

## 豚繁殖・呼吸障害症候群(PRRS)弱毒生ワクチンの特徴と使用法

(財)化学及血清療法研究所 長尾和哉

### はじめに

すでにわが国にも豚繁殖・呼吸障害症候群(PRRS)の発生していることが確認され、本病による経済的損失の大きいことが認識されてきている。筆者らは本病に対するワクチンとして、1998年1月からインゲルバック®PRRS生ワクチンの販売を開始した。以下にPRRSの概要、本ワクチンの特徴、および本ワクチンの使用上の要点について述べる。

### 1. PRRS と病原体

本病の病原体であるウイルスは、最初にオランダ中央獣疫研究所において、感染豚から豚肺胞マクロファージを用いて分離され、当初研究所の所在地の地名よりウイルスはレリスタットウイルスと呼ばれた。PRRSウイルスはアルテリウイルスに属し、エンベロープを有する一本鎖RNAウイルスであり、主に豚のマクロファージで増殖する。ウイルスの培養はマクロファージ以外の細胞では困難であり、僅かにMA-104細胞での増殖が確認されている。PRRSウイルスは抗原性状において、大きくはレリスタット株を代表するヨーロッパタイプ、および後述するワクチン株の親株であるVR-2332株を代表とするアメリカタイプの2つのグループに区分される。

ウイルスの伝播は、農場間では、すでにPRRSウイルスに感染した肥育豚あるいは更新用繁殖豚が陰性農場に導入されることによって広がってい

く。ヒト、運搬物、あるいはウイルスが混入した感染雄豚の精液もPRRSウイルスの仲介物となることがある。農場内では、ウイルスは呼吸器、糞便、あるいは精液中に排泄されるため、接触感染、または空気感染により伝播する。特にウイルス血症(ウイルスが血中に存在している状態)を起こしている時期が最も伝播しやすく、また母豚においては、胎盤感染により胎子にウイルスが垂直伝播する。

繁殖豚におけるPRRSの急性症状としては死産、ミイラ変性胎子および離乳前子豚の死亡増加が見られ、その結果、総産子、生存産子および離乳子豚が減少する。また、発情周期の異常あるいは遅延、繁殖力の低下(出産率の低下と不受胎)、妊娠期間の短縮(3~7日)および空胎期間の延長が見られる。離乳後の子豚あるいは肥育豚のPRRSは呼吸器病に特徴づけられ、インフルエンザウイルス、アクチノバチルス(App)、連鎖球菌、サルモネラ、パストレラあるいはマイコプラズマなどによる二次感染を伴うと事故率が上昇したり、発育の悪化につながる。

PRRSウイルス単独感染で認められるのは繁殖障害のみで、子豚の呼吸障害は、上述したウイルスや細菌などの二次的感染が起きることで発症し、経済的損失が生じる。

### 2. インゲルバック PRRS 生ワクチン

#### 1) ワクチン株の性状

## 豚繁殖・呼吸障害症候群(PRRS)弱毒生ワクチンの特徴と使用法

ワクチン株 (JJ1882株) は、アメリカタイプ PRRS ウイルス VR-2332株を、MA-104細胞で弱毒化のために70代目まで継代し作出されたものである。

日本分離株の多くがアメリカタイプのウイルスと強い交差反応を示したことから、日本のウイルスの多くがワクチン株と同じアメリカタイプに属すると考えられる。しかし日本でも従来の分離株とは抗原性の異なるものも見つかってきており、PRRS ウイルスの多様性を考えた場合、日本における今後の流行株のタイプが変化することもあり得る。なお、本ワクチン株は後述するように、ヨーロッパタイプのウイルスにも効果のあることが示されている。

ワクチンを PRRS 抗体陰性感受性豚に接種し、各臓器から経時的にワクチン株の回収を行うと、ウイルスは血中および尿中では21日目まで、糞便では28日目まで、また肺では49日目まで回収された。ワクチン株は同居感染することも確認された。

