

豚流行性下痢発生農場の疫学情報を用いた統計解析 によるワクチンの有効性に関する考察

岩 本 滋 郎[†] 藤 園 昭 一 郎

鹿児島県鹿児島中央家畜保健衛生所（〒 899-2201 日置市東市来町湯田 1678）

（2016年11月15日受付・2017年4月10日受理）

要 約

豚流行性下痢（PED）に対する市販ワクチンの有効性を調査するため、県内 PED 発生農場の疫学情報を分析した。ワクチン未接種群と比較して、分娩前にワクチンを2回接種した適正接種群の繁殖豚及びその子豚の罹患率及び相対リスクが低下したことから、適正なワクチン接種の有効性が示唆された。分娩前1回接種のような用法外接種群の繁殖豚の罹患率及び相対リスクは未接種群と差異はなく、子豚では減少したもののワクチンの効果は不十分と考えられた。また、すべての群で子豚の致死率及び相対リスクに差異は認められず、ワクチンにより子豚の PED の発症防止は可能でも、発症子豚の死亡は阻止できないことが示唆された。したがって、子豚の損耗防止にはワクチンによる発症予防に加え、農場内バイオセキュリティ向上により感染豚を減らす対策が重要であると考えられた。

——キーワード：有効性，豚流行性下痢，ワクチン接種。

-----日獣会誌 70, 438～441 (2017)

豚流行性下痢（Porcine Epidemic Diarrhea：PED）は、コロナウイルス科に属する PED ウイルスを原因とする豚の伝染性疾患である。重度の黄色水溶性下痢や嘔吐、脱水等の消化器症状を主徴とし、豚の日齢に関わらず感染・発症する。特に哺乳豚への感染では高い死亡率を示し、発生による経済的被害は大きい [1]。

PED は、国内において 1980 年代前半より散発的に発生が確認されているが、1990 年代における数度の大規模流行を除けば、すべて小規模な発生にとどまっていた [1]。しかし、2013 年 10 月の沖縄県での発生を皮切りに、大規模な流行が発生した。農林水産省の発表 (<http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/ped.html>) によれば、2014 年 8 月 31 日までに 38 都県、817 件の養豚農場の飼養豚約 130 万頭が発症、約 42 万頭が死亡した。その後も散発的に発生し、2014 年 9 月以降翌年 8 月までに 28 都道県、233 件の発生が確認され、約 30 万頭が発症し約 8 万頭が死亡した。鹿児島県でも 2013 年 12 月の初発事例確認後、2014 年 8 月までに 169 件の発生が確認され、約 28 万頭が発症、約 6 万頭が死亡した [2]。2016 年に入ってからなお、PED は県内で散発している状況にある。

PED の発生予防及びまん延防止には、飼養衛生管理

基準の遵守や農場へのウイルス侵入防止対策といった衛生対策に加え、ワクチン接種が有効とされている [1]。国内では複数のワクチンが市販、流通しており、そのいずれも乳汁免疫により抗体を含む乳汁を若齢豚に不断的に給与することで PED 発症を阻止、または症状を軽減する [1, 3]。国内流行ウイルス株の S タンパク質遺伝子に基づく分子系統樹解析では、その多くは近年の米国や韓国、メキシコでの流行株（北米型）と遺伝的に近縁であり、過去の国内分離株とは明確に区別されたものの、市販ワクチン株とは血清学的反応性に明確な差異は確認されておらず [1]、市販ワクチンの接種は有効と考えられている。しかし、実際に PED 発生が確認された農場の疫学情報から、ワクチンの有効性を検証した報告はまだない。

本稿では、繁殖豚へのワクチン接種状況が異なる PED 発生農場での繁殖豚及びその子豚の PED 罹患率、並びに PED 発症子豚の致死率を比較することにより、県内で発生した PED に対する市販ワクチン接種の有効性について考察した。

