

飼養豚等への豚熱ワクチン接種後の免疫付与状況等について（案）

令和3年3月25日
消費・安全局

予防的ワクチン接種については、令和元年10月より豚熱ワクチン接種を開始した。20都府県から提出された令和2年7月までの免疫付与状況確認検査及び5県から提出された接種適齢期調査のデータについて、農研機構動物衛生研究部門における解析結果に基づき、以下の結果の考察及び今後の対応方針（案）とした。

1 飼養豚等における免疫付与状況確認検査

予防的ワクチン接種区域においては、豚熱に関する特定家畜伝染病防疫指針（以下「防疫指針」という。）第3-3の6に基づき、都道府県は、ワクチン接種による免疫付与状況を確認するための検査を全てのワクチン接種農場で実施することとしている。

【参考】

- 豚熱ワクチンは承認された用法・用量に従って接種。
- 接種対象
 - ・繁殖豚（6か月以上飼養する豚）：初回接種から6か月後に2回目の追加接種を行い、その後1年ごとに接種。原則最大4回まで。
 - ・肥育豚：母豚からの移行抗体の影響を考慮し、1か月～2か月齢で1回のみ接種。移行抗体の影響がない初回接種時のみ、日齢に制限なく1回のみ接種。
- 免疫付与状況確認検査
 - 初回接種後4週間以上経過した個体を対象に、原則として、初回接種後概ね4週間以上経過した後、その後は6か月ごとに抗体検査（ELISA検査）を実施。農場当たり少なくとも30頭（原則として、各豚舎から5頭以上）を無作為に抽出。群（豚舎又は接種群）としての抗体陽性率が80%に満たない場合、都道府県は動物衛生課と協議の上、当該群全頭に追加接種を行う。

1.1 接種時日齢と抗体陽性率

ワクチン接種時の日齢と、ELISA検査に基づく抗体陽性率の関係を比較したところ、農場の初回ワクチン接種以前に生まれた個体では、接種時の日齢に関わらず100%に近い陽性率が得られていた。一方、ワクチン接種から30日以上経過してから生まれた個体については、接種後の陽性率は75%程度となっており、接種時に55日齢以上の個体でやや改善していた。

1.2 ワクチン接種回数と抗体価

ワクチン接種時の日齢が180日齢以上の個体について、ワクチン接種を1回のみ受けた個体と、2回以上受けた個体のELISA検査のS/P値を比較したところ、接種を2回以上受けた個体で、S/P値が高くなる傾向が認められた。一方、同様の比較を、それぞれのワクチン接種からの経過日数別に行ったところ、接種後30～60日では、同様に2回目の接種でS/P値が高い傾向が認められたのに対し、60日以上を経過すると、両者には大きな差が認められなくなった。即ち、2回目接種で認められた高いS/P値は、2回目のワクチン接種による補強効果ではなく、初回のワクチン接種から日数が経過したことによ

る抗体上昇に起因する可能性があるが、6か月ごとに補強接種が行われるため、1回目のワクチン接種について、さらに日数が経過した個体のデータは得られていない。

1.3 農場のワクチン接種の開始からの経過期間と抗体価

ワクチン接種時の日齢が180日齢以上の個体について、飼養される農場がワクチン接種を開始してからの経過期間と、ELISA検査のS/P値を比較したところ、接種開始から30日以内にワクチン接種を受けた個体よりも、30～90日で接種を受けた個体でS/P値が高い傾向があり、90～180日に接種を受けた個体では更に高くなった。一方、検体数は少ないものの、180日以上経過後に接種を受けた個体でS/P値が更に高くなる傾向は認められなかった。

2 ワクチン接種適齢期調査（5県）

ワクチン接種母豚から出生した豚への適切なワクチン接種日齢を検討するため、県有施設等で調査を実施している。当該調査では、ワクチン接種を受けた産歴の異なる複数の品種の母豚とその子豚5頭以上について、親子関係を対応させて、母豚（分娩ごとの血液及び初乳）及び子豚の両方について経時的に採材し、ELISA法及び中和試験により抗体価を測定している。

2.1 子豚における移行抗体の半減

調査では、ワクチン接種前の子豚の検査も実施されているため、ワクチン接種前の子豚が保有する中和抗体価の、生後の経時的な変化を評価することにより、子豚の体内での移行抗体の減少速度を推定することが可能と考えられた。観察された抗体価の減少は、個体や都道府県間で差があるものの、概ね一定の比率で減少していると考えられた。データが提出された5県7農場のデータから、その半減期はおよそ11.2日と推定された。ただし、都道府県ごとに同様の解析を行ったところ、推定された半減期は5.9～36.6日と大きくばらついていた。

