

# PRRS 之理論與實務

張志成

國立嘉義大學 獸醫學系

1

## 演講內容

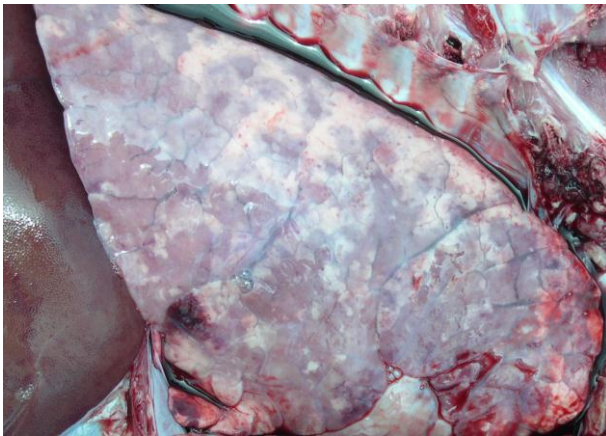
- 從現場的案例談起
- 藍耳病之基礎背景
- 藍耳病毒存在豬場的特徵
- 藍耳病之致病機轉和免疫反應
- 藍耳病在豬場之疫病發展
- 藍耳病之防控

2

## 先從一個案例談起 - 麥寮地區某一豬場

- 保育豬至肉豬前期
- 約20-30%以上豬隻出現呼吸症狀為主之臨床症狀
- 死亡率可高達30%以上

## 解剖病變



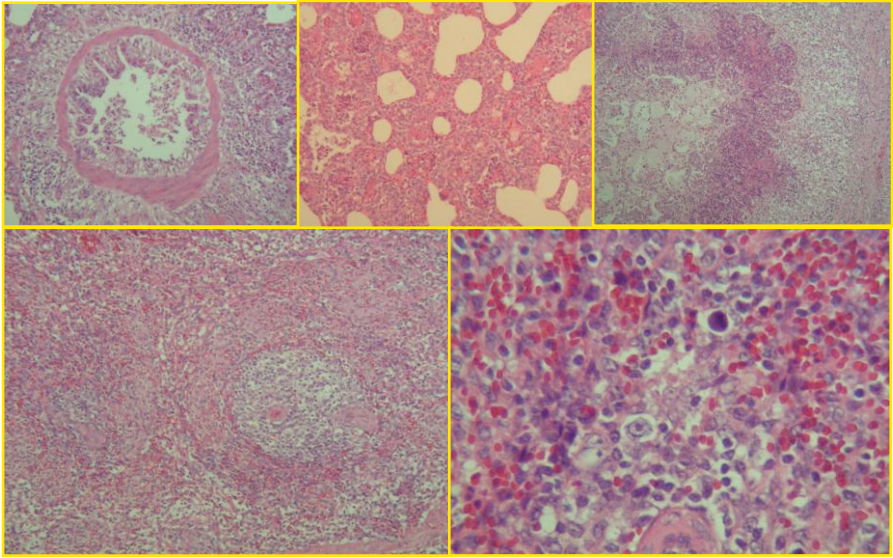
## 解剖病變



## 解剖病變



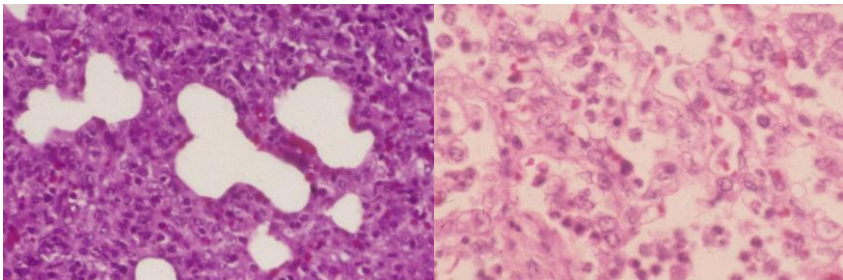
# 顯微病變



## 組織切片診斷 - 1

PRDC : Porcine Respiratory Disease Complex

豬呼吸道疾病複合症



## 豬呼吸道疾病複合症(PRDC) Porcine Respiratory Disease Complex

### • 主要病原

- PRRSV
- 環狀病毒
- PRV
- 感冒病毒
- 黴漿菌
- 巴氏桿菌 (AR)
- App
- 沙氏桿菌

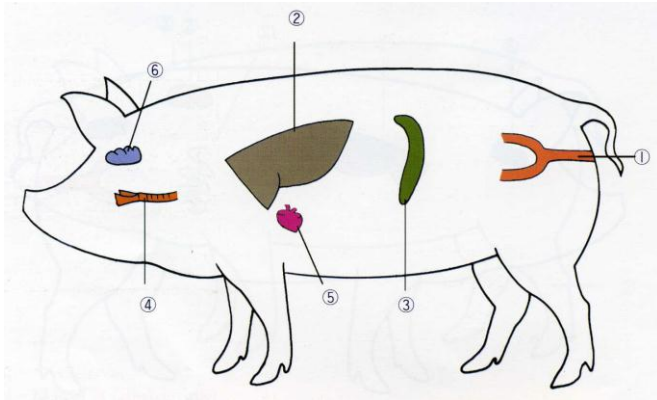
### 二次性病原

- PRRSV
- 環狀病毒
- PRV
- 感冒病毒
- 黴漿菌
- 巴氏桿菌 (AR)
- App
- 沙氏桿菌

## 藍耳病之基礎背景

# 藍耳病 (豬生殖和呼吸道綜合症) Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome

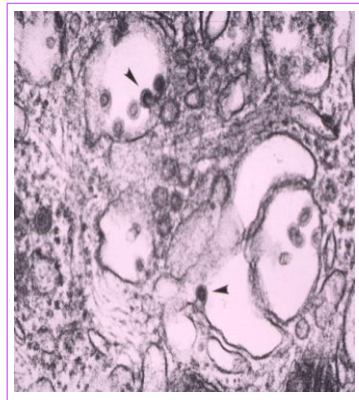
- 動脈病毒科 (*Arteriviridae*)
  - Lelystad virus、VR-2332



