

連載 Mhyo 概論

第5話 “Mhyoの免疫とワクチン を再度勉強してみよう！”

(株)エコアニマルヘルスジャパン
石垣 克至

はじめに

さて、5回目として「Mhyoの免疫とワクチン」について勉強してまいります。Mhyo対策として、「ワクチンをしっかり打っているから大丈夫！」という声が大半だと感じております。獣医師の先生に「ワクチンを止めても良いのでは？」と聞くと「とんでもないことになる！」と大反対する方が多いです。しかし、ワクチン効果は【感染防御】ではなく、【症状の軽減】までであり、残念ながらワクチンだけでは必ずしも“完璧”とは言えません。

今回、最初にお断りしておきたいのは、Mhyo免疫について、すべてのことが解明できているわけではなく、またワクチンの効果も【症状の軽減】であり、その生産性効果には“病原体”だけではなく、“宿主（豚）”と“（飼育）環境”の要因が関与するため、単純明快な答えが出せないという点です。免疫力を抗体価で単純に表せず、Mhyo免疫にはまだまだ未

解明な部分もあり、とにかく『厄介な病原体』であることを再認識していただきたいです。

1. 単純ではない Mhyo 免疫

1-1. Mhyo に対する豚の免疫

Mhyoの免疫は感染を食い止めるという点では非効率的で、慢性感染を確立させてしまっている傾向があります。更に、強い【炎症】反応と関連しており、免疫応答を伴う慢性【炎症】を引き起こし、これがMhyoの病因に関与するとされます（Dobbs et al, 2009）。免疫応答そのものではなく、気管粘膜への感染は、物理的に粘膜上皮細胞の線毛運動の停滞と線毛損傷を引き起こし、それによって一次免疫防御機構に深刻な影響を与えます。マイコプラズマによる肺への感染は、リンパ球、特にTヘルパー細胞の大量の浸潤に関連しており、これが病原性の役割を果たしているようです（Jones and Simecka, 2003）。

1-2.（獲得免疫に対して）自然免疫

自然免疫は、免疫応答が誘導される前に初期の病原体複製増殖を制御するために、絶対に不可欠な防御の第一線を表しています。気道上皮にコロニーを形成するMhyoに対しては、粘液による上皮の物理的防御、コレクチンなどのオプソニンや抗菌ペプチドの局所産生、付着した細菌を物理的に除去する線毛運動、多反応性免疫グロブリン（Ig）Aの分泌など、関連する免疫応答が気道の表面から始まります。

Mhyo病原体が上皮細胞および気道、またはより深い粘膜下領域に局所的に存在する免疫系の細胞と接触した後、2番目の防御線が開始されます。これらは、

マクロファージ、好中球、樹状細胞 (DC) であり、非常に強い貪食作用があり、活性化後に強力な抗菌活性を獲得します。

好中球は通常、【炎症】の過程で大量に引き付けられます。非常に高い貪食性ですが、攻撃的な酵素や活性酸素種の大規模な配列を含み、細菌に対してはるかに多くの強力な武器を持っています。最後に、DC は、ナイーブ T 細胞応答の誘導に必要な専門的な抗原提示細胞を表しています。

Mhyo 病原体がこれらの免疫担当細胞との接触は、特定の受容体を介したそれらの活性化をもたらし、【炎症】誘発性メディエーターの放出をもたらすとされます。豚を守るハズの免疫が、病気を悪化させるのです。Mhyo 免疫応答の最も重要な部分は【炎症】を促していることを理解することです。

豚の実験的感染後、Mhyo は接種後 7 日に気管支および細気管支上皮細胞表面で最初に検出されます。この下気道のコロニー形成は、インターロイキン (IL) -1、IL-6、IL-8、腫瘍壊死因子 (TNF)、IL などの多くの【炎症】誘発性サイトカインおよびケモカインの誘導を伴う強い【炎症】反応を伴います。