2.2 ワクチン接種時の子豚の日齢と、接種後の抗体獲得率の推移

5県7農場のデータについて、ワクチン接種後30日ごとの時点の中和抗体価を、各農場の任意の検査日の結果から推定した。また、ワクチン接種後の中和抗体価の上昇が確認されたことを指標に、抗体獲得が成立したかを個体ごとに判定した。接種時の子豚の日齢を4段階に区分して、接種後の抗体獲得率を比較した。60日齢以降に接種した場合には、他の場合よりも抗体獲得率の上昇が早く、接種後60日までにほぼ100%となった。一方、50～60日齢で接種した場合には、接種後90日時点の獲得率は約86%で、40～50日齢に接種した場合は68%に低下した。30～40日に接種した場合は、接種後60日に61%に達し、その後上昇しなかった。なお、接種後120日以降の検査が進んでいないため、今後、さらに免疫獲得率が上昇する可能性がある。

2.3 ワクチン接種時の子豚の推定抗体価と、接種後の抗体獲得率の推移

2.1で得られた抗体の半減期（11.2日）に基づいて、ワクチン接種前の検査時の中和抗体価から、ワクチン接種時の子豚の移行抗体価を推定した。推定された抗体価を4群に分けて、ワクチン接種時の移行抗体価と、2.2で推定した、接種後の抗体獲得率の推移の関係を解析した。ワクチン接種時の移行抗体価の値に応じた明瞭な関係が認められ、

接種時抗体価が低いほど抗体獲得率が高かった。中和抗体価 2 倍未満と 2～4 倍では、90 日後の抗体獲得率がおおよそ 100%に達したのに対し、32 倍以上の場合には約 45%、128 倍以上では 13%にとどまった。なお、120 日目以降の検査が進んでいないため、今後、さらに免疫獲得率が上昇する可能性がある。

2.4 ワクチン接種時日齢と接種時の推定抗体価の関係

ワクチン接種時の中和抗体価と接種時の日齢では、接種後の抗体獲得に与える影響が異なっていたことから、ワクチン接種時の日齢と接種時の推定抗体価の関係を検討した。接種時日齢が早いほど、高い抗体価を示す個体が多くなる傾向が認められたものの、それぞれ大きくばらついていた。

2.5 母豚の初乳中及び血中抗体価と出生直後の子豚の血中抗体価

生後の子豚の抗体価の減少は半減期に従うとすれば、出生直後の子豚の抗体価が評価できれば、ワクチン接種時の抗体価を類推できると考えられる。このため、分娩前の母豚の血中抗体価及び分娩後の初乳の抗体価と、生後 2 日以内に検査された子豚（1 県 2 農場）の抗体価の関係を検討した。母豚の血中の抗体価と初乳中の抗体価の間と、母豚の血中抗体価と出生直後の子豚の血中抗体価の間には、ばらつきが大きいものの、相関関係が認められた。一方、母豚の初乳中抗体価と子豚の血中抗体価の間には、相関関係は認められなかった。

2.6 母豚の初乳中及び血中抗体価とワクチン接種後の免疫獲得個体の割合

実際の接種においては、母豚の検査結果から、子豚のワクチン接種後の抗体獲得状況を推定する必要があると考えられることから、2.2 のデータのうち、ワクチン接種後 90 日目の抗体獲得状況の判定が得られた 4 県 6 農場のデータを用いて、母豚の血中抗体価と、接種後 90 日の抗体獲得状況との関係について、接種時日齢別に検討した。その結果、母豚の血中抗体価が 64 倍以下の場合には、ワクチン接種日齢（39～64 日齢）にかかわらず、ほぼ全ての豚が抗体を獲得していた。一方、128 倍以上では、接種日齢が遅いほど抗体獲得率が高く、128 倍で 50 日齢以上に接種すれば全ての個体で抗体獲得が認められたが、512 倍以上では 50 日齢以降に接種しても 65%の個体しか抗体獲得が認められなかった。

3 ELISA 検査の S/P 値と中和抗体価の関係に関する調査（14 都府県）

ELISA 検査は、本来、測定値（S/P 値）が一定の基準を上回ることをもって陽性と判定する定性検査である。一方、中和試験では、段階希釈した検体の反応に基づいて中和抗体価を定量的に知ることができる。中和抗体価の定量的な値は、適切なワクチン接種時期を評価する際に重要であるが、中和試験は煩雑で時間を要するため、簡便な ELISA 検査の結果が、中和抗体価の指標となり得るかについて検討した。ELISA 検査と中和試験の両方を実施した検体の結果に基づいて、中和抗体価と ELISA 検査の S/P 値の関係を解析するとともに、都道府県の違いによる影響を検討した。

