

豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS)とは

Porcine reproductive and respiratory syndrome



社団法人 中央畜産会

発刊にあたって

豚繁殖・呼吸障害症候群（Porcine reproductive and respiratory syndrome; PRRS）は、PRRSウイルスの感染によって引き起こされる感染症で、母豚では流死産などの繁殖障害と育成・肥育豚では肺炎などの呼吸障害を主徴とする豚の伝染病です。我が国においては家畜伝染病予防法に基づく届出伝染病に指定されています。現在までPRRSは世界の養豚業に最も大きな経済被害を与えている疾病の一つであり、我が国においては、1980年代中期ころより原因不明の流産などの異常産や呼吸器病の発生として注目されていました。その後、診断法が確立し、初めてPRRSと診断されたのは1993年のことでした。これまでの原因不明の異常産や呼吸器病についての遡り検査により、1987年頃よりPRRSの発生があったことが明らかとなっています。当時の調査では、農場のおよそ5割は抗体陽性であったと報告されており、最近の調査でも8割から9割の農場が抗体陽性であり、現在でも全国的にPRRSウイルスが蔓延していると考えられ、生産者にとっては、大きな経済的損失を被る疾病の一つとなっています。我が国におけるPRRSの被害額は年間約280億円との試算もあります。

また、最近、従来の育成・肥育豚の呼吸器病や母豚に死流産などの繁殖障害を主徴とするPRRSとは異なり、離乳豚、育成・肥育豚、母豚、雄豚のどのステージにあっても高致死率を示す、高病原性PRRS（Highly Pathogenic PRRS）と呼ばれるPRRSが発生しており、今後の発生防止に留意する必要性が高まっています。PRRSについては、原因ウイルスの変異機構、病態、免疫など未だに不明な点が多く残されています。

この冊子は、日本中央競馬会の振興基金による財団法人全国競馬・畜産振興会の助成事業の平成22年度家畜衛生体制強化推進事業（馬インフルエンザ等自衛防疫推進事業）の一環として、獣医師等関係者が、今後とも留意していかなければならない本病についての病因、疫学、対策等を総括的にとりまとめ、本病に係る知識の普及を目的として作成したものです。

この冊子の作成に当たっては、独立行政法人農業・食品産業総合研究機構動物衛生研究所のウイルス病研究チームの高木道浩主任研究員に執筆をお願い致しました。また、貴重な写真については、高木道浩主任研究員のほか、同研究所の久保正法疾病診断室長および疫学研究チームの芝原友幸主任研究員からご提供を頂きました。

この冊子が今後の家畜伝染病防疫体制を構築する上での一助となることを願っております。

平成23年1月

社団法人 中央畜産会会長

小里 貞利

目次

豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS)

はじめに	1
1. 病 因	1
(1) ウイルスの性状	1
(2) 細胞への侵入	4
2. 発生・疫学	4
3. ウイルスの伝播	6
4. 症 状	6
5. 診 断	7
(1) 臨床症状	7
(2) 病理学的診断	7
(3) ウイルスおよび血清学的検査	8
(4) PCR検査	8
6. 免 疫	9
7. 予防・治療	9
8. 高病原性PRRS	11
おわりに	12
参考資料	12

豚繁殖・呼吸障害症候群とは

はじめに

豚繁殖・呼吸障害症候群（Porcine reproductive and respiratory syndrome; PRRS）は、母豚では流死産などの繁殖障害と育成・肥育豚では肺炎などの呼吸障害を主徴とする豚の伝染病である。PRRSは、PRRSウイルスの感染によって引き起こされる感染症で、国際獣疫事務局（OIE）のリスト疾病に上げられており、我が国においても家畜伝染病予防法に基づく届出伝染病に指定されている。

PRRSは、1987年に米国で最初に発生が報告された新興感染症である。その後、カナダやヨーロッパなどの主要な養豚国に拡大した。発生当初、我が国ではヘコヘコ病とも呼ばれ、他の国々では、豚のミステリー病、青耳病、ブタ不妊呼吸症候群（Swine Infertility and Respiratory Syndrome; SIRS）、ブタ流行性流産呼吸症候群（Porcine epidemic abortion and Respiratory Syndrome; PEARS）、ブタペスト（Swine Plague）、青流産病（Blue Abortion Disease）などと呼ばれていた。各国で呼ばれていたこれらの疾病は、1991年に病因ウイルスが確認された後、繁殖障害と子豚の呼吸器症状が主な症状であったことからPRRSと統一されて呼ばれるようになった。このPRRSは現在まで世界の養豚業に最も大きな経済被害を与えている疾病の一つであり、我が国においてもPRRSの被害額は年間約280億円と試算されている。PRRSについては、原因ウイルスの変異機構、病態、免疫など未だに不明な点が多く残されている。これらのことがPRRS制御を困難とさせているが、これまでに様々な研究報告や臨床経験などによって衛生対策の一助となる有効な手段も明らかにされつつある。

本冊子では、PRRSについての概要を示すとともに、最近の我が国および世界の流行状況に関しても概説する。

1. 病 因

1991年にオランダ中央獣医学研究所で肺胞マクロファージを用いて原因ウイルスであるPRRS ウイルス（PRRSV）が初めて分離同定され、次いで、米国においても分離された。その後、ヨーロッパ各国でも分離され、日本でも1994年に「ヘコヘコ病」の罹患豚からPRRSVが分離された。1986年にはPRRSVに対する抗体の存在が確認されていることから、本ウイルスはその頃には既に国内へ侵入していたと考えられるが、その侵入経路や起源については明らかではない。