1-3. 抗体反応

初めに注意すべき点は、自然感染である経気道感染とワクチン筋注では、侵入経路が違うため、その抗体誘導が必ずしも同一ではないことです。

分泌型 IgA は通常、非経口であるワクチン筋注によっては誘導されません

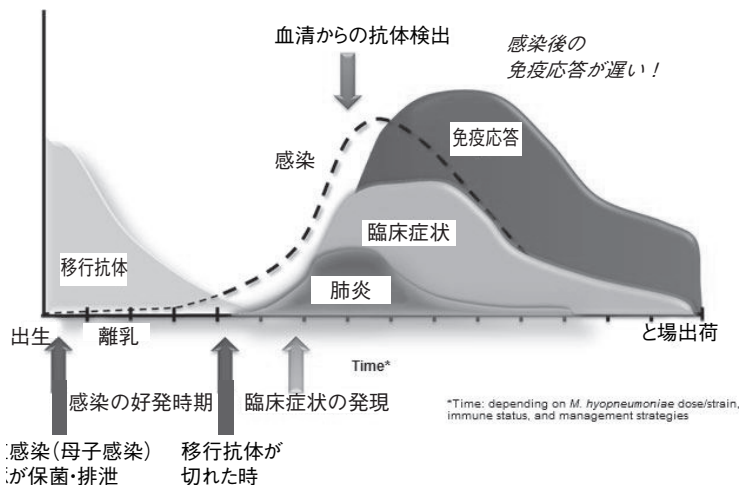


図1 Mhyo 免疫応答

出典: Bandrick M, Pig333 (2014) "Mycoplasma hyopneumoniae: Dynamics of Immunity and Physiology"
https://www.pig333.com/articles/mycoplasma-hyopneumoniae-physiology-and-immunity_8282/

が、粘膜表面へのワクチン抗原の到達が必要な点です。

分泌型 IgA に加えて、IgM、IgG、および IgA アイソタイプの抗体が間質性肺組織に存在します。このような抗体は、Mhyo の上皮表面への付着を防ぐことはできませんが、マクロファージや好中球による貪食作用のための細菌のオプソニン作用に関して重要な機能を持っています。

初乳の影響を避けるため、帝王切開摘出して準備した、初乳を飲ませない「母子免疫のない」子豚への Mhyo 感染では、Mhyo 接種後 3 ~ 4 週間で抗体を作り、11 ~ 12 週間でピークに達しました。二次感染後に追加免疫反応が検出され、これらの動物は肺炎が抑えられ、免疫応答による防御ができることを示しています (Kobisch et al, 1993)。しかし、別の研究では、低毒性の Mhyo 株による子豚の 1 度目の感染後、毒性株による 2 度目の感染攻撃では、防御が認められませんでした (Villarreal et al, 2009)。二

つの研究間の不一致の理由は、1回目と2回目の感染間の時間が4カ月対1カ月であったことです。免疫防御の確立には、十分な時間を要するようです。

図1に免疫応答の模式図を示しました。抗体応答の時期と速度は、Mhyoの株の強さ、接種日齢、他の病原体との同時感染および動物側の要因に強く依存することに注意することが重要です(Garcia-Morante et al, 2017a)。

IgGやIgMといった一般的な液性抗体が必ずしも防御的ではないことが示されています。実際、ワクチン接種後、抗体レベルと肺病変の減少との相関関係はなく、ワクチン接種された母豚からの子豚への防御も観察されませんでした(Goodwin et al, 1969)。さらに、慢性的に感染した八つの豚群825頭の豚を対象とした研究では、1日の平均体重増加とMhyoに対する血清学的反応(抗体)との間に全体的な関係は認められませんでした(Andreasen et al, 2001)。

1-4. 移行抗体

子豚がMhyo特異的抗体を含む初乳を飲んだ場合、これらの母豚由来抗体(MDA)は、9週齢まで子豚の血液から検出されます(Wallgren et al, 1998)。MDAに関する二つの非常に重要な点の一つは「防御レベルの抗体価の値」であり、もう一つは「子豚のワクチン接種を妨げるか」ですが、矛盾する報告があります。ある研究では、子豚が7日齢でワクチン接種された場合に、ワクチン誘導抗体反応にほとんど、またはまったく影響がないことがわかりました(Martelli et al, 2006)が、他の研究ではその時に干渉が示されました(Hodgins et al, 2004)。

