

第3章 BSEステータス評価、とくに地理的BSEリスク評価(GBR) にかかわる重要文献

1 選択された文献について

本章では、ここまでで検討した総合的 BSE ステータス評価手法の根拠となるような個別の文献をとりあげ、解説を行う。以下、次頁のリストに掲げた個別文献の選定理由およびその位置づけについて述べる。

EU による BSE 地理的リスク評価 (GBR) 以外の総合的ステータス評価においても、多くの場合 EU の科学運営委員会 (SSC) が公表している各種見解を評価のよりどころとしている。そこで、個別文献の選定にあたっては、GBR における 8 つのリスク要因に対応づけられるような論文を選ぶこととし、なおかつできるだけ最新の知見を反映させることに留意した。

ただし、GBR における 8 つのリスク要因のうち、リスク要因 2 (生体牛および肉骨粉の輸入) については、これらが BSE における危害要因であることは国際的にも広く受け入れられているため、その根拠となる論文をとりあげることが差し控えた。その代わりに、多くの総合的 BSE ステータス評価において BSE 拡大の源と考えられている、イギリスにおけるコホートごとの BSE 浸潤状況とそれとともなうイギリスからの輸出リスクを推定している論文 (文献 5) をとりあげて解説した。

本章でとりあげられている個別の文献のなかで、総合的ステータス評価にとり入れられている部分は、必ずしもその個別の文献において主要な結論の部分ではない場合がある。しかしながら、以下でとりあげる文献は、EFSA が GBR 手法を検討するさいにも重要視されたものである (EFSA パート・グーセンス氏による)。

○ 文献解説の記載方法について

次頁のリストに続いて、各文献の解説を述べた。記載の順は、リストに従って；文献の表題 (和訳文と原文)、掲載資料、著者名および著者所属を括弧内に示す。つづいて、「1 EU の GBR による分類」は、当該文献が EU の GBR のリスク要因のいずれに関連付けられる資料であることを示した。

以下、文献の形式に対応して、その文献に書かれた「目的」「方法」「考察」「結論」などを概説し、本調査委員会のコメントを記した。最後に、当該文献に引用されている文献をあげた。なお、文中で説明している図表、引用文献等は資料編に掲げた原著を参照されたい。

BSEステータス評価にかかわる個別の文献

EU・GBRとの 関係	文献番号	題 名	掲載資料名
リスク要因1 internal challenge 感染から発症までの潜 伏期間	文献 1	The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of transmission dynamics.	Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1997 352(1355):803-38.
牛の年齢別 感染リスク	文献 2	Estimation of the age-dependent risk of infection to BSE of dairy cattle in Great Britain.	Pre.Vet.Med. 2004 66, 35-47
垂直感染のリスク の有無	文献 3	The safety of bovine embryos: Ammendment to the SSC opinion of 18-19 March 1999 on the possible vertical transmission of Bovine spongiform encephalopathy (BSE)	欧州連合 科学運営委員会報告書
	文献 4	The possible vertical transmission of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) - Report of the working group submitted to the Scientific Steering Committee at its meeting of 18-19 march 1999	欧州連合 科学運営委員会 ワーキンググループ 報告書
リスク要因2 external challenge (生体牛および肉骨粉 の輸入) 英国牛誕生コホート 毎の累積発症確率	文献 5	Risk of BSE from the import of cattle from the United Kingdom into countries of the European Union.	Vet. Rec. 1997 141(8), pp. 187-190
リスク要因3 及び4 stability, internal challenge (給餌, MBM禁止) 交差汚染	文献 6	Opinion of the BIOHAZ Panel on the "Quantitative risk assessment of the animal BSE risk posed by meat and bone meal with respect to the residual BSE risk."	The EFSA Journal 2005 257, 1-30
	文献 7	Poultry, pig and the risk of BSE following the feed ban in France--a spatial analysis.	Vet Research 2005 36(4), 615-28
	文献 8	Area-level risks for BSE in British cattle before and after the July 1988 meat and bone meal feed ban	Prev Vet Med. 2005 69(1-2),129-44
tallow のリスク	文献 9	Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards of the European Food Safty Authority on the "Assessment of the human and animal BSE risk posed by tallow with respect to residual BSE risk"	The EFSA Journal 2005 221, 1-47