11

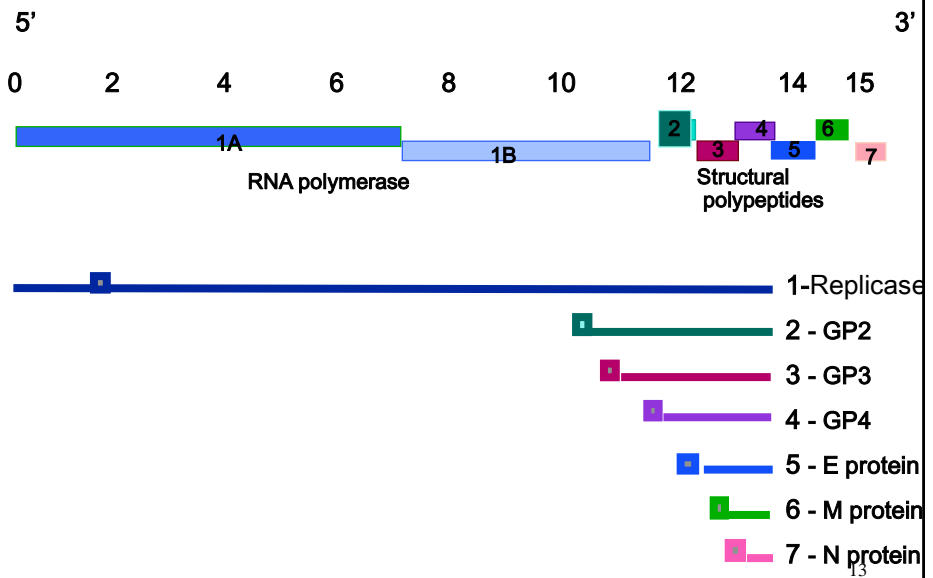
## 藍耳病病毒

- 屬於RNA 病毒
- 巢狀病毒目
  - 動脈病毒科
    - 藍耳病病毒



12

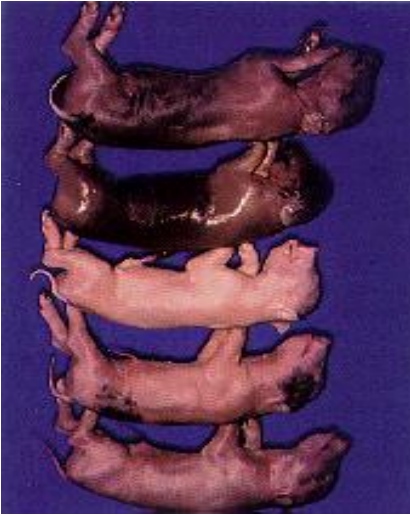
### 藍耳病: 病毒基因結構和蛋白質表現



## 藍耳病

- 生殖系統：流產、早產、或產下不健康的仔豬。





流產胎兒  
(Stevenson, 1998)

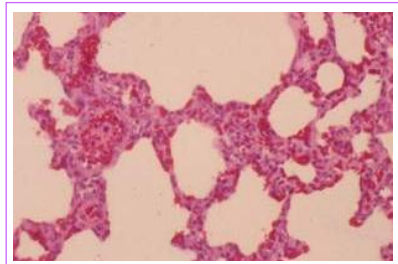
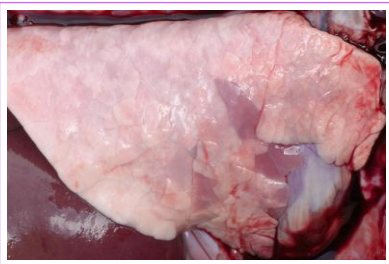


臍帶病變  
(Lagar 1998)