(1) ウイルスの性状

PRRSVは、ニドウイルス目アルテリウイルス科アルテリウイルス属に属し、同じウイルス属には馬動脈炎ウイルス（Equine arteritis virus; EAV）、乳酸脱水素酵素上昇ウイルス（Lactate dehydrogenase virus; LDV）およびサル出血熱ウイルス（Simian hemorrhagic fever virus; SHFV）が存在する。

PRRSVは、エンベロープを有する直径45~65nmの球形ウイルス粒子で、内部には20~35nmのコアが存在している。エーテルなどの有機溶剤や界面活性剤に感受性を示し、pH 6.5~7.5では安定するが、酸やアルカリに対しては急速に感染性を失う。また、温度に対しては、4℃では一週間以内におよそ90%の感染性が失われ、20℃で1~6日、37℃で3~24時間、56℃で6~20分間、感染性は持続しているが、PRRSVは温度に対する抵抗性が弱い。よって、PRRSVは長期間、環境中で生存はできない。

PRRSVのゲノムは、他のアルテリウイルス属のウイルスやコロナウイルスと類似しており、約15.1~15.5 kbのプラス一本鎖RNAであり、7つのサブジェノミックなmRNAsに翻訳され、8個のオープンリーディングフレーム (open reading frame; ORF) となる (図1)。ORF1aと1bはゲノムのおよそ80%を占め、RNA複製酵素に関する非構造タンパク質 (non-structure protein; nsp) をコードしている。ORF1aは単一のポリタンパク質で、8個の開裂するサイトがあり、9個のnsp (nsp1から8) が予想されている。nsp1 α と1 β はパパイン様システインプロテアーゼ、nsp2はシステインプロテアーゼ、nsp4はセリンプロテアーゼであると推定されている。ORF1bはタンパク質分解によってnsp9からnsp12の4つのポリペプチドとなる。nsp9はRNA依存RNAポリメラーゼ、nsp10は金属結合領域とRNAヘリケース、nsp11はすべてのニドウイルスに保存されている領域をコードしているエンドヌクレアーゼと推定されている。ORF2~5はグリコシル化した4つの膜タンパク質GP2~GP5をコードしている。ORF6は非グリコシル化膜タンパク質 (M) を、ORF7はヌクレオカプシドタンパク質 (N) をコードしている。ORF2bは、ORF2内に新たにコードしている小さな非グリコシル化タンパク質Eあるいは2bである (以前、GP5をEと表記することがあったが、これは現在、一般的ではない)。このタンパク質はGP2内に取り込まれるようになっており、一つの膜貫通ドメインを有していると予想されている。さらに、このタンパク質はビリオン形成に必須の構成成分であると考えられている。これら膜タンパク質 (エンベロー

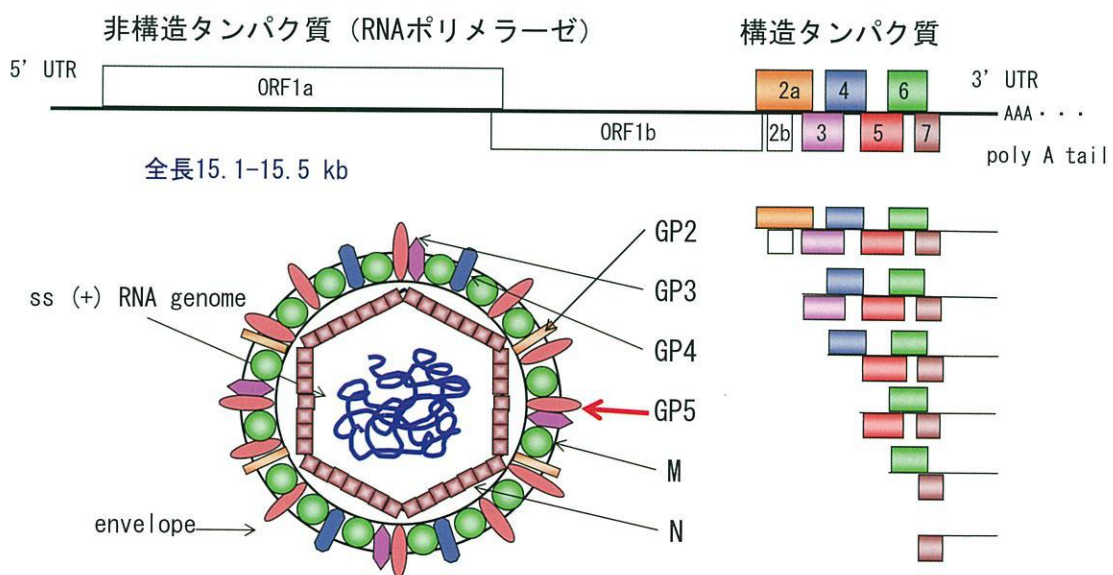


図1. PRRSVのゲノム構造

プタンパク質) はニドウイルスの特徴であり、すべての構造タンパク質が感染性にとって不可欠であることが示されている。

PRRSVは北米型 (type 2) とヨーロッパ型 (type 1) の二つの遺伝子型に分類されているが、これら遺伝子型のウイルスが、ほぼ同時期に出現したにも関わらず、両者のゲノムレベルの相同性は約60%程度であり、遺伝学的に大きく異なっている (図2)。しかしながら、構成するタンパク質は同じであることから、それらの機能は同様である。