MDAによる干渉は、ワクチンの種類、

アジュバント、抗原用量、ワクチン接種時に存在する母豚抗体価のレベルに依存するため、それほど驚くべきことではありません。抗体反応への干渉の有る無しとは関係なく、母豚からの移行抗体存在下での子豚のワクチン接種は、防御免疫を誘導しました(Wilson et al, 2013)。母豚へのワクチン接種の有益な効果が報告されていますが(Sibila et al, 2008; Arsenakis et al, 2019)、Mhyoに特異的な母豚由来リンパ球は初乳を介して子豚に伝達されるため、これが抗体によって媒介されるのか、細胞性免疫によって媒介されるのかは不明です(Bandrick et al, 2014)。

1-5. Tヘルパー(Th)細胞

T細胞の二つの主要なサブセットであるCD4+Tヘルパー(Th)とCD8+細胞傷害性T細胞(Tc)から、マイコプラズマに対する免疫にはTh細胞のみが重要であると考えられます。

また、マイコプラズマによる肺感染症は、通常、リンパ球細胞、特に病原性の役割を果たしていると思われるTh細胞の大量の浸潤に関連しています(Jones and Simecka, 2003; Dobbs et al, 2009)。

Mhyo感染豚の場合、肺炎の消失はリンパ球の感作の増加と相関しましたが、肺のIgGとも相関していました(Messier et al, 1990)。興味深いことに、Mhyoに免疫のある豚から分離されたリンパ球は、M. hyorhinisとも交差反応することがわかりました(Kishima, et al, 1985)。

1-6. Mhyo免疫のまとめ

Mhyoに対する免疫応答に関する基本的な情報は入手可能ですが、肺炎のメカ

ニズムの理解およびワクチンのより合理的な設計を妨げている多くのギャップがまだまだあります。

自然免疫系が Mhyo を効率的に感知し、強力な【炎症】誘発性反応をもたらすことは明らかですが、この反応がより防御的であるか、逆に病原性を高めてしまうのかは不明です。

豚のマイコプラズマ感染に関する文献は、Mhyo に対する免疫応答が複雑であり、病原性と防御性を示す Th 細胞応答との間で、微妙なバランスを表していることを示しています。

感染に対する抗体反応はかなり遅いため、【炎症】や病変に関連するマイコプラズマによる気道と肺のコロニー形成を必要とするようです。全体像としては、全身性抗体が防御と相関していないことは明らかであるように思われます。防御における粘膜抗体の役割はまだ明確ではありません。母体由来の免疫が報告されていますが、これが抗体または母体リンパ球の転移によって媒介されるかどうかは不明です。文献は、Th1 およびおそらくさらに多くの Th17 が Mhyo 制御に重要であるという見解を支持しています。

2. Mhyo ワクチン

2-1. ワクチンの復習

豚群における Mhyo 感染のコントロールには、さまざまな方法があります。まず、飼養管理とバイオセキュリティの実践、豚舎の状態を最適化する必要があります。これらは、適切な戦略と戦術、オールイン/オールアウト、集団免疫、病気のダイナミクスを不安定にする要因の排除、最適な飼育密度の維持、他の呼吸器疾患の予防、および最適な飼育環境条件

に関連しています。

これらの要因の改善により、Mhyo 感染レベルが低下します。しかし、それらは農場から病原体を完全に排除できる訳ではなく、常に期待される結果につながるとは限りません。さらに、財政的、ロジスティック的および実経営的な制約のために、飼養管理および畜舎の変更を実施することが常に可能であるとは限らない場合があります。

Mhyo ワクチンの接種は、Mhyo 感染被害を制御するための非常に有用なツールであり、世界中で使用されています。

市販のワクチンは、ほとんどが不活化され、アジュバント添加された全菌体制剤で構成されています。ワクチン株は、1963 年に、軽度の流行性肺炎を経験した豚の野外発生から分離されました。in vitro（実験室内）での継代を続けた後、J 菌株はその毒性を失いました (Zielinski and Ross, 1993)。

