



豚流行性下痢ウイルス(PEDV)の感染・免疫

はじめに

カンボジアの20州のうち8州で流行性下痢と青耳病の重大な発生が認められているとのことです(2010/8/4現在)⁽¹⁾。その報道によれば、“ベトナムから不法に投げ売りされた感染豚によりカンボジアで青耳病と流行性下痢が大流行”、“カンボジアにおける発生は中国、タイ、ラオス、ベトナムと同様の流行形態”だそうです。“青耳病”はPRRSが疑われています。下痢の原因は特定されていませんが、中国では2006～2009年にかけて発生した流行性下痢から豚流行性下痢ウイルス(PEDV)が分離⁽²⁾されていること、近隣のフィリピンでも2006年に⁽³⁾、タイでも2007～2008年にPEDの発生が報告⁽⁴⁾されており、無関係ではないかもしれません。加えて、韓国でも2008～2009年に発生報告があり⁽⁵⁾、今回のカンボジアの下痢の原因が何かは別として、ここ数年、アジアでPEDが流行しているのは事実のようです。

ということで、今回はPEDの発生状況、PEDVの病原性、PEDワクチンの話をまとめておきます。ちなみに日本への豚肉の輸入相手国にはこれらの国々は含まれていませんが、ヒトの交流はいずれも多い国々ですので、アジアにおいてウイルスが増えている状況であることをご認識頂くだけでも、本稿の目的が達せられます。

PEDの発生国と流行状況

これまで報告のある発生国は、表1のとおりです。年代別に発生国をまとめると、

1970年代:英国⁽⁶⁾、ベルギー⁽⁷⁾、チェコ⁽⁸⁾、ドイツ⁽⁸⁾、ハンガリー⁽⁸⁾

1980年代:カナダ⁽⁹⁾、フランス⁽⁸⁾、日本⁽¹⁰⁾、スイス⁽⁸⁾

1990年代:英国⁽¹¹⁾、ハンガリー⁽¹²⁾、スペイン⁽¹³⁾、オランダ⁽¹⁴⁾、日本⁽¹⁵⁾、韓国⁽¹⁶⁾、⁽¹⁷⁾

2000年代:チェコ⁽¹⁸⁾、イタリア⁽¹⁹⁾、韓国⁽⁵⁾、台湾⁽²⁰⁾、中国⁽²⁾、フィリピン⁽³⁾、タイ⁽⁴⁾、インド⁽¹⁶⁾、ベトナム⁽¹⁾、ラオス⁽¹⁾、カンボジア⁽¹⁾と、21世紀になってから東アジアに広がっているのがわかります(?は確定診断でない)。

加えて、特筆すべきは、欧州における流行では「ほ乳豚の死亡率はTGEほど高くはない」と認識されていたようですが、'90年代からの日本を含むアジア諸国における流行では、ほ乳豚の死亡率の高い事例が多く、欧州の常識は刷り直しが必要と思われる。その違いが何に因るのかは分離されたウイルスの病原性を比較してみないとわかりませんが、「(英国・ベルギーの)初発報告ではほ乳豚に感染しなかったウイルスが、数年後にはほ乳豚に被害をもたらすようになり、最近のアジアの事例のようにほ乳豚を100%殺すような株に病原性が変異した」と見えてしまいます。最初に豚に移した真犯人に興味を持たれるところですが、残念ながら一切報告はなく手がかりはあ

りません。

中国、韓国では、ワクチンを使用しているにもかかわらず発生しているようです⁽²⁾⁽²¹⁾。ワクチンそのものの問題もあると考えられ、後述します。

PEDVの病原性など

PEDV感染による臨床症状は、TGEVによる下痢と瓜二つで区別が付きません。すなわち、日齢にかかわらず下痢を発症するが、ほ乳豚の症状が最もひどく、水様性下痢、嘔吐、脱水症状による死亡があり、経済的被害は甚大です。これまでの報告ではほ乳豚が100%死亡する例もありますが、死亡率の低い事例(マイルドケース)もあり、流行ウイルスの病原性に差があると考えておいていいでしょう(TGEも同様)。マイルドケースの場合、TGEまたはPEDを疑わないことがあり得るかもしれませんが、病原学的検査は疑いを持たないと検査されませんので、TGEまたはPEDを疑わないことがないよう、「低コストの抗体検査で広く網をかけておく」とよいそうです⁽¹¹⁾。

PEDワクチン

ワクチンが市販されている国は、中国、韓国、日本です(それ以外は未確認)。欧州でも過去から発生事例はあったのですが、「PEDワクチンを開発するには経済的被害が少ない」⁽¹⁶⁾だそうです。