材料及び方法

調査対象農場及び比較群：2013 年 12 月末～2014 年

[†] 連絡責任者：岩本滋郎（鹿児島県鹿児島中央家畜保健衛生所）

〒 899-2201 日置市東市来町湯田 1678

☎ 099-274-7555 FAX 099-274-7556

E-mail : jirou-iwamoto@pref.kagoshima.lg.jp

表 各群の PED 罹患率または致死率, 相対リスク, ϕ 係数及び繁殖豚飼養頭数

		繁殖豚へのワクチン接種状況		
		適正接種群	用法外接種群	未接種群
繁殖豚	罹患率* (95%信頼区間)	45.1% (44.6~45.7%)	78.7% (77.8~79.5%)	71.3% (70.3~72.3%)
	相対リスク** (95%信頼区間)	0.63 (0.62~0.64)	1.10 (1.08~1.12)	—
	ϕ 係数***	0.21	0.08	—
子豚	罹患率* (95%信頼区間)	40.8% (40.5~41.0%)	56.3% (55.8~56.8%)	73.8% (73.2~74.3%)
	相対リスク** (95%信頼区間)	0.55 (0.55~0.56)	0.76 (0.75~0.77)	—
	ϕ 係数***	0.25	0.18	—
繁殖豚飼養頭数 (中央値)	致死率* (95%信頼区間)	64.8% (64.4~65.2%)	50.9% (50.2~51.6%)	54.6% (53.9~55.2%)
	相対リスク** (95%信頼区間)	1.19 (1.17~1.20)	0.93 (0.92~0.95)	—
	ϕ 係数***	0.10	0.04	—
繁殖豚飼養頭数 (中央値)		543.0	134.5	75.5

* : 罹患率 = 発症頭数 / 飼養頭数, 致死率 = 死亡頭数 / 発症頭数

** : 未接種群に対する相対リスク

*** : 未接種群との ϕ 係数

8月末に、鹿児島県内で PED 発生が確認された農場 169 件について、飼養形態（一貫、繁殖、肥育）及び繁殖豚へのワクチン接種状況、繁殖豚及び子豚（哺乳豚及び肥育前の離乳豚）の飼養頭数並びに PED 発症頭数、PED との関連を強く疑う子豚の死亡頭数（自主淘汰は含まない）について聞き取り調査を行った。このうち、繁殖豚の飼養がない肥育農場 49 件及びワクチン接種状況が不明の農場 3 件を除外した 117 件の発生農場情報を集計に供した。

各農場での繁殖豚へのワクチン接種状況に基づき、農場を①用法どおり分娩前 2 回接種、②分娩前 1 回接種（投与時期を決めた一斉接種含む）、または一斉接種を含む分娩前 2 回接種、③未接種、の 3 種類に分類し、それぞれの農場の繁殖豚及びその子豚を「適正接種群（繁殖豚 n=33,207、子豚 n=130,507）」、「用法外接種群（繁殖豚 n=8,914、子豚 n=36,402）」、「未接種群（繁殖豚 n=8,392、子豚 n=28,964）」とした。なお、未接種群以外のすべての農場において、その農場での PED 発生前にワクチン接種が実施されていた。

調査方法：繁殖豚については、群ごとにその飼養頭数及び発症頭数、未発症頭数（飼養頭数 - 発症頭数）を集計し、各群の罹患率（飼養頭数に対する発症頭数の割合）及びその 95% 信頼区間（CI）を算出した。加えて、各群の農場の飼養規模の目安として飼養頭数の中央値を算出し、Steel-Dwass 検定により比較した。検定においては、 $P < 0.05$ を有意とした。また、未接種群に対する適正接種群及び用法外接種群の相対リスク並びにその 95% CI を算出した。さらに、未接種群と適正接種群間及び未接種群と用法外接種群間の ϕ 係数を算出した。

子豚では繁殖豚と同様の分析に加え、群ごとに子豚の発症頭数及び死亡頭数、生存頭数（発症頭数 - 死亡頭数）を集計し、各群の子豚の致死率（発症頭数に対する

死亡頭数の割合）及びその 95% CI を算出した。また、未接種群に対する適正接種群及び用法外接種群の相対リスク並びにその 95% CI を算出した。さらに、未接種群と適正接種群間及び未接種群と用法外接種群間の ϕ 係数を算出した。

なお、相対リスクは未接種群に対する適正接種群及び用法外接種群の PED 発症（もしくは死亡）リスクの程度を、 ϕ 係数は豚のワクチン接種状況と PED 発症（もしくは死亡）の関連の程度を示す。本稿では、相対リスクの 95% CI が 1 をまたがず、かつ ϕ 係数が 0.2 以上の場合に、ワクチン接種による罹患率（もしくは致死率）や相対リスクの実質的な変動があったものと判断した。