弱毒生ワクチンは、メキシコ (VaxSafe[®] MHYO by AviMex) と中国 (Attenuated Mhp 168 strain by Nanjing Tianbang Bio-industry Co.) で認可されています。鼻腔内に 1 回噴霧接種する必要があります。

Mhyo ワクチンによる免疫防御の正確なメカニズムはまだ完全には理解されていません。Mhyo に対する自然免疫の観点から、Toll 様受容体 2 (TLR2) と TLR6 の両方が、ブタ肺胞マクロファージにおける Mhyo の認識に重要であることが示されています (Muneta et al, 2003)。

免疫応答に関して、Mhyo 陰性豚に市販の不活化 Mhyo 全菌体ワクチンの筋肉内投与後、が M.hypopneumoniae 特異的 IgG、IgM および低濃度の IgA が気道洗浄液 (BAL 液) 中で検出されたこと

を示しました (Marchioro et al, 2013)。防御における局所粘膜抗体がどこまで重要なのかは依然として不明です。BAL液中の抗体濃度は、一部の研究では防御と相関していなかったが (Djordjevic et al, 1997)、後の研究では反対の結果が得られました (Sarradell et al, 2003)。

市販のワクチンも血清中に Mhyo 特異的抗体を誘導します。ワクチン接種後に抗体産生する動物の割合は 30 ~ 100% の範囲であり (Sibila et al, 2004)、血清学的反応はワクチン間で異なります (Thacker et al, 1998)。ワクチン接種後のこれらのさまざまな血清学的反応は、アジュバント、投与経路、抗原用量、バクテリンにおける抗原発現のレベル、ワクチン接種戦略 (単回または二重ワクチン接種) の違い、個々の動物に起因する可能性があります (Fisch et al, 2016; Matthijs et al, 2019)。血清抗体は通常、2 回接種後 2 ~ 4 週間で検出され、数週間から数カ月間検出され続けます。免疫系を高める次の感染症がない場合、1 回目のワクチン接種時の血清学的反応は一般に 2 回目のワクチン接種後よりも低くなります。免疫システムを強化する自然感染がない場合、抗体価はワクチン接種後 1 ~ 3 カ月で検出限界を下回ります。抗体濃度と Mhyo 攻撃に対する防御との間に、直接的な相関関係を示すことができなかつたため、血清抗体は防御免疫の評価には、適していないことが一般に認められています (Djordjevic et al, 1997; Thacker et al, 1998)。つまり、抗体 = 防御レベルとは必ずしも言えないということです。ここに液性免疫 (抗体) から、Mhyo ワクチンの有効性を数値化しにくいという弱点があります。

一方、ワクチン接種またはチャレンジ時の細胞性免疫応答は、防御のために重

要であると考えられています。Mhyo ワクチン接種によって誘導される細胞性免疫応答は、invitro (実験室内) で Mhyo 抗原による刺激後のリンパ球の増殖応答を測定することによって確認されています (Huang et al, 2014)。Th 1 (ヘルパー 1 型 T 細胞) および IFN- γ を分泌するナチュラルキラー細胞が、マクロファージの活性化を通じて Mhyo 誘発性肺炎に対する防御免疫応答を媒介するのに重要である可能性があることを示唆しました。

TNF- α などの【炎症】誘発性サイトカインの濃度の増加は、病変の程度に関連し PRRS 誘発増強の一つの可能なメカニズムであると考えられています (Meyns et al, 2007)。Mhyo ワクチン接種は、Mhyo による PRRS 誘発性肺炎の増強を減少させました (Thacker et al, 2000b)。

以上、これまでの研究より、細胞性免疫がマイコプラズマ肺炎の発症を抑える可能性があることを示唆しています (Tajima et al, 1984)。したがって、免疫応答を厳密に制御することが重要です。一方、Mhyo に感染すると、ワクチン接種された動物の肺組織におけるマクロファージの浸潤が少ないことを報告しました (Vranckx et al, 2012)。これは、ワクチン接種が感染後の免疫応答を調節することを示しています。