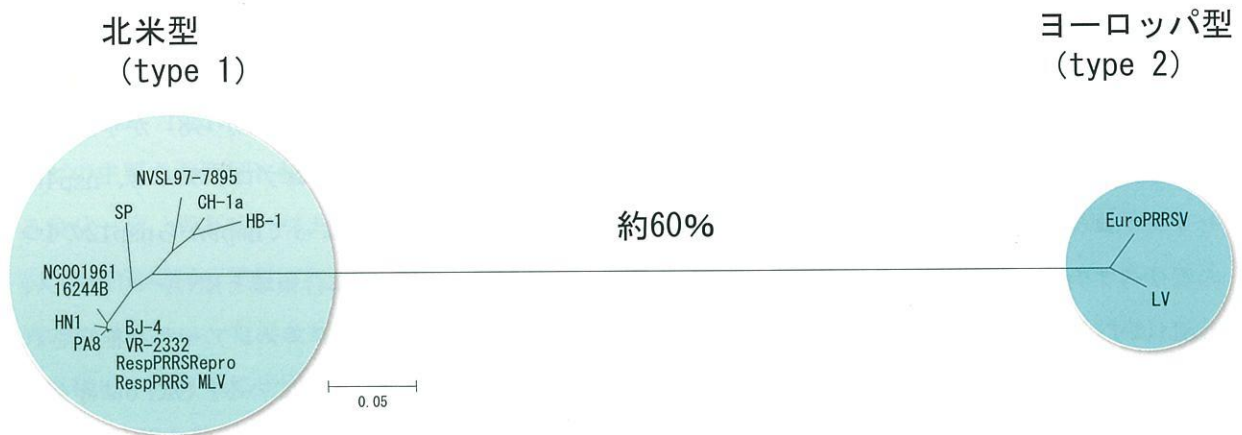


図2. PRRSウイルスのゲノムの分子系統樹

PRRSVのエンベロープの主要構成成分は、GP5とMであり、少なくともウイルスタンパク質の半分から成っている。GP5は、北米型とヨーロッパ型のウイルス株においてゲノムレベルの相同性では51-55%と違いがあるものの疎水性の特性はとても類似している。N末端にシグナルペプチドが予想され、その直後 (アミノ酸26~39番目) には高頻度に変異している領域がある。この領域にはN-グリコシル化サイトが含まれている。変異領域に引き続き親水性領域が存在し、C末端にはニドウイルス目に特徴的であるエンドドメイン (膜内領域) がある。また、GP5に対して作製されたモノクローナル抗体には中和活性を有していることが示されたが、エンベロープタンパク質のグリコシル化の有無が中和エпитープに必要ではなく、その構造が重要であることが示唆されている。北米型およびヨーロッパ型のPRRSVは、株化細胞や初代豚肺胞マクロファージにアポトーシスを誘導すること、肺やリンパ系組織においてもアポトーシスが起きていることが報告されているが、GP5のみを細胞で発現させてもアポトーシスによる強い細胞障害性を示し、GP5がアポトーシス活性を有していることが明らかとなっている。GP5はウイルス感染に重要な役割のあることが示されており、この遺伝子配列を決定し、ウイルス株間の比較をすることが世界的に行われている。

Mは、コロナウイルスのMタンパク質に類似している膜貫通領域と同様なN末端に高い疎水性領域がある。PRRSVのMタンパク質は小胞体へ集積し、そこでGP5とジスルフィド結合してヘテロダイマーを形成する。PRRSVを感染させた細胞内では、ジスルフィド結合したホモダイマーが観察されるが、これらはビリオン内に取り込まれない。

マイナーなエンベロープタンパク質であるGP2は二つのグリコシル化サイトを有しているが、北米型では感染性には必要がない。GP3は、北米型とヨーロッパ型との間においてアミノ酸で54~60%の相同性しかなく、2番目にヘテロなタンパク質である。GP3は高い免疫原性を有しており、PRRSV感染ブタにおいて抗体が観察される。しかし、この抗体にはほとんど中和抗体が含まれていないにも関わらず、PRRSV感染に対して子豚を防御したという報告もなされている。GP4は、ヨーロッパ型ウイルスでは北米型ウイルスとの間に保存されていない中和領域があると報告されている。この中和領域はN末端の疎水性領域に存在し、ヨーロッパ型ウイルス株間では高い変異を示している。一方、北米型ウイルスにおいてもPRRSV感染血清の多くでGP4に対する抗体は確認されているが、中和力価との相関関係は認められない。それゆえに、GP4の中和抗体に関しては未だに明らかとなっていない。

GP2、GP3およびGP4はPRRSVのエンベロープに多重結合複合体として組み込まれている。少なくともヨーロッパ型では、Eもこの複合体の一部であり、4つのタンパク質のどれが欠けても他の3つを組み込むには不十分となる。さらに、この複合体はGP4を介してGP5と相互作用すると考えられている。

北米型とヨーロッパ型のPRRSVのNタンパク質は、およそ60%の相同性である。また、Nタンパク質特異的モノクローナル抗体による解析から北米型には5つ、ヨーロッパ型には4つの抗原的に重要な領域が存在している。北米型のORF7におけるアミノ酸37番目から52番目、または、ヨーロッパ型のORF7では25-30番目のアミノ酸の領域が、北米型とヨーロッパ型のPRRSV分離株間でよく保存されている領域であると報告されている。

(2) 細胞への侵入

PRRSVは、マクロファージ、特に肺胞マクロファージに感染する。最初のステップとして低い親和性ではあるが、M-GP5複合体を介してヘパラン硫酸へと吸着する。しかし、感染成立のための必要条件ではないと考えられている。ウイルスの内部移行には、シアル酸結合タンパク質シアロードヘシン(sialoadhesin)とGP5の結合が必要となる。これはGP5のシアル酸を介して調整されている。また、最近の報告では、脱外被や最後の放出にはスカベンジャー受容体であるCD163に依存していることが示され、CD163はGP2とGP4と相互作用のあることがわかった。このCD163の発現がPRRSV感染に対する感受性に関与しているが、感染の成立にはシアロードヘシンとCD163の両方が要求される。さらに、感染成立には、カテプシンEとまだ未同定のセリンプロテアーゼを含むエンドソームが備わっているプロテアーゼに依存していることも報告されている。