3.1 ELISA 検査の感度

検査結果を集計して、ELISA 検査の陽性判定値（S/P 値=0.1 以上）に基づき、中和抗体価の値ごとに陽性と判定できる割合（感度）を評価した。中和抗体価 32 倍以上では 95%

以上の感度が得られたが、16倍では83%、8倍では76%に低下し、2倍では57%となった。また、疑陽性（S/P値=0.05以上0.1未満）を含めて感度を評価した場合、中和抗体価4倍の95%を除くと、2倍以上では、全て100%となった。

3.2 ELISA検査のS/P値と中和抗体価

ELISA検査のS/P値と対数をとった中和抗体価の関係を解析したところ、両者は概ね比例関係にあると考えられたが、検査結果のばらつきが大きく、推定された回帰直線から大きく離れた検査値が多く認められた。また、両検査の関係を都道府県ごとに検討したところ、両者の関係を示す回帰直線の切片（高さ）及び傾きがいずれも大きく異なり、一定の関係式を求めることは困難と考えられた。

4 結果の考察

4.1 免疫付与状況確認検査

1.1の結果において、農場の初回ワクチン接種以前に生まれ、移行抗体の影響がない個体では、接種時の日齢に関わらず100%に近い抗体陽性率（ELISA検査）が得られていた。一方、ワクチン接種から1か月以上経過してから生まれ、母豚の移行抗体の影響を受けていると考えられる個体については、接種後の抗体陽性率は75%程度となっており、接種時に55日齢以上の個体でやや改善した。令和2年8月の第60回牛豚小委において、ワクチン接種区域の12都府県から提出された令和2年7月までの約6,500検体分のデータを用いて、子豚の接種日齢を50～60日齢程度に遅らせ、検査のための採材時期としては接種後40日以降が望ましいと考えられた¹が、今回、同時期の17都府県の約2万件のデータを解析し直した結果についてもほぼ同様と考えられた。

1.2の結果において、ワクチン接種時に180日齢以上の繁殖豚では、接種を2回以上受けた個体で抗体価（ELISA検査のS/P値）が高くなる傾向が認められたが、接種後の日数が経過したことによる影響である可能性も否定できなかった。また、1.3の結果において、飼養農場での接種を開始してから30日未満に接種（初回接種）した個体に比べ、接種開始後30日から180日未満までに接種された個体では抗体価が高くなる傾向がみられたが、180日以上経過後に接種を受けた個体で抗体価が更に高くなる傾向は認められなかった。これらの結果は、繁殖豚に複数回接種した場合も、中和抗体価が著しく上昇することはないというこれまでの調査結果²と一致している。

免疫付与状況確認検査3回目では、2回目より肥育豚での抗体陽性率の低下がみられているが、母豚への2回目の補強接種及び接種からの時間経過により、個体ごとのある程度の抗体価の上昇と、繁殖豚群全体の高い免疫付与率が、その要因となっていることが考えられる。なお、繁殖豚については、原則最大4回までの接種となっているが、既に検査結果から抗体付与率が100%と判明している群や個体については、それ以上の補強接種を行わ

¹ http://www.maff.go.jp/j/council/seisaku/eisei/usibuta_sippe/60/attach/pdf/index-12.pdf

² 清水実嗣, 豚病会報, 29, 2-13 (1996). 豚コレラ防疫史. pp113-114.

ないという判断は可能である。

今後、母豚の更新により、移行抗体の存在下でワクチン接種された母豚の割合が上昇し始めると、母豚全体の血清抗体価及び初乳中の移行抗体価が低下することが予想されることから、引き続き母豚における一定の検査により状況の把握が必要と考えられた。

4.2 接種適齢期調査

移行抗体の半減期は11～13日³（平均13日⁴）とされており、2.1における5県のデータからの半減期11.2日との推定はこの区間に含まれている。ただし、県によって5.9～36.6日と大きく幅があることから、検査施設の違いや農場の飼養状況等によって半減期が異なる可能性に注意が必要である。

