	<10	<10	<1	<1	++++
	7	<10	<10	<1	<1	++++
	8	<10	10	<1	<1	++++

1) 免疫は3及び5週齢の2回、頸部筋肉内に1mLずつ注射した  
 2) 6及び10週齢時に採血し凝集抗体価及び中和抗体価を測定した  
 3) 6週齢時にBb菌10<sup>8</sup>CFUで鼻内攻撃し、10週齢時に鼻内から菌回収した  
 4) ++++;シャーレ当たり100個以上のコロニーが検出された

表2 主な豚用ワクチンの獲得抗体価と防御能の関係一覧

ワクチン	検査方法	防御レベルの抗体価	備考
Bb死菌不活化ワクチン	試験管凝集法	40倍以上で発症防御 感染防御は不明	1280倍では感染防御しないことが確認されている。マイクロプレート凝集は高く表示されるので基準もその分高く想定する。
Bb線毛不活化ワクチン	HI法	8倍以上で発症防御 感染防御は不明	赤血球凝集素もシアル酸結合型赤血球凝集素も基準はHIで8倍
Bbtキソイド	中和法	1倍以上で発症防御 感染防御は不明	
Pmtキソイド	中和法	2倍以上で発症防御	
日本脳炎生ワクチン	HI法	20倍以上で感染防御	20倍で攻撃ウイルスは分離されていないが攻撃後抗体上昇は認められている(20倍未満はデータなし)
豚パルボ生ワクチン	HI法	10倍以上で感染防御	10倍で攻撃ウイルスは分離されていないが攻撃後抗体上昇は認められている
豚パルボ不活化ワクチン	HI法	80倍で感染防御	80倍ではわずかに感染成立の報告もあるので80倍では発症防御？
TGE生ワクチン(浮羽株)	中和法	128倍以上で発症防御	ただし分娩時の母豚の血中抗体価で評価
TGE生ワクチン(h-5株)	中和法	128倍以上で発症軽減	
PED生ワクチン(96P4C6株)	補体添加中和法	4倍以上で発症軽減	
PED生ワクチン(P-5V株)	中和法	16倍以上で発症阻止又は軽減	

動物用生物学的製剤基準及び製造販売承認申請書を基に作成

## 参考文献

- (1) 医学大辞典第1版
- (2) 尾形学監修「豚の萎縮性鼻炎-ボルデテラ感染症-」, 文永堂
- (3) 動物用生物学的製剤基準
- (4) スイムジェンART2製造販売承認申請書