2. 発生・疫学

我が国においては、1980年代中期ころより原因不明の流産などの異常産や呼吸器病の発生が知られていた。これらがPRRSと初めて診断されたのは1993年のことである。その後、診断法が確立し、これまでの原因不明の異常産や呼吸器病についての遡り検査が行われた結果、1987年頃よりPRRSの発生があったことが明らかとなった。当時の調査では、農場のおよそ5割は抗体陽性であったと報告されている。最近の

調査でも8割から9割の農場が抗体陽性であり、現在でも全国的にPRRSVが蔓延していると考えられる。

PRRSVが蔓延している理由の一つとして、本ウイルスの遺伝学的および抗原学的に多様を示すことが挙げられる。PRRSVは北米型とヨーロッパ型の二つの遺伝子型に分類されるが、それぞれの遺伝子型において、遺伝学的に多様であることが知られている。PRRSVの遺伝学的多様性をみるために世界中でPRRSVのORF5遺伝子を指標としている。ヨーロッパ型のORF5遺伝子の分子系統樹解析から、4つのサブタイプに分かれることが報告されている。最近、ベラルーシで分離された株が新たなサブタイプを形成することが報告された。一方、北米型は、遺伝子登録されている8,628株で調べたところ、9つの系統に分かれることが最近、海外より報告された。この系統分けでは、日本の分離株は4つの系統に属し、そのうちの1つは日本独自の系統であった。以前の日本での報告では、日本の分離株と、さらに、北米型に属する海外の野外分離株とワクチン株の189株と比較検討すると5つの遺伝学的グループ (I、II、III、IV、V) に区別され、日本の分離株は4つのグループ (I、II、III、V) に分類されることがわかり、我が国においても遺伝学的に多様な株が存在している (図3)。日本の分離株では、特に、グループIIIに多くが属し、このグループには中国や台湾の分離株が属していることから東アジア地域で進化したグループであることが考えられる。一方、アメリカの分離株は、このグループIIIに属している株はなく、グループIとIIに属することが示された。日本で使用されているワクチン株はグループIIに属し、同グループに属している日本の分離株は核酸およびアミノ酸でそれぞれ94%以上、92%以上と比較的高い相同性を示したが、海外で報告され

ているワクチン由来株はいずれも98%以上の相同性を示していることからグループIIに属する日本の分離株はワクチン株由来である可能性が低いと考えられる。また、ワクチン株と他のグループに属する分離株では核酸で87~92%、アミノ酸で85~92%の相同性であったことから、この遺伝的違いが海外での報告と同様にワクチン効果を不完全にしている可能性がある。我が国の最近の動向は、グループIIIに属する

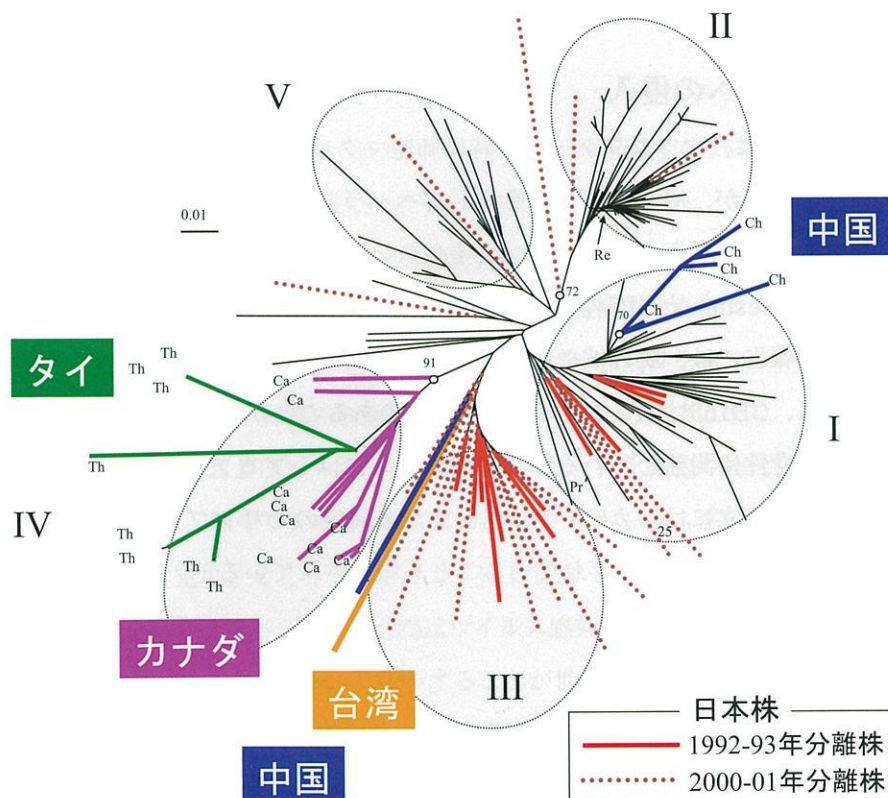


図3. ORF5遺伝子に基づいた分子系統樹

分離株が多く、このグループ内でも多型になってきていることが明らかとなっている。また、以前と同様にグループIIに属する株も分離されている。さらに、今まで我が国では報告のなかったグループIVに属する株が分離された。これは北米固有のグループであり、新たに国外から侵入した可能性がある。

我が国では、最近まで北米型のみが検出されていたが、2008年の発育不良豚由来肺乳剤より初めてヨーロッパ型が分離された。遺伝子解析の結果、我が国で初めて分離された株は、米国で報告された株に非常に類似していることが明らかとなった。その後、農水省が中心となって野外調査が進められているが、欧州型のPRRSVの検出はされていない。しかし、全国的な調査は実施されていないため、ヨーロッパ型のPRRSVが我が国にどの程度、浸潤しているかは明らかではない。