成 績

繁殖豚の罹患率は、適正接種群、未接種群、用法外接種群の順に高くなり、それぞれ 45.1% (95% CI: 44.6%~45.7%)、71.3% (95% CI: 70.3%~72.3%)、78.7% (95% CI: 77.8%~79.5%) であった。未接種群に対する相対リスク及び ϕ 係数は、適正接種群でそれぞれ 0.63 (95% CI: 0.62~0.64) 及び 0.21、用法外接種群でそれぞれ 1.1 (95% CI: 1.08~1.12) 及び 0.08 であった (表)。

子豚の罹患率は、適正接種群、用法外接種群、未接種群の順に高くなり、それぞれ 40.8% (95% CI: 40.5%~41.0%)、56.3% (95% CI: 55.8%~56.8%)、73.8% (95% CI: 73.2%~74.3%) であった。未接種群に対する相対リスク及び ϕ 係数は、適正接種群でそれぞれ 0.55 (95% CI: 0.55~0.56) 及び 0.25、用法外接種群でそれぞれ 0.76 (95% CI: 0.75~0.77) 及び 0.18 であった。

子豚の致死率は、用法外接種群、未接種群、適正接種群の順に高くなり、それぞれ 50.9% (95% CI: 50.2%~51.6%)、54.6% (95% CI: 53.9%~55.2%)、64.8%

(95% CI: 64.4%~65.2%)であった。未接種群に対する相対リスク及び ϕ 係数は、適正接種群でそれぞれ1.19 (95% CI: 1.17~1.2) 及び0.1, 用法外接種群でそれぞれ0.93 (95% CI: 0.92~0.95) 及び0.04であった。

繁殖豚の飼養頭数の中央値は、適正接種群, 用法外接種群及び未接種群でそれぞれ543.0頭, 134.5頭及び75.5頭であり, すべての群間で有意な差が認められた ($P<0.01$)。

考 察

本検討は、2013年末~2014年に鹿児島県内で流行したPEDの発生農場の疫学情報から、ワクチンの有効性に関して考察したものである。一般的に、ワクチンの有効性はワクチンそのものの効果に加え、ホストとなる動物とそれを取り巻く環境、ワクチンを取り扱う人など、多くの要因に左右される [4]。特に、PEDワクチンの子豚への効果は母豚の乳汁を介する受動的なものであり、母豚の泌乳管理と哺乳豚への哺乳管理を含む飼養管理及び農場の衛生管理に影響される [1]。一方、本検討で比較した各群の飼養規模は大きく異なっており、その飼養管理方法や衛生状態にも群間で差があると推測されることから、ワクチンの有効性の詳細な検討には、各群の農場における飼養衛生管理に関する情報が必要となる。しかしながら、発生農場が爆発的に増加する中での情報収集には限界があり、これらの情報を必ずしも収集できなかった。疾病の大規模流行時における情報収集に関しては今後の課題となるが、本検討の結果の解釈に当たり、各群の飼養衛生管理状況の相違といった詳細な差異は十分に考慮できていない。

適正接種群の繁殖豚及びその子豚の罹患率は未接種群よりも低く、未接種群に対する相対リスク及びその95% CIは1を大幅に下回った。さらに、未接種群との ϕ 係数から、繁殖豚へのワクチン接種状況と繁殖豚及びその子豚のPED発症に関連性が認められた。このことから、適正な用法による繁殖豚への市販ワクチンの接種は、繁殖豚及びその子豚のPED発症抑制に高い効果をもつことが示唆された。PED発生農場の被害の多くは子豚(哺乳豚など若齢豚)の死亡によるものであり、これは繁殖豚の発症に伴う泌乳量減少や停止、若齢豚の発症に伴う下痢や脱水、哺乳意欲の低下等に起因する。本検討で示されたワクチンの適正な接種による繁殖豚及びその子豚のPED発症リスクの低下は、PEDによる子豚の死亡リスクの減少にも繋がることから、ワクチンの適正接種はPEDによる損害防止対策の一つとして非常に有効と考えられる。