15

## 藍耳病

- 生殖系統：流產、早產、或產下不健康的仔豬。
- 呼吸系統：間質性肺炎



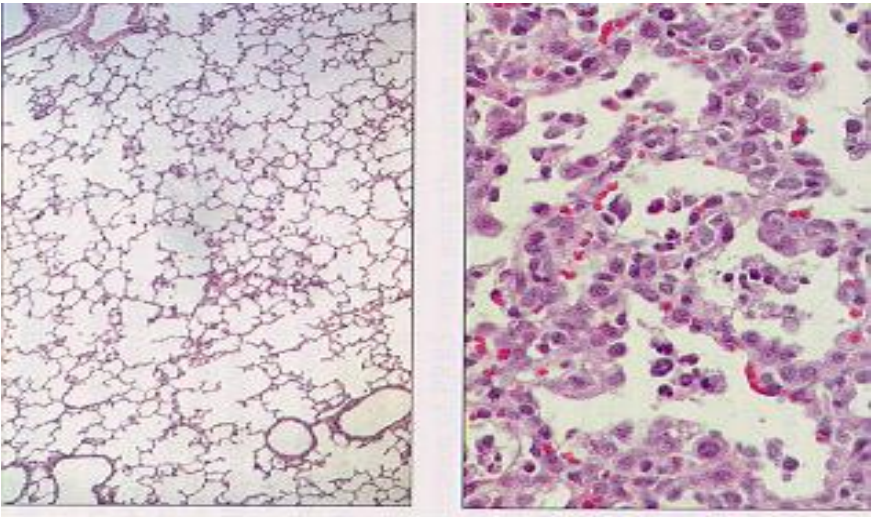
5





肺臟病變 / 間質性肺炎  
(Stevenson, 1998)

17



正常肺臟 VS 間質性肺炎 (Halbur, 1998)

18

# 藍耳病病毒存在 豬場的特徵

19

## 藍耳病病毒存在豬場的特徵

- 藍耳病病毒屬於RNA病毒，具易突變的特質，病毒株繁多。差異頗大。

### 美國 vs 歐洲 病毒株

基因片段	1a	1b	2	3	4	5	6	7
相似性%	56	75	63	60	70	55	79	64

20

第一型 歐洲病株

第二型美洲病毒株



21

## 病毒基因多變的特質對疾病的影響

- 主要影響致病機轉
  - 歐洲和美洲病毒株的基因僅有 60% 的相似性
  - 而且有數不盡的亞型存在
- 對差異太大的病毒株之間的交叉保護效果不完全

22

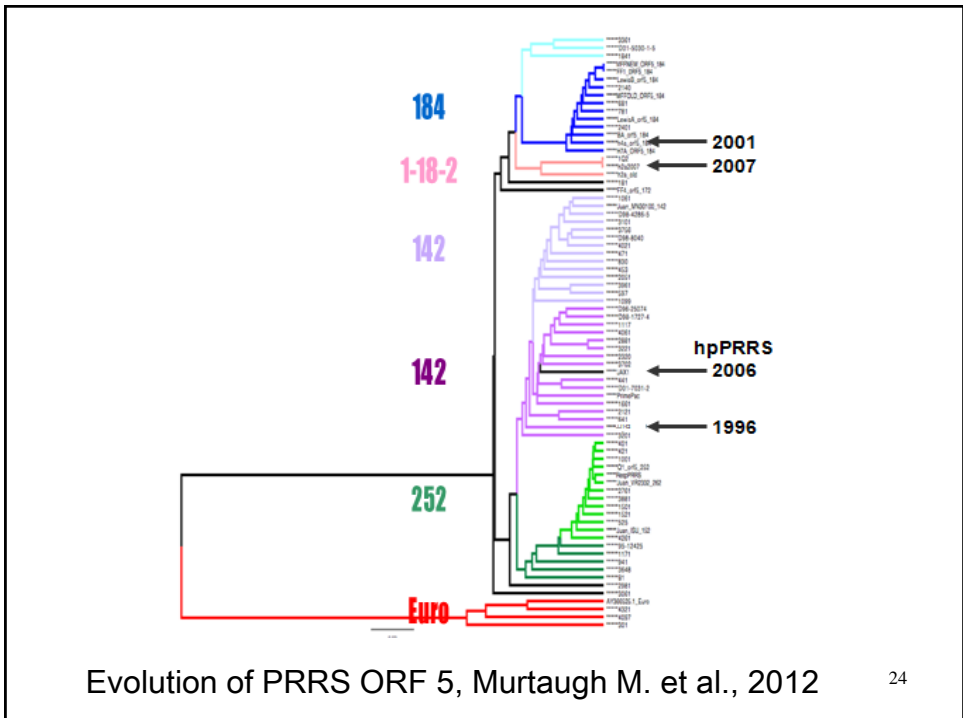
# RNA病毒基因具有容易突變的特質

突變率：

DNA :  $10^{-8}$  -  $10^{-12}$

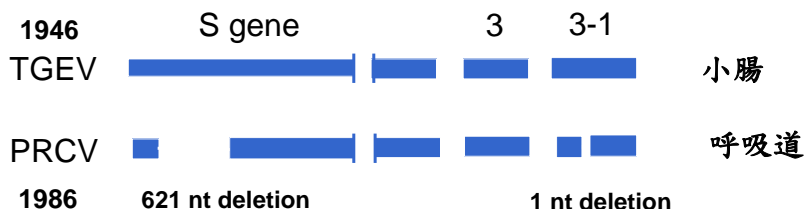
RNA :  $10^{-3}$  -  $10^{-6}$

23



## 病毒突變後可能的結果

- 造成組織親和性的改變
- 改變宿主和病毒之間的關係



25

## 病毒演化後的可能影響

- 改變疾病形態和病原性
- 造成病毒在動物持續性感染的問題
  - 理論上，持續性感染的病毒可躲避宿主的免疫監控，因而造成之前已感染過的豬隻再次感染發病
- 疾病控制不易
  - 新的變異株對原本已具有免疫力的豬群造成重複感染

26

# 藍耳病之致病機轉 和免疫反應

27

## 致病機轉 - 1

- 病毒經口鼻途徑進入豬體內
- 病毒於扁桃腺、上呼吸道及肺臟中的增殖，約6~12小時後發生病毒血症（viremia）
- 病毒亦可於淋巴結、脾臟、胸腺、骨髓中增殖