3. ウイルスの伝播

PRRSVの自然宿主は、豚とイノシシであり、他の動物の感染は確認されていない。PRRSVの伝播力は強く、これがPRRSの拡大の一要因となっている。主な伝播経路としては、感染豚の移動と空気伝播である。伝播様式は、感染豚の唾液、咽頭粘膜、尿、精液、糞便との経鼻、経口または性交による直接的な接触、さらに、感染血液による針の汚染など人為的に直接的なものもある。また、ハエや蚊などの節足動物による機械的伝播が起こることも報告されている。ウイルス血症の母豚から胎子に感染し、胎子の死あるいは虚弱子の産出といった垂直感染もある。さらに、エアロゾルでの空気伝播が指摘されており、米国では9.1kmもPRRSVが空気によって運ばれたことが最近、報告されている。

4. 症 状

PRRSVは鼻あるいは口から感染し、扁桃や呼吸組織、あるいは肺のマクロファージに感染し、アポトーシスを誘導するとともに付随リンパ組織に拡がる。急性のウイルス血症となり、ウイルスは全身に拡散する。ウイルス血症は、ウイルス株にもよるが通常3から4週間と長期間持続する。扁桃、肺やリンパ節などの組織ではさらに長期間ウイルスが存在する。咽喉頭部からは感染157日後にウイルスを分離した報告もある。

一般的にPRRSVが初めて入った農場では、母豚の流死産と子豚の呼吸障害による損耗率の上昇が見られ、流行型と言われる。一方、既にPRRSVが浸潤している農場、いわゆる常在型では、発生の規模や症状の程度は農場によって異なるが、これは浸潤しているウイルス株、宿主の免疫状態、混合感染、飼養環境や飼育管理、衛生状態などの要因によるものである。

初発生農場では、はじめに一部の豚が発熱、食欲不振、元気消失、呼吸器症状、耳のチアノーゼなどが認められる。続いて、流産や死産を主徴とする繁殖障害、新生豚の死亡や呼吸障害が多く見られるようになる。流死産の発生は2~3ヶ月で終息するが、離乳豚や肥育豚では呼吸障害が継続し、子豚の呼吸障害が常在的に持続していくことが多い。

繁殖障害としては、妊娠後期の母豚に感染すると、発熱や食欲不振などの症状が見られ、胎子感染が起こり、流死産となる。流死産の発生は、妊娠107~112日に発生することが多い。まれに妊娠前期でも

起こるが、妊娠中期での感染は胎子に影響がない。生まれた場合も子豚は、虚弱、開脚姿勢、震えなどの異常が多く、致死率は高い。また、離乳後子豚は不顕性感染となる。

離乳豚から肥育豚では呼吸障害が発生する。特に、若齢であればあるほど重篤な症状となり致死率は高い。回復をしたとしても発育不全でヒネ豚となる。呼吸障害の症状として、激しい腹式呼吸が特徴であり、呼吸促迫、眼瞼浮腫、結膜炎、下痢、嘔吐などが観察される。呼吸器病の多い農場では、環境因子や二次感染によって重症化する傾向にある。特に、二次感染は重症化する大きな要因であり、さまざまな病原体が関与している。混合感染の病原体としては、*Streptococcus suis*、*Haemophilus Parasuis*、*Actinobacillus pleuropneumonia*、*Mycoplasma hyopneumoniae*、*Mycoplasma hyorhinis*、*Pasteurella multocida*、*Salmonella Cholerasuis*などの細菌や豚インフルエンザウイルス、豚呼吸器コロナウイルスなどのウイルスがある。PRRSVは単独でも症状を示すが、野外では二次感染の有無による影響もあり、多様な病態を示す。

5. 診 断

診断には、臨床症状、ウイルスおよび血清学的検査、病理診断が実施される。しかし、呼吸障害は二次感染によって病態が多様になることや不顕性感染が多いこと、異常産の診断においてはペア血清の採取が困難であることなど、診断に当たっては留意すべき点も少なくない。

(1) 臨床症状

妊娠後期の死流産と新生豚の死亡、離乳豚から肥育豚での腹式呼吸や呼吸促迫を伴った呼吸障害、眼瞼などに浮腫、発育不良のヒネ豚、まれにチアノーゼなどが観察のポイントとなる。

(2) 病理学的診断

死流産胎子やその母豚には特に特徴はない。PRRSの病変を確認するためには、離乳豚から肥育豚の症例が適している。肉眼病変では、肺の全域、斑状、小葉単位もしくはび漫性に病変が分布し、黄褐色または赤色を呈して弾力感がある（図4）。いわゆる肝変化がみられるが、細菌が混合感染している場合があるため、肉眼所見での鑑別は困難である。また、全身リンパ節（特に気管支、頸部、鼠経など）が、腫大し、白色あるいは黄褐色を呈する。割面では多発性の淡明な空洞形成（リンパ液貯留）がまれに認められる。

肺の組織病変は、間質性肺炎である。肺胞中隔が、リンパ球および組織球の浸潤とII型肺胞上皮細胞の過形成によって肥厚する（図5）。肺胞には、核濃縮や核崩壊を呈した壊死細胞が充満する部位とマクロファージ、リンパ球と少数の好中球の浸潤が散在的に見られる。

