



サーコウイルス2型(PCV2)不顕性感染の影響

はじめに

今回もPCV2感染周辺の情報です。過去の本誌の記事で、「PCV2不顕性感染は離乳後多臓器性発育不良症候群(PMWS)を発症せず良好な免疫を獲得するので悪いことではない」という意味の記述をしています。果たしてそう言い切っているのか？ 確かにPMWSを発病しないことやPRRSV感染を軽減することはいいことですが、PMWS発病に至らなくてもPCV2感染による生体への侵襲は、「ない」よりは「ある」(「重く」はないだろうが「軽い」侵襲はある)と考える方が自然であり、本当にマイナス面はないのか疑問をもっておく科学的態度が重要、という考えに至りました。

ということで、この命題を検証すべく、「PCV2不顕性感染の影響」について情報を漁ってみたところ、いくつか参考になる材料がありましたので、今回は、それらの情報を中心に考察してみたいと思います。

PCV2不顕性感染の定義

PMWSの診断基準は、①病的発育不良が認められる、②リンパ組織にリンパ球消失(減少)を伴う肉芽腫性炎症が認められる、③病変部位を免疫染色してPCV2感染細胞が巣状に、かつ多発性に認められる(または感染融合細胞(巨細胞)、封入体が認められる、遺伝子検出量も多い)、の3点です。これから紹介する「不顕性感染」に着目した事例で、全てが具体的に定義づけられているわけではありませんが、Krakowkaらの報告⁽¹⁾によれば、「①臨床症状がない、②リンパ節、その他(肝・腎)の実質細胞組織の病変はないか最小限、③PCV2増殖について、封入体が認められず、間質、樹状細胞の軽度の感染に止まり、融合巨細胞はほとんどない」レベルです。Segalesの総説⁽²⁾でも、「①目立った臨床症状はない、②(主にリンパ組織の)組織病変はないか最小限、③免疫染色でリンパ組織からPCV2が検出されないか低レベル(②③は定量PCRの結果で置き換えてもよい;10⁵~⁶コピー未満)」であり、大きな「誤差」はないと思われます。病理屋さんは「病変がないから影響はない(少ない)」と言ってしまうことがありますが、本当にそう考えてよいか、ちょっと疑ってみることにしましょう。

PCV2不顕性感染の影響

免疫応答に関していえば、不顕性感染では影響はなく、むしろ「自然免疫応答を惹起して直後のPRRSV感染を軽減する」というのが前号のおさらいです。経済評価については、英国の最新の報告(4つの調査結果を複合的に数理解析後

モデル化してコスト分析した結果)⁽³⁾では、健康出荷豚1頭(平均体重102.6kg)の販売価格を108.39英ポンド(17,342円)としたとき、健康出荷豚の純利益は+3,077円、それに対し不顕性感染豚では-1,298円となったそうです(いずれも1英ポンド160円で換算)。実にその差は4,375円(販売価格に対し25%)で、無視できない数字です。このモデルで1日増体重(ADG)は、健康出荷豚が675g、不顕性感染豚が567gと弾かれました。その差108g。モデルの出荷日齢は健康出荷豚が140日齢、不顕性感染豚が166.67日齢、PMWS回復豚が173.81日齢ですので、「健康出荷豚」はPCV2に感染せず何事もなくスクスク育った“優良児”の位置づけでしょう。ここでは「不顕性感染豚はSegales(2011)の定義⁽²⁾に準ずる」と記述されていますので、上述の基準を逸脱していません。とすれば、「病変はなくても影響あり」と考えていいでしょう。

蛇足になりますが、個体別でなくPMWSの症状の程度の農場診断は、複雑な計算式を駆使して10段階評価されています。元となったデータは、英国国内147農場の離乳・育成舎の罹患率、肥育舎の罹患率を聞き取りで調査し、聞き取りだけだと不安ゆえ、間違いがないように検査などで補正したもの⁽⁴⁾で、それらとPCV2遺伝子検査結果と離乳後事故率などを組み合わせて10段階評価のPMWS重度スコアが算出されています(その自動計算式は英国養豚理事会(BPEX)のHPにも公表されている)⁽⁵⁾。4点未満が発症なしかわずかな影響あり、4-6.5点が中程度に影響あり、6.5点以上が高度に影響ありとして定義されています。147農場のうちデータが完全に揃っている110農場を分類すると4点未満が27農場、4-6.5点が58農場、6.5点以上が25農場だったとのこと。面白いのは、このスコアが3以下では母豚1頭当たりの利益は変わらないが、それを超えると次第にコストが増加し利益が下がることがモデルとして示されていることです。

これらの成績はPCV2ワクチンが使用される前のデータを基にしているようですが、不顕性感染でも無視できない経済損失があることが示されています。臨床症状がないからといって安心できない、という意味ですので注意が必要です。あとは、どの程度のウイルス感染があれば経済的被害につながるか、を整理しないといけません。