28

## 致病機轉 - 2

- 病毒攻擊巨噬細胞，包括
  - 肺臟巨噬細胞、組織巨噬細胞
  - 急性期
    - 肺臟 / 淋巴組織
    - 其它可能組織：腎、脾、心、胸腺、皮膚和生殖道、神經系統
  - 慢性期
    - 病毒可在週邊淋巴結發現、還有更重在扁桃腺，然後長期排毒

29

## 持續性感染

- 病毒可以在肺臟或扁桃腺存活3週至一年
- 復原的豬隻轉而成為帶原豬來感染其他豬隻，感染可以持續3~6個月甚至更久

30

## 病毒攻擊巨噬細胞對疾病的影響

- 降低巨噬細胞之吞噬能力
- 降低前炎症細胞激素包括腫瘤壞死因子 (TNF- $\alpha$ ) 和介白素-1 (IL-1) 的表現
- 降低抗原表現細胞 (APC) 之能力
  - 降低 CD4 TH 細胞之活化
- 降低清除病毒和被病毒感染細胞之能力

31

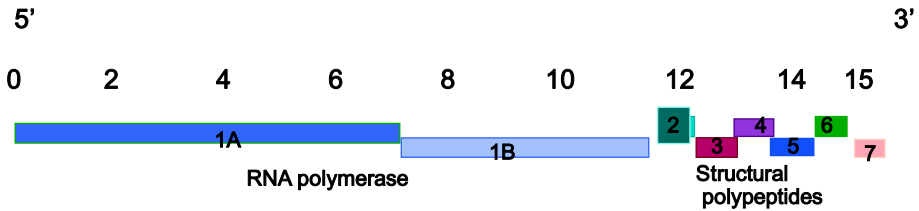
## 藍耳病對體液性免疫 (中和抗體) 產生之影響

- 7-14天：以 IFA, ELISA, IPMA 等方法均可檢測到高力價的抗體
- 21-35天：中和抗體開始產生，但力價低

32

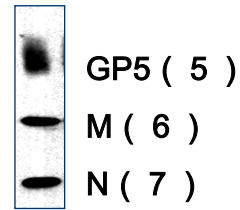


## 藍耳病對體液性免疫（中和抗體）產生之影響



早期抗體以抗 N 為主

後期之中和抗體以抗 GP5  
為主

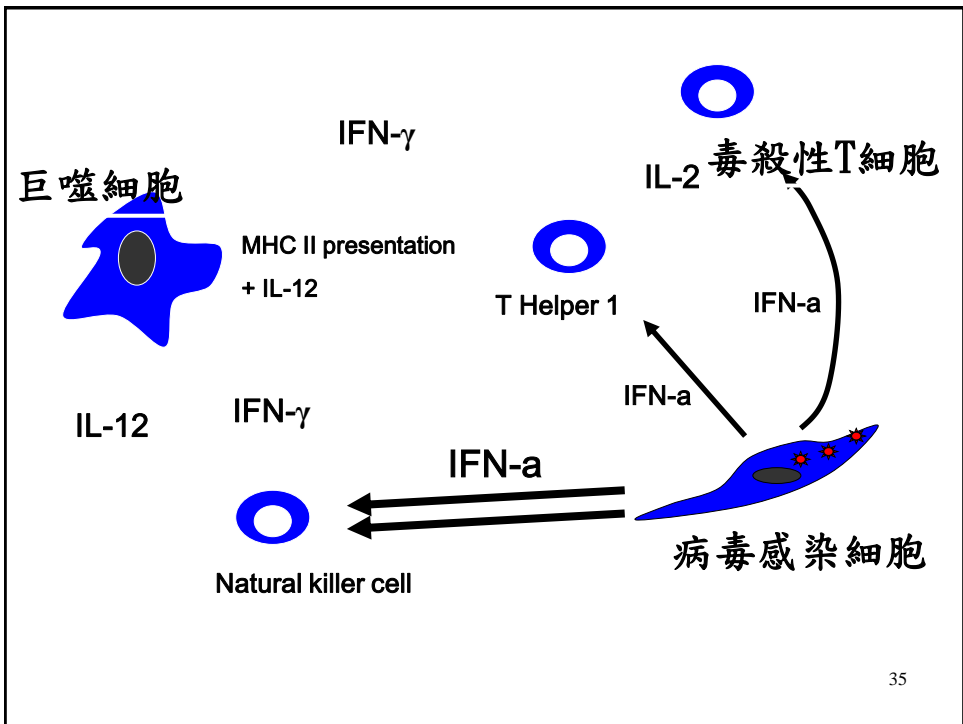


33

## 藍耳病對細胞性免疫產生之影響

- T 細胞反應在自然感染後反應慢且弱
- 干擾素- $\alpha$  ( IFN - $\alpha$  ) 的產生明顯被抑制
  - 細胞以藍耳病病毒感染後，再以豬傳染性胃腸炎病毒 ( TGE virus 為很強的 IFN - $\alpha$  誘發抗原 )，結果 IFN - $\alpha$  產生差
- 沒有 IFN - $\alpha$  有什麼影響 ??