どのワクチンでもそうなのですが、どういう条件で有効性を確認するかが技術屋の腕の見せ所と思います。実験室内の限られた条件で有効性が確認されるが野外農場でちっとも効かないということはありうる話です。一般論で言えば、農場における発生を想定してワクチンの有効性を設計することが重要だと思います。

PEDに話を戻すと、流行事例では発症豚の糞便中に大量にウイルスが排泄されます。すなわち大量暴露を前提に製剤としてのワクチンを設計する必要があります。

韓国のワクチンを例に挙げると、攻撃に使用される強毒ウイルスに下痢発症子豚の腸管10%乳剤ろ過液(原液)と5～20倍希釈液で50%致死量(LD₅₀)を求めて5または10LD₅₀/頭が用いられています。ワクチン株はVero細胞に馴化させた弱毒ウイルスで、10^{7.0}TCID₅₀/頭(10doseに相当)を母豚に2週間間隔で2回注射し、分娩後2日齢のほ乳豚に攻撃ウイルスを経口投与して14日間経過観察し、下痢による死亡がある・ないで効果が判定されています⁽²²⁾。結果は、「攻撃ウイルス量が10LD₅₀のときは非接種対照群が100%発症死亡しているがワクチン接種群で20%しか生存耐過しない、攻撃ウイルス量が5LD₅₀のとき(非接種対照群が60%死亡する条件)ワクチン接種群の生存耐過は100%」です。この結果について、

「本弱毒株はPED予防のワクチン候補として適合」とされています。試験群が対照群より発症率が有意に低いことは学問的には「有効」と認めてよいと思いますが、対照群が100%発症する条件で20%しか生存耐過しない事実を「有用」と言っているかどうかは疑問です。また、対照群の発症経過が2週間もかかっていることはマイルドな条件とも考えられます(弊所の経験では下痢・死亡の経過は1週間)。実際のちに「この株が市販されたが、野外農場の条件では免疫効果は不十分」⁽²¹⁾と報告されており、さもありなむ、です。

一方、日本国内で市販されているPEDワクチンは、対照群が70%以上死亡する条件で試験が実施されています。(攻撃ウイルス量は $10^{6.0}$ TCID₅₀/頭以上⁽²³⁾⁽²⁴⁾。Songらの報告⁽²⁵⁾から攻撃ウイルス量について $1LD_{50}=10^{3.0}$ TCID₅₀とあることから、 $10^{6.0}$ TCID₅₀/頭は $10^{3.0}$ LD₅₀となり、100倍以上の量と考えられます。)その点が韓国のワクチンと異なるところで

※2019年8月追記

中国では、1995年からTGEとの混合生または不活化ワクチンが市販されているとのことですが、こちらもワクチン接種豚群で重篤な発生が経験されています⁽²⁾。TGE・PEDの予防・軽減には母豚の血中抗体(IgG)を上げてても十分な効果が得られないので、不活化ワクチンにはハードルが高いと思われます。

PEDVの研究報告から

ウイルス感染では、ウイルス蛋白と生体側のレセプターの関係がよく研究されます。生体のどこにくっついて細胞内に入り込むかは「ウイルスの毒力中和」と関係する場合が多く、ワクチンの有効性に直接関係するからです。

PEDVの場合は、小腸粘膜上皮細胞の刷子縁膜(細胞の微絨毛が生えている部分)に埋め込まれたアミノペプチダーゼN(APN)という消化酵素に接着しやすいということがわかっています(PEDVに感染しない細胞にAPN遺伝子を組換えて発現させるとPEDV感染が成立するようになる)⁽²⁶⁾。APNに対する抗体がこの接着を阻害する⁽²⁷⁾ということなので間違いないでしょう。APNは小腸粘膜表面に多く存在し、PEDV感染による病変形成がこの部分に限定される要因と考えられています。

PEDVは、TGEVの分離に使用される豚精巢(ST)細胞、Vero細胞では増殖しないものの、消化酵素を添加すればVero細胞で増殖可能となり、徐々に消化酵素を抜いていけばVero細胞に適応増殖できるようになります(ただしVero細胞はAPNを産生していないそうなので、Vero細胞感染はAPN以外のレセプターを介在?)。このようにして作製された韓国のワクチンは十分効果が得られないが、同じようにして作製された日本のワクチンがそれよりもよさそうに見えるのは、この適応増殖能の獲得の過程に秘密があるのかもしれませんが。ワクチンの良し悪しはAPNとの相互作用など細胞接着の部分に関連がありそうな気がしますが、今のところ何とも言えません。今後の研究が待たれるところです。研究の話になりましたが、生産者の皆様には、厳しい条件で攻撃試験が実施されているかどうか、その結果がどうだったか、提供される攻撃試験のデータを吟味する目を持って頂くだけで事足りるかもしれません。理屈は別として、最終的には豚で効くかどうかです。