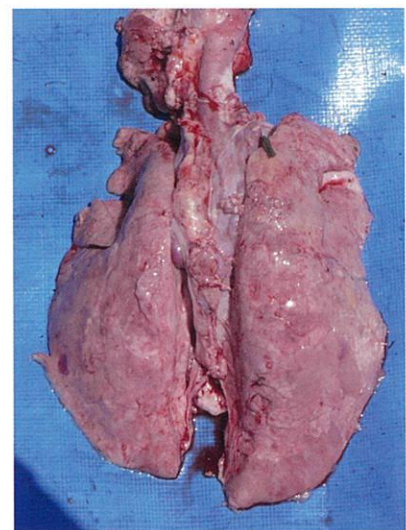


図4. PRRS罹患豚の肺

リンパ節、扁桃および脾臓では、濾胞のリンパ球のアポトーシスと濾胞と傍皮質の過形成が観察される。また、リンパ球、マクロファージおよび形質細胞の囲管性細胞浸潤が多くの臓器に見られ、その好発部位として鼻粘膜、心臓、腎臓および脳が挙げられる。その他に、肺やその他の臓器に血管炎を引き起こす。

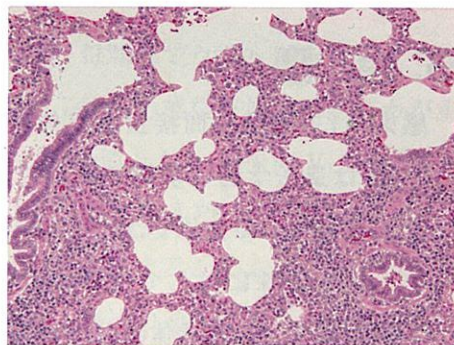


図5. PRRS罹患豚の肺 H・E染色.

(3) ウイルスおよび血清学的検査

ウイルス分離材料には、感染豚および流産胎子の血清、肺、扁桃、リンパ節などが用いられる。培養細胞にはMARC145細胞や豚肺胞マクロファージが用いられるが、豚肺胞マクロファージの感受性が高い。接種液のMARC145細胞への吸着時間は通常よりも長め（1.5～2時間）にする。ウイルス陽性の場合、明瞭な細胞変性効果（CPE）が認められる。しかし、MARC145細胞では分離できないウイルスもある。特に、最近分離されたヨーロッパ型のPRRSVはMARC145細胞に親和性がなく、豚肺胞マクロファージのみで分離が可能である。分離ウイルスの同定には、特異抗原を確認するために蛍光抗体法あるいは酵素抗体法で行う（図6）。

診断を目的とした抗体の検出にはウイルス感染細胞を抗原とした蛍光抗体法および酵素抗体法、ELISAによって行われる。ペア血清が得られた場合には、抗体の陽転あるいは抗体価の有意な上昇を確認して診断に用いることができる。PRRSVは遺伝的多様性であることから抗原的にも多様であり、血清学的にも多様となることから注意が必要である。また、一般的に中和テストは診断検査には用いない。ELISAは市販のものが用いられているが、まれに非特異反応が認められるため、その場合は蛍光抗体法で確認する必要がある。

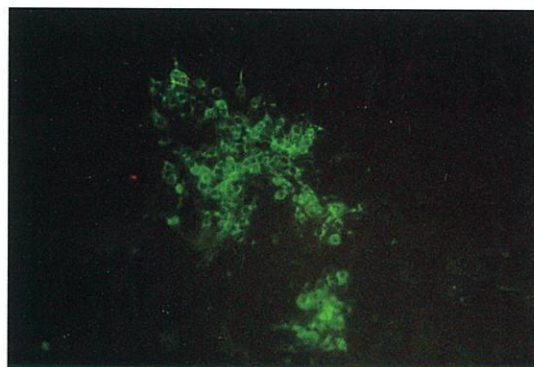


図6. MARC145細胞でのPRRSV増幅（蛍光抗体染色）.

(4) PCR検査

ウイルスが分離されない場合や初期の簡易診断の段階では、血清や臓器乳剤を材料としたRT-PCRやリアルタイムPCRによる検査が可能であるが、あくまでも補助診断として用いる。今までは、以下の文献を参考にして実施されているところが多い。近年、我が国ではヨーロッパ型のウイルスが侵入したことから、Konoらの方法によってヨーロッパ型の検出が実施されている。

- 1) Kono Y. et al. J. Vet. Med. Sci. 58 : 941-946. (1996)
- 2) Christopher-Hennings J. et al. J. Clin. Microbiol. 33 : 1730-1734. (1995)

6. 免疫

感染後1週には、間接蛍光抗体法、酵素抗体法およびELISAで抗体が検出される。しかし、PRRSVは遺伝学的に多様であることから抗原的にも多様であることが推測される。そのため、PRRSVに感染した個体では、免疫が成立して同一ウイルスによる再感染に対しては完全な防御を示すが、異なる株に対しては不完全な場合がほとんどである。また、PRRSV感染豚において、PRRSVに対する中和抗体の出現が遅く、その抗体価は低いこと、さらに、中和抗体存在下でもウイルスは長期間、組織（扁桃など）に持続感染することから、感染防御における中和抗体の役割の重要性は不明であった。しかし、中和抗体を含む血清を移入した妊娠豚において、PRRSVの攻撃に対して、胎子への経胎盤感染および母豚の感染を完全に防御できたことから、中和抗体の感染防御能が示された。さらに、移行抗体が消失した子豚に呼吸障害が多発することからも中和抗体が重要であることがわかる。また、中和抗体に対する交差反応性をPRRSV野外株間で比較すると、株によって大きな差のあることがわかっている。さらに、ヨーロッパにおいて、ワクチン接種豚は、ワクチン株とORF5遺伝子の相同性が98%以上である遺伝学的に同系統に属しているとみなす株に対しては、ウイルスの複製を完全に抑制し、抗体価の上昇がみられず、それに対して、異なる系統に属する株（ORF5遺伝子の相同性が84%）に対しては、ウイルス複製の抑制が不完全であり、抗体価の上昇がみられることが報告されている。このことは、ワクチンが遺伝学的に近縁な株に対してはウイルス複製を抑制するワクチン効果が認められるが、異なる株に対してはその効果は低いことを示している。また、PRRSVの北米型においても、ワクチンが遺伝学的に異なる株に対する効果について報告があり、北米型のワクチンを接種した個体に、ORF5遺伝子の相同性がそれぞれ76%、85%、89%の野外強毒株で攻撃すると、ワクチン非接種個体と比較して、増体率の改善や臨床症状、肺病変の軽減がみられたが、ウイルス血症はやや軽減したものの、抗体上昇が確認されている。よって、ORF5遺伝子の相同性が低い株に対しては、ワクチン効果が病態に対してはあるが、ウイルス複製に対するワクチン効果は不完全であると考えられている。さらに、弱毒化したウイルス株を豚に免疫し、その親株で攻撃するとウイルス複製を有意に抑制したことから株特異的に免疫応答していることが示されている。