34



### 藍耳病可促進週邊血液 CD4+CD25+Foxp3+ 淋巴球的產生

- T 調控型細胞功能異常會可導致免疫抑制
  - 宿主抵抗力差
  - 對疫苗免疫反應差
- T調控型細胞中 CD4+CD25+ 之次群細胞 Foxp3 表現如增加，因而導致IL-10產生增加
- 最後可能導致免疫抑制現象 (Kaser, 2008)

( Kaj Chokeshai-usaha Thailand 2008 IPVS OR.01.68 )

# 藍耳病誘發之細胞性免疫

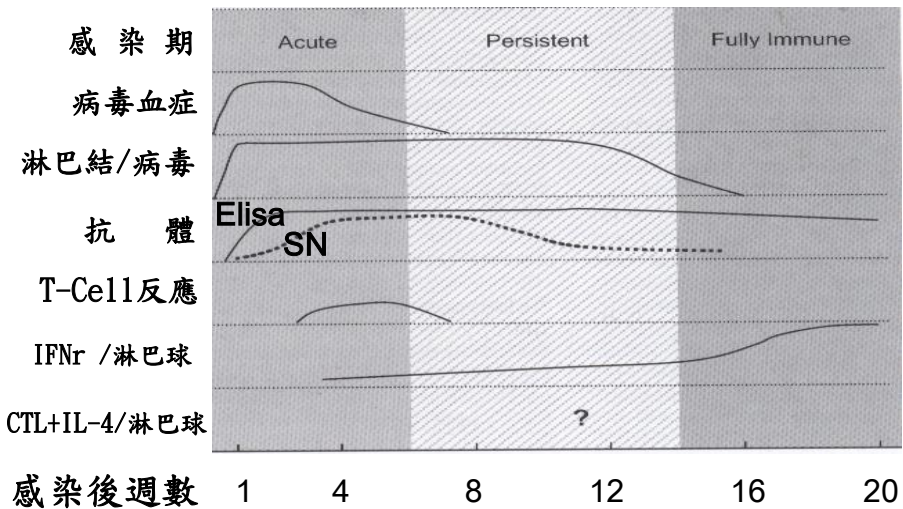
藍耳病病毒感染豬隻後，其誘發IFN- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、IL-1 和 TNF 產生的能力弱，最終無法活化NK 和毒殺性T細胞的功能

最終結果：免疫抑制

37

急性感染之有效免疫期

持續性感染之有效免疫期



38

# 藍耳病在豬場之 疫病發展

39

## 藍耳病在生殖系統的三大特徵

1. 懷孕母豬後期流死產，甚至死亡
2. 哺乳期仔豬之虛弱和育成率差
3. 重發情、不孕和分娩率差

40

### 藍耳病在豬場爆發造成母豬繁殖性能之表現

	發生場	對照場
每窩存活仔豬	9.4	10.1
哺乳期死亡率(%)	17.5	11.5
每窩之木乃伊胎(%)	1.41	1.9
每窩之死產(%)	12.1	7.5
保育豬死亡率(%)	3.0	2.5
分娩率(%)	69.8	75.2
每窩離乳頭數	7.7	8.8

( Modified from Hurd et al., *J Swine Health Prod.* 2001;9(3):103-108.)

### 藍耳病在呼吸道疾病上的三大特徵

1. 藍耳病病毒感染豬肺泡巨噬細胞後，患豬易受二次性感染
2. 藍耳病病毒具有持續性感染的能力，常造成病毒常在豬場中
3. 藍耳病病毒除在肺臟所造成的病變複雜外，亦常造成免疫器官的傷害

1. 藍耳病病毒感染豬肺泡巨噬細胞後，患豬易受二次性感染。

離乳後多系統消耗症：豬環狀病毒和其它病原  
(PMWS：8-16週)

豬呼吸道疾病混合症：豬環狀病毒、豬藍耳病  
(PRDC：8-22週) 病毒、黴漿菌、感冒病  
毒、巴氏桿菌、沙門氏  
桿菌等

43

混合感染



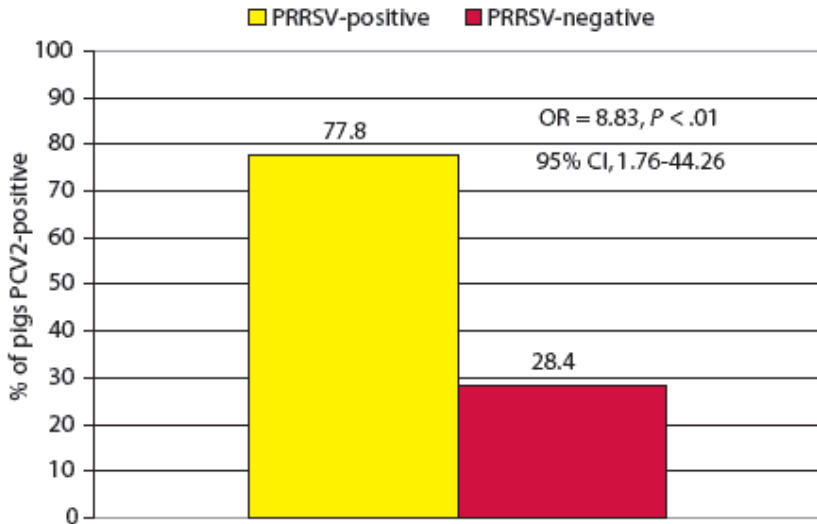
藍耳病 + 環狀病毒  
+ 其他細菌

44

## 混合感染

藍耳病病毒 : 63 /100  
環狀病毒 : 80 /100  
感冒病毒 : 13 /100  
小病毒 : 57 /100  
其他細菌 : 71 /100