ワクチン株の豚以外の動物に対する感受性を調べるために、10用量分のワクチン株を、牛、羊、犬、猫および鶏の筋肉あるいは鼻腔内接種したが、いずれの動物にも感染は成立しなかった。

## 2) ワクチンの安全性

本ワクチンの1および100用量を、PRRS 抗体陰性感受性の3～4週齢の子豚各3頭の筋肉内に接種し、14日間観察した。その結果、一般状態、体重、臨床検査、剖検所見および器官重量検査のいずれにおいても、ワクチンに起因する異常は認められなかった。特に、強毒 PRRS ウイルスに感染した場合白血球減少症が著しいが、ワクチンを100用量接種しても白血球減少症は示さず、ワクチンは十分に弱毒されていることが確認された。

本ワクチンは生ワクチンであるため、豚継代による病原性復帰試験からも安全性は確認された。すなわち、3～7週齢の感受性豚にワクチンを接種し、5および7日目に採血したプール血清 (豚の体内で増殖したワクチン株が存在) をさらに次の感受性豚に経鼻接種した。同様な操作を5回繰り返したが、この間に白血球減少症、発熱および体重抑制は起こらず、ワクチン株の病原性は復帰していないことが示された。さらに、この6代目継代株、ワクチン株およびその元株の VR-2332株の計3株の病原性を、妊娠87日目の妊娠豚に接種することで検討した。その結果、強毒 VR-2332株接種群は分娩成績において他の群に比べ有意に病原性を示したが、ワクチン株と6代継代株の間に差はなかった(表1)。このように、豚で6代継代しても病原性の復帰がないことが確認された。

表1 ワクチンウイルスの病原性復帰試験

| 接種ウイルス <sup>1)</sup> | 妊娠期間<br>(日) | 産子数  | 死産子数 | ミイラ胎子数 | 平均体重<br>(kg) |
|----------------------|-------------|------|------|--------|--------------|
| 6代目継代株               | 114.2       | 10.8 | 1.2  | 0.8    | 1.42         |
| ワクチン株                | 114.0       | 12.4 | 0.6  | 1.0    | 1.58         |
| 強毒株                  | 112.4       | 2.8  | 3.4  | 5.2    | 0.98         |
| 非接種対照                | 114.2       | 11.8 | 0.2  | 0      | 1.52         |

1) 各群妊娠豚5頭ずつを供試

### 3) ワクチンの有効性

ワクチン接種豚の免疫発現時期について検討された。感受性子豚にワクチン接種後、7および14日目に強毒株で攻撃したところ、7日目攻撃豚の抗体は陰性であったが、体温、白血球数および増体重で有効性が確認され、免疫は7日目には成立しているものと考えられた。

免疫の持続については、ワクチン接種後110日目に強毒株で攻撃を行ったところ、発熱、白血球減少症および増体抑制は起こさず、また攻撃株は回収されず、ワクチン接種後110日目においても、免疫効果の存在することが認められた。

ワクチン接種豚に、ワクチン株とは抗原性の異なるレリスタット株で攻撃した。その結果、ワクチン接種豚の攻撃後の平均体温は有意に低下し、攻撃株のウイルス血症の日数の短縮、血中ウイルス量の減少が確認された。すなわち、本ワクチンはヘテロタイプのレリスタット株に対しても抑制効果を示すことが判った。

なお、免疫の作用については十分な検討が行われていないが、免疫の主体は細胞性免疫であろうと考えられている。

### 4) 臨床試験

#### ア 農場概要

A農場は母豚1000頭規模の一貫経営で、抗体検査成績から離乳後期豚舎でのPRRSウイルスの活発化が確認された。離乳豚舎での事故率は2%以内。若干発育不良の子豚が確認される程度で、経済的損失は低い。

B農場は肥育農場で、子豚は20の農家から35~40日齢で本農場へ導入されている。このうち10農家から導入する子豚が、導入後1週目から呼吸器症状を呈し、導入後1カ月以内に17~50%が死亡