最近、細胞外病原体による 3 型免疫応答が粘膜表面を防御し、上皮細胞の再生、粘液および抗菌タンパク質の産生、および好中球動員の放出を促進するために重要であることが示されました (Abbas et al, 2016)。

ワクチネーション効果

子豚ワクチン接種の主な利点は、感染

表1 ワクチン使用とと場における肺病変%
フランス、2年間の野外試験、1,196群 110,000頭のデータ

	1年以上ワクチン使用	1年以下	ワクチン未使用	p-value
N	899	44	253	
肺炎(-)平均	28.2	18.6	27.2	0.004
肺炎平均スコア	3.50	4.87	4.13	<0.001
病変肺のスコア	4.6	5.8	5.2	<0.001
>5/24 スコア	27.5	40.1	33.1	<0.001
>10/24 スコア	10.2	17.2	14.6	<0.001

Levene,et al,2005

表1 ワクチン使用と屠場における肺病変%

による生産パフォーマンス低下の減少に関連しています：毎日の体重増加（2-8%）、飼料要求率（2.5%）、そして時には死亡率の改善。さらに、屠体重に達するまでの時間の短縮、均一なまとまった出荷体重により屠畜重量の変動の減少、発咳を中心とした臨床徴候の減少、マイコプラズマ様肺病変の有病率と重症度の低下、治療費の低下等々が挙げられます。Mhyo 感染症は胸膜炎病変を引き起こしませんが、早期に発生した感染症は、と畜時に記録された胸膜炎の素因となることが示されています（Holmgren et al, 1999）。現在使用されているワクチンは、気道内の Mhyo 菌数を減らし（Meyns et al, 2006; Vranckx et al, 2012）、豚群の感染レベルを下げます（Sibila et al, 2007）。

ただし、臨床症状や Mycoplasma のような肺病変に対する防御は必ずしも 100%ではなく、ワクチン接種によってコロニー形成が妨げられることはありません。したがって、現在のワクチンだけの「唯一の対抗手段」としてワクチン接種しても、感染豚群から Mhyo を排除することはできないと結論付けられま

す。

北米養豚生産者は、長年ワクチン接種を行ってきた後、Mhyo 感染が豚群において依然として重要問題であるかどうか、そしてワクチン接種を継続する必要があるかどうか疑問を持つようになりました。

上述の試験結果より、Mhyo ワクチン投与により、肺病変スコアの減少は認められるものの、肺炎フリー（陰性）の数値では有意差が認められませんでした。

子豚ワクチネーション

原則として、動物が感染する前にワクチン接種を行う必要があります。

Mhyo 感染は、生後数週間ですでに発生している可能性があるため、子豚のワクチン接種が最も一般的に使用されています。その有効性は、実験的および野外条件下での多数の研究によって実証されています。

現在、1回接種ワクチン接種がより頻繁に使用されています。これは主に、必要な労力が少なく、農場での日常的な管理業務により簡単に実施できるためです。授乳中の子豚へのワクチン接種には、豚

が Mhyo に感染する前に免疫を誘導できること、および免疫応答を妨げる可能性のある他の病原体による感染が少ないという利点があります。しかし、養豚はすでに Mhyo に感染している可能性があります。

抗体陽転の少なくとも 2 週間前の子豚へのワクチン接種は、Mhyo 感染の影響を減らすことに成功しています。

未経産へのワクチネーション

未経産導入母豚の馴致、または隔離豚舎（検疫ユニット）中の未経産豚のワクチン接種は、ヨーロッパおよび北アメリカで使用される最も一般的な方法です。

Mhyo 感染後、最長 240 日もの長期間にわたり排菌することで、感染源になるリスクから、未経産豚および産歴の浅い母豚へのワクチン接種が励行されます。母子感染（垂直感染）が Mhyo の主要な原因だからです。

母豚ワクチネーション

妊娠母豚へのワクチン接種はあまり一般的ではありません。母豚の血清抗体が妊娠の最後の月の間に減少し始めます。分娩の少なくとも 4 週間前に雌ブタにワクチン接種することを勧めました。子豚の母体由来の免疫は、Mhyo 感染に対する部分的な防御を提供し、実験感染時の臨床徴候およびマイコプラズマ様肺病変の重症度を軽減しました。新生子豚の抗体価は、母豚の免疫状態と子豚が摂取した初乳の量に依存しました（Wallgren et al, 1998）。