45



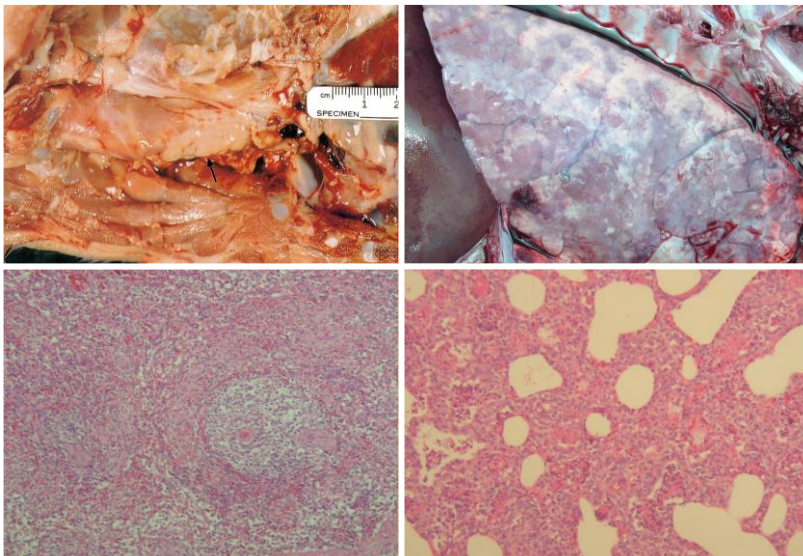
( Paul et al., *J Swine Health Prod.* 2007;15(5):258-263. )

2. 藍耳病病毒具有持續性感染的能力，常造成病毒常在豬場中。

發病豬	帶原豬隻		
病毒血症	病毒潛藏在淋巴組織中而從唾液、精液等排毒		
3-5週	5週	16-22週	1-2年
100%	100%	80%	?

47

3. 藍耳病病毒除在肺臟所造成的病變複雜，亦常造成免疫器官的傷害



8



## 豬場感染藍耳病最終結果

- 豬場中感染藍耳病的豬隻，其最後的結果難以預料
- 「為何藍耳病在有些豬場不造成疾病，但在其它豬場卻一直明顯致病，其原因不明。」
- “ Why some infected herds apparently suffer no ill effects while others are constantly battling clinical PRRS is not known”

( Zimmerman, 2003 )

49

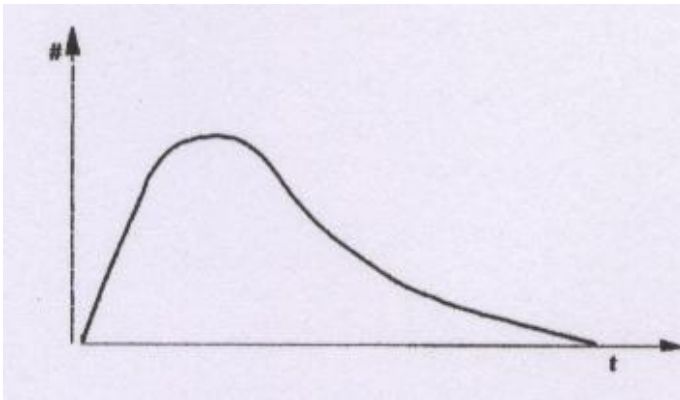
## PRRS 之防控

# 藍耳病在流行病學上的特徵

## Epidemic diseases vs Endemic diseases

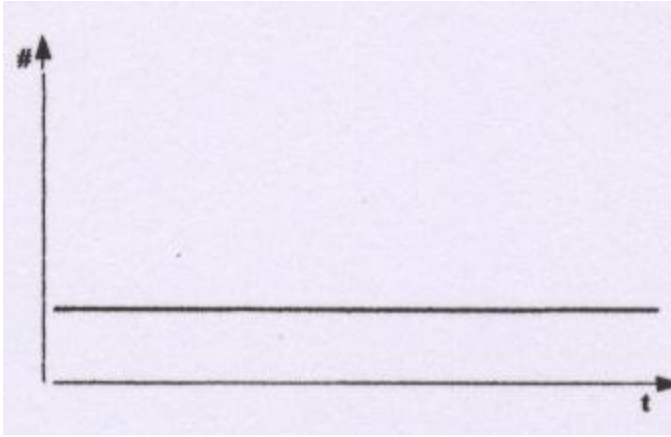
流行性疾病 VS 地方性疾病

51



一般流行性疾病在族群中隨空間和時間發病之概況

52



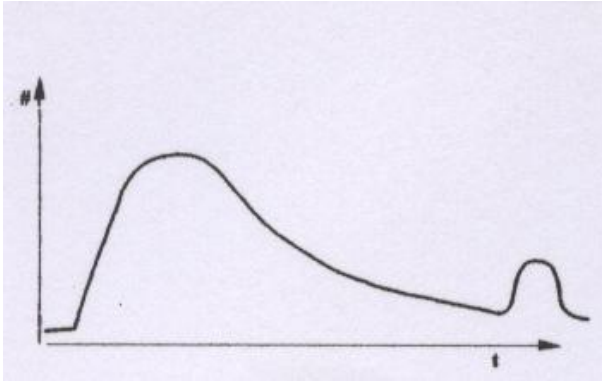
一般地方性疾病在族群中隨空間和時間發病之概況

53

## 藍耳病在流行病學上之疾病型態

- 兼具 epidemic and endemic 之特性
- 在同一宿主（豬）內可在不同組織產生不同的疾病型態：
  - 生殖道：傾向epidemic，且易產生免疫力
  - 呼吸道：傾向endemic，產生之免疫力差，且臨床疫情差異大