最後に

日本に数時間以内で移動できるアジア諸国のどこでどういう豚病が発生しているかを知っておくことは、養豚経営にとって切実な問題です。今年宮崎県で流行した口蹄疫ウイルスがどこからどういうルートで侵入したかは不明ですが、他国で発生していたのは事実であり、リスクとして認識しておくべきだったのかもしれませんが。情報提供する立場としては反省点です。「他国」を「他県」「他農場」「出入り業者の取引先」に置き換えてみると、最悪の事態を想定した日頃のバイオセキュリティ強化の発想が展開するでしょう(ということ養豚経営者の方に教えて頂きました)。

PEDVはエンベロープがあるウイルスゆえ石鹼系の消毒薬で十分消毒効果があるので、国内に侵入するリスクは口蹄疫ほど高くないかもしれませんが、アジアの養豚場でうようよしている可能性が高い状態であることを本稿でご認識して頂けたら幸いです。幸い、国内にはよいワクチンがありますので、リスクと得られる効果を勘案しながら有事に備えておくのも選択肢の一つだと思います。

表1 PED発生報告一覧

国	発生年月	症状特徴	ほ乳豚の死亡率	検査由来	検査結果	備考
英国	1971	ほ乳豚以外の下痢	なし	下痢便?	非TGE	「流行性ウイルス性下痢(EVD)」
	1976.9-1977.冬	全日齢の下痢	15-40%(30%未満が多い)	下痢便・小腸内容	電顕でコロナウイルス様粒子確認「ウイルス分離中」(1年後に分離報告)	ほ乳豚が感染するので「II型EVD」
	1998.2月	下痢(2か月間継続発生)	高死亡率ではない	8-15週齢離乳・肥育豚	糞からPEDV抗原同定、感染特異抗体検出	5/96-1/97期間の抗体陽性率は農場別で14.1%、個体別では1.9%と低かった
ベルギー	1971-1972	ほ乳豚以外の下痢	なし	下痢便?	非TGE	後に保存血清でPEDV感染を確認
	1977	全日齢の下痢	死亡は7日齢まで(50%)	4種豚場	電顕でコロナウイルス様粒子確認、PEDV分離	病名「PED」分離株名;CV777株
チェコ	1978	集団下痢	?		電顕でコロナウイルス様粒子確認	
	2004	下痢	—	21日齢未満	PEDV分離陽性12.3%(27/219)	27陽性検体のうち20検体が(ロタ+TGE)との混合感染
ドイツ	1978	集団下痢	?		電顕でコロナウイルス様粒子確認	
ハンガリー	1978	集団下痢	?		電顕でコロナウイルス様粒子確認	
	1995	離乳豚下痢	—	19農場92頭の離乳後下痢発症豚の糞便	5.5%でPEDV検出	ロタウイルスが18.6%で最も多かった
フランス	1981	集団下痢	?	下痢便?	電顕でコロナウイルス様粒子確認	
スペイン	1992-1993	不明	—	794農場5098頭の母豚血清	母豚の抗体陽性率29.6%	
	1993	水様性下痢	—	15農場	7農場でウイルス同定	
オランダ	1993	下痢は肥育豚・妊娠豚で顕著(ほ乳豚;軽度の下痢、嘔吐なし)	13-18%(発生2か月間。発生9日目では下痢するも死亡なし)	発症豚の下痢便血清	PEDV検出(+) 抗体検査陽性確認	最初は肥育豚舎(80%)→妊娠豚舎(50%)→分娩舎。3-6週齢離乳豚では下痢発症なし。ほ乳豚では軽度。
イタリア	2005.5-2006.6月	全日齢の水様性下痢	当初平均0.7% 極期平均21.7%(11.9~34%) 回復期1.8%	発症豚の腸内容・下痢便血清	電顕で粒子確認、RT-PCR(+)、感染抗体(+)	一貫23農場、離乳4農場、肥育36農場で発生
カナダ	1980	下痢(嘔吐はまれ)	20%未満	2-15日齢のほ乳豚240頭(63農場由来)	20%から電顕でコロナウイルス様粒子確認	TGEV単独(40%)が最も多かった過去3年間、5-10日齢の下痢が続発していた。母豚の症状はまれ。
日本	1982.2-1984.	短期間の水様性下痢・嘔吐	岩手県平均で6.5%(~20%)	岩手県内養豚場14日齢発症豚	電顕でコロナウイルス様粒子確認	岩手県以外、北海道、宮城県、千葉県、徳島県、香川県、鹿児島県で発生
	1993.末-1994.7月	水様性下痢、嘔吐、脱水症状	三重39、71% 鹿児島30-65%	発症ほ乳豚腸管	(電顕で粒子確認)、PEDV抗原(+)	北海道、鹿児島県、三重県合計約1万頭死亡。
	1995.末-1996.6月	水様性下痢、嘔吐、脱水症状	合計で約50%	発症ほ乳豚腸管	(電顕で粒子確認)、PEDV抗原(+)	三重県、群馬県、北海道、岩手県、宮城県、秋田県、福島県、熊本県、宮崎県、鹿児島県合計102戸約8万頭で発生、約4万頭が死亡。
韓国	1992.1-1993.12月	水様性下痢、嘔吐、	平均25%(~100%)	発症豚の小腸	PEDV分離 PEDV抗原(+)	10日齢未満のほ乳豚は90%が発症
	1997.8-1999.7月	水様性下痢、嘔吐、脱水症状	100%	下痢発症ほ乳豚、糞便	RT-PCR(+)	離乳・肥育豚の発症率はほ乳豚ほどでない
	2008.1-2009.6月	下痢	—	ほ乳豚の下痢便	22/105でPEDV(+)	下痢の原因でPEDVが最も多い病原体だった
インド	2003	—	—	2-6か月齢528頭	抗体検査で21.2%が陽性	
台湾	?	詳細は不明だが、pigsite.com上に		発生報告あり」の記述あり。		
中国	2006.1-2009.8月	水様性下痢、脱水症状	不明(被害が続発し甚大)	8省11農場の発症豚下痢便	RT-PCR(+)	ワクチン接種農場の発生例を検査
フィリピン	2006.6-2006.9月	水様性下痢、嘔吐、	100%(離乳豚50%)		畜産局が確定診断	6万頭が死亡(前年も別の州で発生)
タイ	2007.11-2008.3月	ほ乳豚の嘔吐・下痢(重度)・脱水症状	「100%」	8州24農場33検体	電顕で粒子確認、RT-PCR(+)、感染抗体(+)	50-60万頭殺処分。33株のS蛋白遺伝子は、韓国由来と遠縁(95.7%)、中国由来と近縁(98.6%)
ラオス	?	詳細は不明だが、カンボジア発生情報に記述あり				
ベトナム	2010?	詳細は不明だが、カンボジア発生情報に記述あり(カンボジアへの豚の不法輸出による疾病発生が事実なら、ベトナムにおける直近の発生の可能性あり)				
カンボジア?	2010.8月	流行性下痢	? (空前の流行)		未確定	PRRS混合感染?