7. 予防・治療

本病を予防するための基本事項として農場外からのウイルスの侵入防止が上げられる。このことはウイルス陰性農場のみならず、ウイルス陽性農場においても新たな株を農場に侵入させないために大変重要である。具体的には、繁殖候補豚や精液の導入元はそれぞれ一本化して本ウイルス陰性の豚や精液を購入すること、導入豚は少なくとも60-90日間の隔離飼育をすること、肉豚の出荷、飼料の搬入、糞尿堆肥や死亡豚の搬出などに係わる車両の消毒を徹底して行うとともに作業工程を指定すること、また、外来者の入場制限、野生動物や衛生昆虫の侵入防止対策などが重要である。

ウイルス陽性農場での本病の制御において特に重視される点は、母豚群でウイルスを循環させないことであり、子豚への垂直および水平感染、特に離乳前までの子豚への感染を如何に防ぐかが重要と考えられている。母子感染が起これば感染子豚は離乳舎での感染源となり、PRRSVは同居子豚に水平伝播する。この結果、離乳舎でオールイン・オールアウトを実施してもPRRSVは排除されず、離乳初期から多くの子豚がウイルス感染する。このような感染環を遮断するため、母豚群での免疫の安定化、特に外部から導入した繁殖候補豚の管理が重要となる。前述の通り、本ウイルス陰性の導入豚を母豚群に組み入れる前に一定期間、隔離飼育する。その間にワクチン接種、あるいは農場に常在しているPRRSVに暴露させて防御免疫を誘導する管理が一部農場で実施され、このような方法は馴致と呼ばれている。ELISA抗体の陽転とウイルス血症の陰転を確認した後に、導入豚は繁殖豚群に組み入れられる。母子感染が確認されない農場において離乳豚のオールイン・オールアウトを徹底することにより、子豚での感染日齢が遅くなり、その結果、PRRSの病態は通常軽減される。離乳豚のオールイン・オールアウトを容易に行うため、様々な簡易子豚舎が利用されているほか、数週間ずつまとめて交配・分娩させるグループ管理システムが近年実施されている。このほか、豚舎や豚房の清掃と消毒の徹底、適正なピッグフロー（豚の生産の流れ；豚の移動する経路や豚舎の使用法）の遵守、適正な温度、換気および飼育密度の維持など、飼養環境を含めた総合的な飼養衛生管理が重要となる。また、子豚は二次感染によって重症化する傾向にあることから、他の呼吸器病原体の対策が必要である。加えて、各農場でPRRSの発生状況やPRRSVの株ならびに感染動態を継続的にモニタリングし、農場毎に飼養管理や衛生管理の作業手順を示した「管理マニュアル」を作成してマニュアルの点検や見直しを随時行うことも重要である。

現行ワクチンは、北米型を弱毒化した生ワクチンが使用されているが、このワクチンは感染防除できるというのではなく、発症の軽減をするワクチンとしてとらえるべきである。また、PRRSVは抗原的多様性（遺伝学的多様性）なことから農場毎にその使用方法を考慮しなくてはならない。母豚に対しては、PRRSVに対する抗体検査により免疫状態を把握して適正に使用することが望ましい。さらに、本ワクチンは欧州型PRRSVに対しても病勢の軽減をするという報告もある。本ワクチン使用上の注意事項としては、PRRSV陰性農場では使用しないこと、外部導入豚の馴致を目的にワクチンを投与する場合は、ワクチン株が繁殖豚へ伝播する機会を減少させるために、ワクチンを投与した豚を投与後6週間は繁殖用豚から隔離して飼育すること、ワクチンウイルスは投与豚から排泄され水平感染する場合があるので、投与豚（群）の飼育管理には注意することが上げられる。

農場からPRRSVを排除する方法として、豚の総入れ替え、農場閉鎖（200日間以上外部から豚の導入を止める）、摘発・淘汰などが報告されている。しかし、PRRSVの清浄化が達成されて間もなく、ウイルス侵入により再び陽転化してしまう農場も多い。特に、養豚密集地域での清浄化は地域単位で取り組む必要がある。

本病の治療法はない。

8. 高病原性PRRS

2006年、中国において高熱、体表の赤色、青耳などの臨床的特徴を示す高致死率の豚疾病が発生した。原因が不明であったため、当初は‘Pig high fever disease’と呼ばれていた。中国の10省以上に認められ、200万頭以上が感染、40万頭以上が死亡したと報告された。その後、発病豚より共通してPRRSVが分離され、従来の育成・肥育豚の呼吸器病や母豚に死流産などの繁殖障害を主徴とするPRRSとは異なり、離乳豚、育成・肥育豚、母豚、雄豚のどの発育ステージにおいても高致死率を示すことから、高病原性PRRS (Highly Pathogenic PRRS) と呼ばれるようになった。分離されたウイルスは、北米型に属しているが、遺伝学的な特徴としてnsp2に共通してアミノ酸30個の欠損が認められることが上げられる。