していた。死亡しない子豚の一部はその後発育不良を起こし、多大な経済的損失を与えていた。

#### イ 試験設定

A農場では3週齢時に本ワクチンを接種し、肥育舎へ移動する10週齢までの7週間を試験期間として観察した。

B農場では、本農場に導入する1週間前までにワクチンを接種し、接種後6週間を試験期間とした。

群分けは両農場とも同腹を性別、および体重別の観点から2分割し、対照群と免疫群とした。

#### ウ 結果および考察

両農場とも、ワクチン接種後2週間の観察期間中において、対照群と免疫群の間で臨床症状の異常に差はなかった。接種局所反応は全頭認められなかった。すなわち、ワクチン接種に起因する副反応は両農場とも認められなかった。

経済性での効果においては、A農場では不明瞭であったが、B農場では改善が認められた(表2, 3)。すなわち増体重の成績では42日間の試験期間中、対照群の平均増体重は9.3kg、免疫群は10.8kgとなり、免疫群で1.5kg改善された。平均治療日数は対照群が1頭当たり7.8日に対し、免疫群は4.8日と3日改善された。また事故率は、対照群が21.6%であったのに対し、免疫群は13.5%と減少した。

このように数値的には改善が認められたが、試験期間中、免疫群の多くにも臨床症状が発現した。本農場では、野外ウイルスを大量に排泄している豚が存在する豚舎へ、ワクチン接種豚を導入している。本ワクチンは感染防御型ワクチンではなく、感染抑制型ワクチンであるため、環境に大量の野外ウイルスが存在すれば感染は起きる。オ

## 豚繁殖・呼吸障害症候群(PRRS)弱毒生ワクチンの特徴と使用法

表2 野外試験成績 (A農場)

| 試験群 | 頭数 | 治療頭数 | 治療日数 | 事故率 (%) | 平均増体重 (kg) | 1日当たりの <sup>1)</sup> 平均増体重(g) |
|-----|----|------|------|---------|------------|-------------------------------|
| 対照  | 70 | 12   | 14   | 0.03    | 13.6       | 278                           |
| 免疫  | 70 | 13   | 14   | 0.05    | 13.6       | 278                           |

1) 試験期間は49日間

表3 野外試験成績 (B農場)

| 試験群 | 頭数 | 治療頭数 | 治療日数 | 事故率 (%) | 平均増体重 (kg) | 1日当たりの <sup>1)</sup> 平均増体重(g) |
|-----|----|------|------|---------|------------|-------------------------------|
| 対照  | 51 | 48   | 398  | 21.6    | 9.3        | 221.7                         |
| 免疫  | 52 | 39   | 252  | 13.5    | 10.8       | 257.1                         |

1) 試験期間は42日間

ールイン/オールアウトがなされておらず、常時異なる日齢の豚との混合飼育が行われている農場では、野外ウイルスを減少させ、目に見えた効果を出すには時間がかかる。

### 3. 本ワクチンの使用上の要点

実験室内では、白血球数、発熱、血中からの攻撃ウイルスの分離、あるいは増体重の推移により効果を判定した。しかし農場での有効性の判定は、如何に生産性を改善したかになる。したがってワクチンを使用する前に、各農場ではどの程度経済的被害を被っているかを飼育管理記録などをもとに十分に観察、把握しておくことが重要である。被害がなければワクチン接種の必要はない。群全体の費用対効果がワクチン使用上のポイントとなる。臨床試験を実施したA農場のように、PRRSウイルスが浸潤していたにもかかわらず、経済的損失がほとんどない農場では、費用対効果としてワクチンによる経済的改善は期待できないことになる。

被害があると判断された場合、ワクチンをいつ

接種するかが2番目のポイントである。ワクチン接種時期を決めるためには、ステージ毎の抗体検査を実施し、各農場毎の感染パターンを把握することが重要となる。基本的に野外ウイルスが活動的になる1~2週間前までに、ワクチンを接種すべきである。筆者らがこれまでに経験した例では、離乳豚舎で野外ウイルスが活発化している農場で、接種の容易さから離乳豚舎への移動時に本ワクチンを接種する農場が多くあった。これら農場では免疫が出来る前に野外ウイルスに暴露されるため、ワクチンの効果は期待できない。野外ウイルスに感染する前に十分に免疫をつけておくことが、ワクチンを効果的に使用するための基本となる。