54



藍耳病在田間之流行曲線

55

## 藍耳病病毒和其它病原之相互關係

- 豬瘟
- 黴漿菌
- 豬小病毒
- 鏈球菌
- 其它

56

## 藍耳病病毒感染和豬瘟的關係

- **Li (2003)** 以藍耳病病毒感染後二天後，再注射豬瘟疫苗。結果造成豬瘟抗體的產生下降。此現象在第3至5週特別明顯
- **Suradhat (2003)** 豬隻免疫豬瘟疫苗後，其週邊血液淋巴球在藍耳病病毒存在下可降低 IFN- $\gamma$  的產生

57

Type 2 PRRSV is the Key Problem in Asia  
Here, we will concentrate on immunity to type 2 PRRSV

Feature	Type 1 PRRSV	Type 2 PRRS
Peak viral load	Medium	High
Virulence respiratory	Low	High
Virulence reproductive	Medium	High
Innate interferon induction	No	Yes
Growth in MARC 145	Very poor	Medium
Global distribution (wt virus)	Europe, Korea, US	Asia, N and S America
Global distribution (Live vaccines)	Europe, Korea	All continents
Evolution rate	High	High

Dr. Michael Murtaugh, 2012

## Immunity to Primary Infection is Complete

**Mass vaccinate or inoculate entire herd to PRRSV and close to animal entry for >200 days.**

15 multiplication herds were preloaded with gilts and closed for an average of 260 days.

After closure, all farms tested negative for PRRSV by PCR and have remained negative for 4 years.

**Torremorrell, Moore, Christianson. 2002. Establishment of a herd negative for porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) from PRRSV-positive sources. *J Swine Health Prod.* 10:153-160.**

**Schaefer and Morrison. 2007. Effect on total pigs weaned of herd closure for elimination of PRRSV. *J Swine Health Prod.* 15:152-155.**

**Herd closure shows that immunity to PRRSV is completely effective.**

**Herd Closure Gets Rid of PRRS**

Dr. Michael Murtaugh, 2012

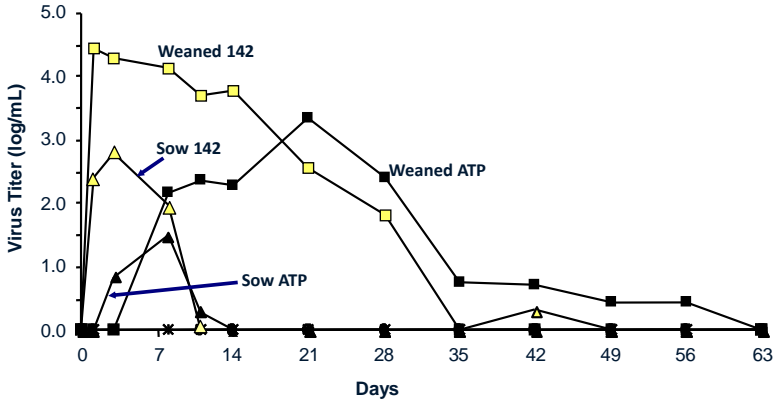
## Homologous Protection is not Perfect for Virulent Viruses

Inoculate Gilts	(Breed)		Challenge late gestation		Acute Sow Illness	
	wait 209 days		Homologous Virus		Reproductive Performance	
Inoculated	Challenge Identity	Fever >102°F	Sow Aborts	Weaned/ Total Conceived	Weaned viremic	Litters with ≥1 viremic pig
Yes	98.3%	13/15	3/15	55%	27%	100%
Yes	100%	5/14	2/14	55%	10%	100%

**Virulent PRRSV Gives Incomplete Homologous Protection**

Dr. Michael Murtaugh, 2012

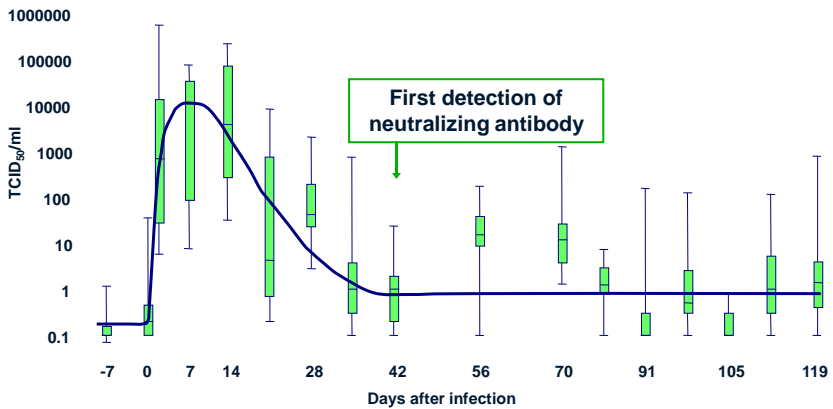
**Challenge: Innate age-dependent resistance to PRRSV infection**