本検討では、ワクチンが子豚だけでなく繁殖豚に対してもPED発症抑制効果をもつ可能性が示唆された。通常、PEDウイルス感染に対してはIgAを主体とする腸

管粘膜免疫が感染防御の主体となる。しかし、子豚の循環血中抗体(おもにIgG)も、PEDによる影響の一部を改善する(正常体温への早期回復や生存率向上)ことが実験的に示されている [5]。また、PEDウイルスや豚伝染性胃腸炎ウイルスに対する抗体を含む牛の初乳給与による子豚への受動免疫の付与は、感染防御や死亡率低減、症状緩和等の効果があることが示唆されている [6, 7]。その詳細なメカニズムは不明であるものの、循環血中抗体によるウイルス血症の軽減及び期間短縮や、ウイルスと抗体及び補体での免疫複合体形成と抗原提示細胞への捕捉促進による液性及び細胞性免疫の活性化、抗体と他の免疫成分(補体、食細胞及びNK細胞等)との相互作用によるウイルス感染細胞に対する抗体依存性細胞傷害の促進、細胞間隙輸送で腸管内腔へ分泌された循環血中抗体による直接的なウイルス中和といった可能性が推察されている [5]。繁殖豚でも、PEDワクチンの接種で誘導される液性免疫、細胞性免疫及び自然免疫が複合的に機能することで、PED発症が抑制・軽減されたと考えられる。

一方、用法外接種群の繁殖豚の罹患率は未接種群よりも高く、相対リスク及びその95% CIは1をやや上回った。しかし、群間の ϕ 係数は非常に低く、用法外の接種法による繁殖豚へのワクチン接種が繁殖豚の罹患率や相対リスクに影響したとはいえない。ただし、用法外接種群の子豚の罹患率は未接種群と比較して低く、相対リスク及びその95% CIは1を下回った。また、未接種群との ϕ 係数からワクチン接種状況と子豚のPED発症にある程度に関連性が認められた($\phi=0.18$)ことから、用法外の手法によるワクチン接種が子豚のPED発症を防止し、発症リスクを軽減した可能性を否定できない。しかし、用法外接種群の子豚の罹患率は適正接種群を上回った。また、用法外接種群に対する適正接種群の相対リスクは1を下回った(0.72, 95% CI: 0.72~0.73)ことに加え、 ϕ 係数は0.13と接種法と子豚のPED発症に弱いながらも関連性が認められることから、用法外の接種法ではワクチンの効果は十分に得られなかったと考えられた。この原因として、分娩前1回のみでの接種では繁殖豚に十分な免疫が付与されない場合がある [8] ことや、一斉接種を含む接種法では分娩前の適切な時期に繁殖豚が免疫されず、乳汁免疫が成立しない可能性が挙げられる。用法外の手法を用いた接種でも一定の発症防止効果を期待できる可能性はあるものの、適正な接種法と比較してその効果は弱く、用法を遵守した接種法の適用を農場に強く指導していく必要があると考えられる。

PED発生農場の子豚の致死率は、適正接種群で最も高く、未接種群に対する相対リスク及びその95% CIは、適正接種群及び用法外接種群のいずれも1に近い。さらに、未接種群との ϕ 係数はいずれの群でも低いことか

ら、繁殖豚へのワクチン接種状況と子豚死亡の関連性は低く、ワクチン接種がPEDを発症した子豚の死亡阻止には繋がらなかったと考えられた。すなわち、ワクチンには子豚のPED発症を防止する効果はあるが、発症した子豚の死亡を阻止する効果はないことが示唆される。したがって、発生農場での損耗防止には、飼養豚（特に若齢豚）へのウイルス感染予防及び感染豚の発症防止対策が重要となる。ワクチンの適正な接種による感染豚の発症防止に加え、感染豚の早期発見及び隔離淘汰、農場内作業導線の適正化等、農場内のバイオセキュリティ向上により原因ウイルスと非感染豚の接触を予防することで、感染豚を減らす対策が重要であると考えられる。

2013年に始まった国内でのPEDの大流行から数年が経過して対策も進み、その発生は次第に減少しつつある。しかし、沈静化農場の環境材料や輸送トラックからのPEDウイルス遺伝子検出の報告[2]もあることから、農場内でのウイルスの常在化や再発の可能性が懸念される。PEDワクチンの接種は繁殖豚や子豚のPED発症予防に効果的であり、損害軽減策の1つとして有効であると考えられたことから、今後ともその適正利用を推進していく必要がある。