2.2及び2.3では、子豚のワクチン接種時の日齢及び抗体価について、50～60日齢での接種後90日の抗体獲得率は約86%、40～50日齢接種では68%に低下し、接種時の推定抗体価は32倍以上の場合に抗体獲得に支障が生じると考えられた。日齢については、第60回牛豚小委において子豚の接種日齢を50～60日齢程度に遅らせることが望ましいとされた⁵ことと一致するものとなった。一方、抗体価については、過去のワクチン接種プログラムにおいて、ワクチンブレイクせず、かつ移行抗体によって子豚が防御するため、接種時の移行抗体価は16～64倍（END法）が望ましいとされていた⁶のに対し、低い抗体価となった。なお、今回の解析においては、推定半減期を用いて推定抗体価を算出していることや、ワクチンによる抗体獲得の判定は、子豚においてワクチン接種後に抗体価の上昇が確認されたことを指標としており、実際の免疫付与状況と比較して過小評価となっている可能性等に注意が必要である。

過去の調査結果において、移行抗体の高さは母豚の血清抗体価と並行する⁷とされているが、2.5及び2.6の結果からも、母豚の血清抗体価及び子豚の移行抗体価の間にはばらつきが大きいものの相関関係が認められ、農場における母豚群の中和抗体価分布から、産子への80%の抗体付与のための接種適齢期を推定できると考えられた。

4.3 ELISA検査のS/P値と中和抗体価の関係に関する調査

3.1の14都府県のデータでは、中和試験に対するELISA検査の相対感度は、中和抗体価32倍以上では95%以上だったが、それ以下では低下し、2倍では57%となった。疑陽性を含めた場合の相対感度は、中和抗体価4倍の95%を除くと、2倍以上では全て100%となった。ELISA検査キット製造元の公開されている中和抗体価（NT法）との比較結果⁸では、疑陽性

³ 豚コレラ防疫史. p114.

⁴ 清水実嗣, 豚病会報, 29, 2-13 (1996).

⁵ http://www.maff.go.jp/j/council/seisaku/eisei/usibuta_sippe/60/attach/pdf/index-12.pdf

⁶ 清水実嗣, 豚病会報, 29, 2-13 (1996). 注: 豚コレラ防疫史 (p114) には「32倍以下を理想とし」との記載がある。

⁷ 清水実嗣, 豚病会報, 29, 2-13 (1996).

⁸ <https://www.nippongene.com/ivd/product/csfv/swine-fever-elisa-kit2.html>

(S/P値=0.05以上0.1未満)も陽性とし、中和抗体価1倍以上を陽性とした場合について、相対感度99.5%、相対特異度99.8%、一致率97.9%と示されている。今回の解析においては相対特異度を検討できないが、検査キットの比較結果を併せて検討したところ、今後は、ELISA検査結果から追加接種を検討する際には、S/P値0.05以上の個体の割合に基づき判断しても差し支えないと考えられた。

3.2ではELISA検査のS/P値と中和抗体価の対数にはある程度の比例関係がみられたが、検査結果のばらつきが大きく、また、都府県ごとに回帰直線の切片及び傾きがいずれも大きく異なり、一定の関係式は得られなかった。ELISA検査のS/P値を中和抗体価の推定に利用する場合、都府県ごとに検査結果を慎重に精査し、関係式を設定することが必要と考えられた。なお、ELISA検査のS/P値から中和抗体価を推定する場合、留意事項改正案に記載のとおり、各都府県において抽出検査により中和試験を実施するものとする。

5 今後の対応方針(案)

(1) ワクチン接種適齢期

母豚の抗体価、子豚の移行抗体価、移行抗体価の半減期はばらつきが大きいことが確認されたため、都府県ごと、農場ごとの傾向を把握し、対応を検討することが必要。

子豚の接種適齢期については、

- ① 母豚からの適齢期の判断：母豚の血中抗体価が子豚の移行抗体価とほぼ同等であることから、移行抗体の半減期を把握できている場合には、母豚の血中抗体価から子豚の接種適期を推定可能。引き続き母豚における中和抗体価の把握が必要。
- ② 子豚での適齢期の判断：ELISA検査のS/P値及び中和抗体価の関係式を設定できている場合は、子豚の移行抗体価のS/P値を元に、接種適期を判断可能。

(2) 免疫付与状況確認検査の採材時期及び対象農場

ワクチン接種後40日以上経過した個体を対象に、ワクチン接種農場(豚等を6頭以上飼養するものに限る。かつ、肥育豚については一貫農場に限る。)を対象に、県内30戸を最大数として抽出により検査を行う。

(3) 抗体付与率80%の基準

ELISA検査については、接種群におけるS/P値0.05以上の個体の割合が80%未満の場合に追加接種の協議を行う。中和試験については、中和抗体価1倍を陽性として差し支えないが、抗体価の傾向把握を目的に12管の希釈で検査を実施する場合は、2~4,096倍で行うことを基本とする。

(以上)