このワクチンは本疾病の特徴から、発症軽減ワクチンとしてとらえるべきである。すなわち、豚コレラワクチンのように接種すればほぼ100%感染防御できるものではなく、ワクチンを接種することによりPRRSウイルスに対する感受性を抑制し、その結果として野外ウイルスを減少させ、次第に農場全体の経済的損失を軽減していくワク

チンである。このような性質から、このワクチンは豚コレラのように発生が怖いために、予防的にワクチンを接種するのとは異なり、今現在PRRSが関与した経済的損失がある農場で、その損失改善のための衛生対策の道具の一つとして使用されたい。

本ワクチンは用法として、「乾燥ワクチンに添付の溶解用液を加え溶解し、その2mlを3～18週齢の豚の筋肉内に接種する」となっている。繁殖雌豚および繁殖雄豚への接種は許可されていない。しかしながら、PRRS汚染農場の多くが繁殖雌豚群あるいは分娩舎にもPRRSウイルスが侵入していることから、繁殖雌豚へのワクチネーションが必要な状況になってきている。すでにアメリカでは本ワクチンの繁殖雌豚への使用が1997年7月に許可されており、筆者らもわが国での本ワクチンの繁殖雌豚への適用拡大に向けて試験を開始している。一方、繁殖雄豚への使用は、ワクチン株が精液を介して伝播する可能性があるため避けなければならない。

ワクチン株はすでに前述したように、接種豚から排泄され水平(同居)感染する場合があるので、陰性群や繁殖雌豚へワクチン株が伝播しないよう注射群の飼育管理に配慮する必要がある。一方、同居感染による免疫賦与は推奨できない。なぜなら、群全体に確実に同居感染が成立するまでにはかなりの時間がかかると考えられ、その間に野外株が侵入する危険性があるからである。

なお、本ワクチンは接種後まれに一過性の発熱を認める場合があるが、その他の副作用はない。

#### おわりに

PRRS対策で最も必要な手段は検査であり、

それに基づく診断である。診断に必要な情報は、第1に抗体検査成績、第2に臨床症状およびその発現時期、第3に経済的損失の有無、第4として豚舎の構造および立地条件である。これはPRRSウイルスの動きだけを見るものではない。その農場でどのような病原体が、どの時期に活動し、どれだけ経済的損失を与えているかをまず知ることが重要である。診断なくして対策は立案できない。ここで豚舎構造および立地条件を診断項目に入れた理由は以下の点にある。日本においては敷地の狭さから、有効的に多くの豚を飼育するために、豚舎が密接して建設されている。分娩舎と離乳豚舎は分離された豚舎に分かれていたとしても、通常開放豚舎であるため、実質的には隔離飼育ではなく、同じ棟に隣接飼育されている状況と同じと考えられる。そのためPRRSウイルスが離乳舎で活発化し、臨床症状および経済的被害が顕著化しているとしても、ウイルスの循環は離乳舎のみで起こっているのではなく、すでに分娩舎で起こっている(これは詳細な抗体検査においても推察される)ことが多々ある。分娩舎でPRRSウイルスが活動を始めているということは、哺乳豚および母豚に感染が起こっていることを示す。筆者らの経験では、このような農場では、どのステージの抗体価も高い値を示すことが多い。これは農場全体でPRRSウイルスが活発化していることを示す。ワクチンは野外ウイルスが感染する前に接種し、かつ群全体に集団免疫を同時期につけなければ効果は期待できない。全ての農場に共通した本ワクチンの標準接種プログラムはなく、農場毎にそれぞれに対応した効果的なワクチンプログラムを採用しなくてはならない。そのためには、上述の診断が最も重要となる。