引用文献

[1] 宮崎綾子, 鈴木 亨, 大橋誠一, 芝原友幸, 山川 睦 :

最新の家畜疾病情報(Ⅱ)豚流行性下痢(PED), 日獣会誌, 68, 89-92 (2015)

- [2] 藤岡 舞, 白井彰人, 平島宜昌, 坂口善二郎, 別府 成, 岡野良一: 鹿児島県における豚流行性下痢の病性鑑定と疫学調査, 獣医畜産新報, 69, 343-348 (2016)
- [3] 飯田将行: 豚用ワクチンの概説 6, 豚流行性下痢ワクチン, 日獣会誌, 63, 911-912 (2010)
- [4] Rashid A, Rasheed K, Akhtar M: Factors Influencing Vaccine Effectiveness—A General Review, Journal of Animal & Plant Science, 19, 22-25 (2009)
- [5] Poonsuk K, Giménez-Lirola LG, Zhang J, Arruda P, Chen Q, Correa da Silva Carrion L, Magtoto R, Pineyro P, Sarmiento L, Wang C, Sun Y, Madson D, Johnson J, Yoon KJ, Zimmerman J, Main R: Does Circulating Antibody Play a Role in the Protection of Piglets against Porcine Epidemic Diarrhea Virus?, PLoS One, 11, e0153041 (2016), (online), (<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0153041>), (accessed 2017-1-10)
- [6] Shibata I, Ono M, Mori M: Passive protection against porcine epidemic diarrhea (PED) virus in piglets by colostrum from immunized cows, J Vet Med Sci, 63, 655-658 (2001)
- [7] Stepanek J, Mensik J, Franz J, Krejci J: Preparation of hyperimmune cow colostrum whey and its use in the protection of piglets against transmissible gastroenteritis, Acta Vet Brno, 51, 99-108 (1982)
- [8] 宇佐美佳秀, 山口 修, 熊埜御堂香, 松村安義: 豚流行性下痢ウイルス生ワクチン接種繁殖豚の抗体応答と移行抗体の消長, 日獣会誌, 51, 652-655 (1998)

Assessment of Effectiveness of Porcine Epidemic Diarrhea Vaccine by Statistical Analysis of Epidemiological Data from Affected Pig Farms

Jiro IWAMOTO[†] and Shoichiro FUJIZONO

*Kagoshima Prefectural Kagoshima Central Livestock Hygiene Service Center, 1678 Yuda, Higashiichiki-cho, Hioki, 899-2201, Japan

SUMMARY

To investigate the effectiveness of commercialized porcine epidemic diarrhea (PED) vaccine, epidemiological data from PED-affected pig farms in Kagoshima Prefecture were analyzed. In a comparison of unvaccinated and properly vaccinated groups, two inoculations of PED vaccine before farrowing reduced the morbidity rate and relative risk of sows and piglets, suggesting the effectiveness of proper vaccination. There were no major differences in the morbidity rate and relative risk of sows between the improperly vaccinated group, such as only one inoculation of PED vaccine before farrowing, and the unvaccinated group. Although the morbidity rate and relative risk of piglets in the improperly vaccinated group were lower than those in the unvaccinated group, it appeared that improper vaccination conferred insufficient protection. The fatality rate and relative risk of piglets did not differ between all the groups, suggesting that the deaths of piglets that developed clinical signs of PED were not prevented by the PED vaccine, although it is possible for the vaccine to suppress the development of PED in piglets. Accordingly, to prevent the loss of piglets, it is essential to decrease the rate of infection of piglets by improving biosecurity at the farms and prevent PED development with proper vaccination. — Key words: Effectiveness, Porcine Epidemic Diarrhea, Vaccination.

[†] Correspondence to: Jiro IWAMOTO (Kagoshima Prefectural Kagoshima Central Livestock Hygiene Service Center)

1678 Yuda, Higashiichiki-cho, Hioki, 899-2201, Japan

TEL 099-274-7555 FAX 099-274-7556 E-mail: jirou-iwamoto@pref.kagoshima.lg.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 70, 438~441 (2017)