ワクチン接種された母豚からの子豚でも、感染している可能性があるため、保育期および仕上げ期に Mhyo をコントロールするための追加の対策が必要になる場合があります。

投与経路

筋肉内注射は、Mhyo ワクチン接種の最も頻繁に使用される投与経路です。一部のワクチンでは皮内ワクチン接種も可能です。この投与経路は、効率的な T 細胞および B 細胞のプライミングに不可欠な表皮ランゲルハンス細胞および真皮樹状細胞を直接標的とします。この意味で、皮内ワクチン接種は、筋注と比較してこれらの特殊な抗原提示細胞の多くが皮膚に存在するため、より有効となる可能性があります（Fu et al, 1997）。さらに、ワクチンは空気圧を介して皮内投与されるため、針は使用されません。これにより、医原性感染症のリスクが軽減される可能性があります。臨床徴候および肺病変のような肉眼で見えるマイコプラズマの減少に関して、筋注ワクチン接種と比較して、より少ない注射部位反応および皮内のより良い有効性を観察しました。



図 2 MSDAH 断の無針注射器

出典：[IDAL]：MSDAH 断の無針注射器で、0.2mL を皮内接種できる Porcilis M Hyo ID Once のリーフレットです。<https://fs-1.5mpublishing.com/msd/ThePigSite/MSD%20M%20HYO%20Once%20Final%20Version%20ID%20Once%20Brochure.pdf>

メキシコで使用されている弱毒化ワクチンは、鼻腔内に適用される Mhyo の温度感受性株です。中国の弱毒化 Mhp168 株の噴霧投与は、筋肉内投与されたバク

テリンよりも高い免疫を誘導することが報告されました (Feng et al, 2010)。

噴霧ワクチンは下気道に効果的に送達され、免疫後 14 日目に鼻腔スワブサンプルで *M.hypopneumoniae* 特異的 slgA 分泌が検出されました。

効果に影響を与える因子

ワクチン接種の結果は、条件により変動する可能性があります。これは、基本原則の違反が原因である可能性があります。悪い予防接種の実践、例えば不適切な保管条件とワクチンの投与、ワクチン接種時の衛生状態の悪さ、および使用上の注意に記載されているガイドラインに従わないこと。

ただし、ワクチン接種時のストレス、ワクチン接種時の他の病原体による感染、PRDC に関与する重要な重複感染、Mhyo 株の多様性、母体免疫などの他の要因も、ワクチン接種の有効性に影響を与える可能性があります。

ストレス因子

子豚のワクチン接種は、子豚が取り扱われる時 (断耳、去勢、離乳、再グループ化) と同時に実施される例が多いです (図 3 参照)。ワクチン接種は、多くの余分な労力を必要とせず、日常の農場管理慣行に簡単に含めることができます。しかし、そのような慣行は動物にストレスを引き起こし、適切な免疫応答を妨げる可能性があります。

ワクチン時の他の病原体の感染

実験条件下で、Mhyo ワクチン接種時の PRRSV 感染または生 PRRS ワクチンの投与は、Mhyo ワクチンの有効性 (肺病変) を有意に低下させました (Thacker et al., 2000)。ただし、この干渉は



図 3 Pulse Needle Free System
[Pulse NeedleFree System]: 断尾に引き続き、2種の無針注射器を備えたカートを通路に置き、流れ作業がスムーズにできる販促動画です。
https://www.youtube.com/watch?v=cpT8_vc48qk&t=13s

PRRV ワクチン接種のタイミングに依存する可能性があります (Boettcher et al., 2002)。同様に、単回投与ワクチンの場合、1 週齢での Mhyo ワクチン接種と、それに続く 2 週間後の PRRS 生ワクチン接種は、バクテリアの有効性に悪影響を及ぼしませんでした (Park et al., 2014)。