欧州	1970年代
アメリカ大陸	1980年代
アジア	1990年代
	2000年以降

死亡率30%以上
死亡率不明(甚大)

参考文献

- (1) Phnom Penh Post, 4 Aug., 2010
- (2) Chenら, Arch. Virol., 155(9), 1471-6, 2010
- (3) <http://lin.alic.go.jp/alic/week/2006/nov/745sp.htm>
- (4) Puranavejaら, Emerg. Infect. Dis., 15(7), 1112-5, 2009
- (5) Choら, 4th APVS抄録, 371, 2009
- (6) Woodら, Vet. Rec., 100, 243-4, 1977
- (7) Pensaertら, Arch. Virol., 58, 243-7, 1978
- (8) 長尾, 黎明, 12, 1-17, 2003
- (9) Turgeon, Can. Vet. J., 21(3), 100-xxiii, 1980
- (10) Takahashiら, Jpn. J. Vet. Sci., 45(6), 829-32, 1983
- (11) Pritchardら, Vet. Rec., 144, 616-8, 1999
- (12) Nagyら, Acta Vet. Hung., 44(1), 9-19, 1996
- (13) Carvajalら, Prev. Vet. Med., 23(12), 33-40, 1995
- (14) Pijpersら, Vet. Rec., 132, 129-31, 1993
- (15) 桑原, 豚病会報, 27,1-6, 1995
- (16) Diseases of Swine 9th Ed
- (17) Chaeら, Vet. Rec., 147, 606-8, 2000
- (18) Rodakら, 18th IPVS抄録, 271, 2004
- (19) Martelliら, Vet. Rec., 162, 307-10, 2008
- (20) <http://www.thepigsite.com/pighealth/article/453/porcine-epidemic-diarrhoea-ped>
- (21) Songら, Rec. Vet. Sci., 82, 134-40, 2007
- (22) Kweonら, Vaccine, 17, 2546-53, 1999
- (23) スイムジェンTGE/PED製造販売承認申請資料
- (24) 平成26年度全国家畜衛生主任者会議資料
- (25) Songら, Clin. Exp. Vaccine Res., 4, 166-76, 2015
- (26) Liら, Virology, 365, 166-72, 2007
- (27) Ohら, J. Vet. Sci., 5(4), 353-7, 2004