不顕性感染における増体重

まずは、実験室内のPCV2接種試験の成績⁽⁶⁾を紹介しましょう。6週齢でPCV2(10⁴TCID₅₀/頭)を鼻内接種した群としなかった群の比較では、2週間後までの1日平均増体重

(ADG)はそれぞれ315gと372gであり有意にPCV2接種群の増体が低かったとのことです(5週間後では541gと584gで有意差はなかったがn数が増えれば差が出ると予想されるレベル)。そのとき、接種群の豚は何ら臨床症状はなく、血中のPCV2遺伝子量は、接種2週後から 10^5 コピー前後が検出され、不顕性感染でも増体に影響が出ることが確認されています。

次に、生産農場における調査成績をお示します。ここで紹介するデータは、いずれもワクチン使用・未使用の比較になっていますが、ワクチン使用で改善があるということはワクチン未使用の群の不顕性感染では経済的にマイナスの影響がある、という見方をして頂ければ幸いです。いくつかあるので表1にまとめておきました。そのうち、ウイルス血症を測定してあるもののみ紹介致します。もちろん、いずれも「不顕性感染」事例です。

まず、Fachingerらの報告⁽⁷⁾では、ワクチン未使用群(対照群)で $10^{4.1}$ コピーのPCV2が検出、ワクチン注射群では $10^{1.4}$ コピーに改善すると同時に増体成績もよくなっています。ということは、少なくとも $10^{4.1}$ コピー程度のPCV2感染があれば経済的な影響がある、ということを示しています。

表中の2番目⁽⁸⁾、3番目⁽⁹⁾でも同様の見方をすれば、「ワクチン未使用(対照群)でそれぞれ $10^{5.7}$ 、 $10^{6.5}$ コピーのときワクチン注射群で増体改善が認められた」ということですから、 $10^{5.7}$ 、 $10^{6.5}$ コピーの感染量で経済的な影響がある、ということになります。ワクチン注射群でも、それぞれ $10^{4.3}$ 、 $10^{4.5}$ コピーですので、1番目のデータからするとともに改善の余地がある、ということになるのかもしれませんが。

Reindlらの報告⁽¹⁰⁾では、「ウイルス血症があるよりない方の増体重がよく(陰性のADGが887gだったのに対し、ウイルス血症陽性では853g; $P < 0.01$)、ウイルス血症が2回以上確認された豚のADGは839g、1回だけ検出された豚のADGは889gと50g少なかった($P < 0.01$)」とのことで、ウイルス量は定量されていないものの「ウイルス血症はよくない」で一貫しています。

そのほか、蛇足になりますが、不顕性感染においてワクチン効果が認められている事例が少なくなく、表1に追加しておきます⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾。PCVADの症状がなくともPCV2感染で経済的被害は出ているようです。

この段落で言いたかったことは、「どれくらいの感染量で経済被害が起こり得るか」であり、文献をひっくり返せば「 $10^{4.1}$ コピー」が現時点での最低ラインになります。(各施設の感度、測定誤差などは判断しようがないので全て無視)

最後に

PCV2ワクチンは、国内では2008年から使用されており、(特に離乳舎の)死亡や著しい発育不良を伴うPMWSには劇的な効果を発揮してきたようです。これでPCV2の問題が全て解決したのでしょうか? 答えはNoだと思います。その根拠は、PCV2ワクチンが感染防御型ではなく若干の感染を許してしまうこと⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾、野外農場でも特に肥育舎でウイルス血症が散見されること、また、呼吸器からPCV2が検出される例が指摘されていること⁽¹⁸⁾などです。上述のとおり臨床症状がなくても経済的な被害があることや、ワクチンを使用すればそれが改善されることから、「不顕性感染」も無視できない存在であることに間違いはありません。感染がおこっているところに問題が潜んでいる、と考えておくべきでしょう。

「不顕性感染」では、病理組織所見で肝・腎の実質細胞はもちろん、リンパ節病変も非常に軽度で、免疫染色でPCV2感染そのものも見逃してしまうほどの軽度なもののようです。それでも経済的被害はありそうな感じですので、何をもって判断していいか迷うところだと思います。筆者だけの見解ではないと思いますが、「ウイルス血症の程度」がその指標になり得るのではないかと考えられます。ワクチン注射豚においても $10^{4.1}$ コピー以上の感染があるとすれば、用心しておくに越したことはありません。