興味深いことに、これらの研究では、併用ワクチン接種は、それぞれのワクチンの有効性に累積的なプラスの効果をもたらしました (Bourry et al., 2015)。しかし、野外条件下では、Mhyo と PRRS ワクチン接種の併用効果は、肺病変スコアの改善でのみ明らかでした (Stricker et al., 2013)。

野外流行株との違い

感染株とワクチン株の抗原性の違いは、ワクチン接種のさまざまな結果に関与していると疑われています。ただし、十分な又また明確な科学的証拠はありません。Mhyo の低毒性株による感染と比較して、高毒性株による感染免疫後では、臨床徴候および肺病変のより顕著な減少をもたらすことを示しました。

実験的ワクチン

市販のワクチンは多くの農場で広く使用されており、費用対効果が高いですが、臨床症状や肺病変に対する部分的な症状の軽減のみが誘導され、感染の予防はありません。したがって、Mhyo 感染に対するより良い防御を提供する可能性のある新しいワクチンの開発に関する研究が進行中です。

動物衛生研究所の下地善弘先生は、豚丹毒菌 YS-1 株の菌体表面に Mhyo P97 アドヘジン抗原の一部を発現する YS-19 株を作製し、この株の豚丹毒および豚マイコプラズマ肺炎の両疾病に対するワクチン効果を確認しております。

出典：<https://www.naro.go.jp/project/results/laboratory/niah/2001/niah01-09.html>

3. まとめ

遅い免疫応答において、ワクチンは期待するほどの十分な効果があるのか？

この点が現在北米を中心として、メガファームと言われる超大手農場が、目に見えない被害を無くすため、最終的に Mhyo の清浄化という動きがでています。

豚のストレスを無くす無針注射器の活用や IgA をより誘導できる粘膜型ワクチンを期待しますが、免疫で感染防御が

できないのであれば、Mhyo と一生付き合うしか選択肢はないのでしょうか？

本来 Mhyo 不活化ワクチン「2 回打ち」から「1 回打ち」（金額ベースで 85%）へと、“農場現場の簡便さ”と“動物愛護”を背景に大きく変化しました。しかし、鶏では相変わらず、生 + 不活化ワクチンですし、ヒトでは免疫持続約 1 年で、感染防御できず、再感染できるさまざまな株に対して、十分な効果を示せないことから、ヒト用ワクチンは開発できていない現状です。

Mhyo の問題が“Open Gate “という線毛運動の停止で 2 次感染病原体を誘引し、炎症を悪化させ肺炎を重篤化する点だと考えた場合、Mhyo の清浄化を真剣に考えるべき時だと強く感じております。

皆様のご参考になれば幸いです。

HACCP	FSSC22000	食品・衛生規格を学ぶ全ての方に!
GFSI	ISO22000	

対訳 **CODEX** **食品衛生基本テキスト** 第4版

最新刊好評発売中!!
原簿 FOOD HYGIENE BASIC TEXTS CODEX 食品規格委員会・対訳:JF/HACCP編集部

CODEX 食品規格委員会 (FAO と WHO が組織化した国連の下部組織の一つ) が公表している「食品衛生基本テキスト (Food Hygiene Basic Texts)」の最新版である第 4 版を完全対訳! 食品安全マネジメントシステム (FSMS) の PRP (前提条件プログラム・HACCP) は、すべて本テキストを根拠としています。PRP・HACCP の構築・導入・維持管理および検証・審査 (監査) に不可欠な文献です。

対訳
CODEX
食品衛生基本テキスト
原簿 FOOD HYGIENE BASIC TEXTS
第4版

コーデックス国際規格委員会
CODEX INTERNATIONAL
対訳: JF/HACCP編集部

お申し込みは発行元 (雫鶏卵肉情報センター) まで

本 社: 名古屋市瑞穂区下坂町1-24 TEL052-883-3570 FAX052-883-3572
東京支社: 東京都新宿区山吹町332 OFFICE87 TEL03-3267-4595 FAX03-3268-1106
URL <http://www.keiran-niku.co.jp> E-mail info@keiran-niku.co.jp