**Older pigs have innate resistance that is not present in piglets.  
Mechanism is not known.  
Cutting vaccine dose is not advised.**

Klinge et al. 2009. Virol J. 6:177-187.  
Dr. Michael Murtaugh, 2012

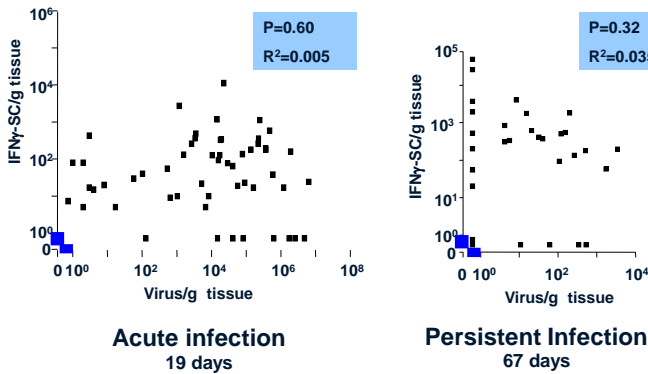
**Neutralizing Antibody is Not Required for Immunity**



**Type 2 PRRSV Infection, 4 week-old pigs**

Dr. Michael Murtaugh, 2012

## T-cell Response (IFN $\gamma$ -Secreting Cells) is Not Correlated with Viral Clearance



Xiao et al. 2004. J. Virol. 78:5923-5933

Innate response to type 2 PRRSV is variable.  
 It is not suppressive.  
 Adaptive response is not delayed.  
 Resolution of primary infection is complete.  
 Mechanisms of immunity are not yet known.

Dr. Michael Murtaugh, 2012

## Challenges: Variability in Porcine Response to PRRS

### Percent Lung Involvement 14 Days After Challenge

Challenge	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Group 7
	0	1	68	†	84	5	0
	3	†	1	0	27	7	0
Individual	0	6	6	72	86	0	0
animal	1	5	16	43	†	55	1
lung scores	0	43	4	60	77	49	2
at necropsy	9	0	26	56	58	74	0
(?p ig died)	1	7	9	17	15	48	0
	0	22	3	18	16	86	0
	58	63	4	3	37	35	0
	32	1	1	4	9	5	0
Mean	10.4	16.4	13.8	30.3	45.4	36.4	0.3

†=pig died

(data were provided by E. Vaughn, Boehringer Ingelheim Vetmedica)



## 新猪群之引進

- 隔離
- 適應
  - 自然適應
  - 疫苗注射
- 血清監控

65

## 適應

- 免疫反應之適應
  - 病原之曝露
    - 自然曝露
    - 疫苗免疫
      - 豬瘟
      - PR
      - 藍耳病
      - 其它

66

## 繁殖豬群對藍耳病之適應

- 穩定繁殖豬群
- 避免出現陰性豬群
- 自然曝露
  - Feedback
    - 流死產胎兒(內臟)
    - 新近流產存活仔豬
  - 與帶原豬隻平均混養(1:20)至少兩週
    - 流產母豬

67

## 繁殖豬群對藍耳病之適應

- 疫苗注射
  - 活毒減毒疫苗??
  - 死毒疫苗??
  - 次單位疫苗??

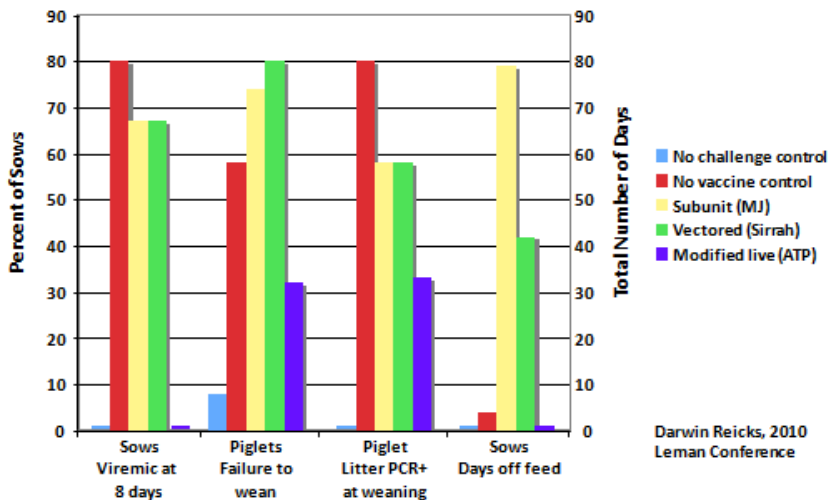
68

## 藍耳病疫苗之免疫效力

- 活毒疫苗效力對同種或接近疫苗株的病毒感染具有較佳的預防效力
- Foss (2002) : IL-12 和CT (cholera toxin)可增強活毒疫苗的效力

69

## 各種藍耳病疫苗之免疫效力



結論：活毒減毒疫苗效力較佳

70

## 保育和肉豬群之藍耳病管理

- 加強重要的疫苗注射 / 管理 / 消毒等

### 疫苗防治

豬瘟疫苗

PR

SEP

環狀病毒

PRRS

### 管理

批次

小單位

統進統出

### 消毒

藥物添加

其它

71