表1 PCV2不顕性感染農場におけるワクチン効果

農場 エピソード	群	PCV2ウイルス血症			事故率	ADG(g/日)			参考文献	
		検出時期	ピーク時期	定量性		離乳舎	肥育全期	肥育後期		
PMWSなし PRRSV(+)	1ショット(非オイル)	16週齢	20週齢	10 ^{1.4} ***※2	1.5%	PCV2感染確 認後の事故 率	828***	15-20週齢 (20-25週齢でも 差あり)	Fachingerら ⁽⁷⁾	
	非注射対照群			10 ^{4.1} ※2	3.7%		785			
PCVADなし PRRSV(-) Mhp (+)	1ショット(非オイル)	10週齢	18週齢	10 ^{4.3} ***※2			508		Breteyら ⁽⁸⁾	
	非注射対照群			10 ^{5.7} ※2			503			903
PCVADなし PRRSV(-) Mhp (+)	1ショット(非オイル)	10週齢	14週齢	10 ^{4.5} ***※2	5.2%	発育不良率 はワクチン群が 有意に低い	871***	試験期間 41-131日齢	Kingら ⁽⁹⁾	
	非注射対照群			10 ^{6.5} ※2	7.1%		839			
PCVADあり	1ショット(非オイル)	離乳舎 後半		43%(12%)※1	1.7%*		477***	887	Reindlら ⁽¹⁰⁾	
	2ショット(オイル)			10%(0%)※1	1.6%*		462	892*		892**
	非注射対照			85%(43%)※1	5.1%		—	—		—
	ウイルス血症あり			「ウイルス血症」は定量PCRで検出。定性PCRであれば感度は10 ⁴ コピー前後だが、定量PCRは検査機関によって異なるので量の推測はできない。#				853		
	ウイルス血症なし			「2回以上検出」はウイルス血症持続を意味(「2回以上」はウイルス量の山が高い可能性もあるが、量は未公表)。#				839		
	2回以上遺伝子検出							889**		
PCVADなし PRRSV(+) Mhp (+)	1ショット(非オイル)	11週齢	17週齢	9.4%***※1	4.1%		+2.39kg***		Orveillonら ⁽¹¹⁾	
	非注射対照群			55.0%※1	4.5%		(出荷体重)			
PCVADなし	1ショット(非オイル)				2.6%**		940**	試験期間 54-142日齢	Youngら ⁽¹²⁾	
	非注射対照群				7.2%		904			
PCVADなし PRRSV(+) Mhp (+)	2ショット(オイル)				2.9%		308	試験期間 3-24週齢	Venegas-Vargasら ⁽¹³⁾	
	非注射対照群				6.9%		308			581
PCVAD なし~軽度 Mhp(+)	1ショット(オイル)	20-22週齢でPCV2感染による軽い症状が認められていた			1.7%		793	有意差検定なし	Ezpelataら ⁽¹⁴⁾	
	非注射対照				2.4%		766			
PCVADなし	1ショット(非オイル)				5.2%		+2.53kg		Okones ⁽¹⁵⁾	
	非注射対照群				7.1%		(出荷体重)			

※1 PCV2遺伝子陽性率(%), ()内は6回検査のうち2回以上検出された陽性率(%) ※2 定量PCRによる(コピー/mL) # 筆者コメント

データなし(欄内の文字列は、左カラムの捕捉説明または筆者コメント)
比較対照群に対して有意差あり(*;P<0.05, **;P<0.01, ***;P<0.001)

参考文献

- (1) Krakowka ら, J. Vet. Diagn. Invest., 17, 213-22, 2005
- (2) Segales, Virus Res., 164, 10-19, 2012
- (3) Alarcon ら, Prev. Vet. Med., 110, 88-102, 2013
- (4) Alarcon ら, Prev. Vet. Med., 98, 19-28, 2011
- (5) <http://www.bpex.org.uk/articles/303060>
- (6) Diaz ら, Vet. J., 194, 84-8, 2012
- (7) Fachinger ら, Vaccine, 26, 1488-99, 2008
- (8) Bretey ら, Lemans 養豚学会, 11, 2008
- (9) King ら, AASV, 159-61, 2008
- (10) Reindl ら, Lemans 養豚学会, 2009
- (11) Orveillon ら, Lemans 養豚学会, 14, 2008
- (12) Young ら, J. Swine Health Prod., 19(3), 175-80, 2010
- (13) Venegas-Vargas ら, J. Swine Health Prod., 19(4), 233-7, 2011
- (14) Ezpelata ら, 21stIPVS 抄録, 402, 2010
- (15) Okones, George A. Swine Con., 36-40, 2008
- (16) Opriessnig ら, Vaccine, 27, 1002-7, 2009
- (17) Kim ら, Vaccine, 29, 3206-12, 2011
- (18) 矢原, 養豚界, 10月号, 40-3, 2013

お問い合わせ先 ; 明治アニマルヘルス株式会社 営業部学術課

TEL096-345-6505 FAX096-345-7879

meiji

明治アニマルヘルス株式会社

KM2201-3