高病原性PRRSは2007年までに中国全土で発生が認められている。さらに、2007年にはロシアのイルクーツク、フィリピンでもその発生が報告されている。また、ベトナムにおいても流行が見られ、2008年においては3ヶ月間でおおよそ30万頭の豚が失われた。ベトナムでは、この高病原性PRRSが2010年にも流行し、隣国であるカンボジア、ラオスでも発生が報告されている。我が国では発生は現在まで確認されていない。

高病原性PRRSの症状と病変は、耳介、口、鼻、背部および大腿部内側に、発赤、点状出血、紅斑性発疹が認められ、その他、高熱 (40-42℃)、沈うつ、食欲不振、咳、呼吸困難、跛行、震えおよび下痢が認められる。罹患豚の症状の進行は5～20日の幅があり、3～5日で農場内のほとんどの豚が罹患する。罹患率は50～100%、死亡率は20～100%に達する。肥育豚にも死亡が認められる。死亡豚の解剖では、出血と水腫を含む肺炎、脾臓の梗塞、胆嚢の拡張、腎臓の点状出血、その他、心筋、肝臓、大脳、リンパ節、関節に病変が認められる (図7)。

この高病原性PRRSは、MARC145細胞で容易にCPEを観察することができ、その出現も早い (分離材料に含まれるウイルス量に依存)。診断として、nsp2にアミノ酸30個の欠損があることから、発生病国では、この部位を含むプライマーを設計し、高病原性PRRSVを検出する方法が用いられている。

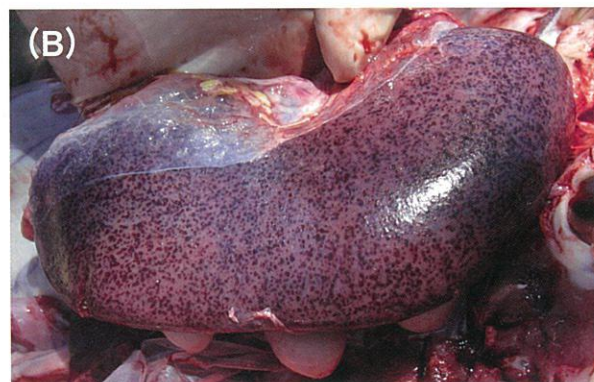
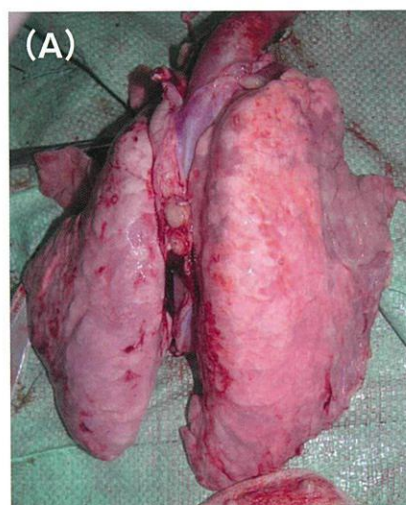


図7. 発症豚の肺(A)および腎臓(B)の点状出血 (ベトナムDAH、NCVDより提供)

おわりに

PRRSは、我が国の養豚農家にとってとても大きな問題である。PRRSVは高頻度に変異するウイルスであることからそのコントロールは非常に困難である。しかし、農場毎にPRRSVの株を理解し、バイオセキュリティを強化すること、さらには、適正なピッグフローなどを実施し、PRRSの被害を抑えることは可能と考えられる。また、現行ワクチンではPRRSVの抗原学的多様性（遺伝的多様性）に対応しきれていないことから、今後、この問題に対応できるワクチンの開発が望まれるところである。

最近、ヨーロッパ型のウイルスが我が国で検出されたが、当該ウイルスの現時点での浸潤状況は明らかではない。現在、筆者らは農林水産省の委託事業としてヨーロッパ型ウイルスの浸潤状況を調査している。また、その病原性などについても確認を進めているところである。一方、高病原性PRRSは我が国では現在のところ確認されていない。しかし、本病が東南アジア一帯に拡大したことを考えると我が国への侵入リスクが全くないわけではない。今後、十分注意をしていく必要がある。

参考資料

Terje Dokland : The structural biology of PRRSV. *Virus Res.* 154 : 86-97. (2010)

Mang Shi, et al. : Molecular epidemiology of PRRSV : A phylogenetic perspective. *Virus Res.* 154 : 7-17. (2010)

Hiroshi Iseki, et al. : Genetic analysis of ORF5 in porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Japan. *Microbiol. Immunol.* in press.

清水実嗣 : 豚繁殖・呼吸障害症候群. 豚病学〈第4版〉近代出版, p237-244.

PRRSコントロール技術集、編集：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、一般社団法人 日本養豚開業獣医師協会

恒光裕 : 日本の養豚産業で問題となっている常在性ウイルス感染症. *ウイルス*, 59 (2) : pp167-178. (2009)

(敬称略)

執 筆 者 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 ウイルス病研究チーム
主任研究員 高木 道浩

写 真 提 供 者 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 ウイルス病研究チーム
主任研究員 高木 道浩

動物衛生研究所 動物疾病対策センター
疾病診断室長 久保 正法

疫学研究チーム
主任研究員 芝原 友幸

協 力 機 関 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構
財団法人全国競馬・畜産振興会

発 行 社団法人 中央畜産会
〒101-0021 東京都千代田区外神田2-16-2
第2ディーアイシービル9階
TEL. 03-6206-0832