リスク要因5 stability, internal challenge (SRM禁止) SRMの特定/ 感染因子の体内分 布	文献 10	Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on the assessment of the age limit in cattle for the removal of certain Specified Risk Materials.	The EFSA Journal 2005 220, 1-7
	文献 11	Update of the Opinion on TSE infectivity distribution in ruminant tissues Initially adopted by the SSC at its meeting of 10-11 Jan 2002 and Amended at its meeting of 7-8 Nov 2002	欧州連合 科学運営委員会報告書
	文献 12	Highly bovine spongiform encephalopathy-sensitive transgenic mice confirm the essential restriction of infectivity to the nervous system in clinically diseased cattle.	Journal of Infectious Disease 2005, 192:934-942
リスク要因6 stability, internal challenge (サーベイランス)	文献 13	SURVEILLANCE FOR BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY	○ I E 陸棲動物 衛生規約 Terrestrial Animal Health Code - 2005 APPENDIX 3.8.4.
リスク要因7 stability, internal challenge (レンダリング条件) レンダリングによる 不活化	文献 14	Rendering practices and inactivation of transmissible spongiform encephalopathy agents.	Rev.sci.tech.Off.int.Epiz. 2003, 22(1), 297-310
	文献 15	Effect of rendering procedures on the scrapie agent.	Vet. Rec. 1997 141 (25), 643-649
リスク要因8 stability, internal challenge (BSE関連牛の淘汰)	文献 16	Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on a request from the Commission on BSE-related Culling in Cattle.	欧州食品安全機関 (EFSA) 生物学的ハザード専門委 員会の B S E 関連牛の淘 汰に関する見解
	文献 17	Opinion of the Scientific Steering Committee on BSE-related Culling in Cattle	欧州連合 科学運営委員会報告書

2 BSEステータス評価に関わる文献の解説及びコメント

文献 1

グレートブリテン島の牛群における BSE の疫学 2 :
モデルの構成と伝播動態の分析

The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of transmission dynamics.

Philos Trans R Soc Lond Biol Sci. B, 1997, 352, 803-38.

Ferguson NM, Donnelly CA, Woolhouse ME, Anderson RM.

(Wellcome Trust Centre for the Epidemiology of Infectious Disease, UK)

1 EU の GBR による分類

リスク要因 1、internal challenge (潜伏期間)

2 目 的

牛肉および牛肉由来製品の過去の消費にともなうヒトのリスクを予測し、そのリスクの顕在化をコントロールするためにも、BSE の生物学的・疫学的動態を理解することは重要である。本稿では、症例データから感染履歴を逆算する back-calculation モデルを BSE に適用し、さらにできる限りそのモデルを一般化する。本稿で提示されるモデルには、多様な伝達経路（飼料、垂直感染、飼料によらない水平感染）に加えて、感受性の差異や症例の過少報告などの要因がとり入れられている。

また、徹底的な感度分析を通して、モデルの仮定やパラメータの値を広い範囲で変えた場合にも確かな結果を提示することを目指している。

3 方 法

back-calculation モデルのねらいは、実際の発症データから感染履歴や潜伏期間などを特定化することにある。

いま、あるコホート t_0 に属する牛が、 a 歳で BSE に感染し、その後 A 歳で発症するものとする。このとき、コホート t_0 の牛が u 歳まで生存する確率を与える生存関数を $S(t_0, u)$ とし、コホート t_0 の牛が a 歳で感染し u 歳で発症する確率が $\rho(t_0, a, u)$ で与えられるものとする。コホート t_0 の牛が A 歳までに発症する確率 $p(t_0, A)$ は、

$$p(t_0, A) = \int_A^0 S(t_0, u) \int_u^0 \rho(t_0, a, u) da du$$

とあらわされる。ここで、コホート t_0 のサイズを N 、実際に A 歳で BSE を発症したコホート t_0 の牛の数を X とすると、

$$X = N \times (p(t_0, A) - p(t_0, A-1))$$

とあらわされることになる。

一方、コホート t_0 の牛が a 歳で感染し u 歳で発症する確率 $\rho(t_0, a, u)$ は、感染確率と潜伏期間分布の積の形で与えられる。本稿では、このうち感染確率が時間にのみ依存する部分と年齢にのみ依存する部分に分解できることを仮定し、さらにその確率モデルを BSE の伝達経路ごとに加算分離型で特定化している。また、本稿では以上に加えて、牛群を感受性ごとにクラス分け (s_i) し、さらに症例が実際に当局に報告される確率を $\Lambda(t_0+u)$ と特定化して、結果的にコホート t_0 の牛が A 歳までに発症したと報告される確率を

$$p_{RC}(t_0, A) = \int_A^0 \Lambda(t_0+u) S(t_0, u) \sum_i \left(s_i \int_u^0 \rho_i(t_0, a, u) da \right) du$$

と特定化している。

症例データは多項分布にしたがう確率変数の実現値であると解釈できる。そこで、データから対数尤度を計算し、これを最大化するように各パラメータを推定する。推定に際しては、①時間にのみ依存した BSE 感染リスク（ここでは飼料経由のみ）、②潜伏期間分布（伝達ルートごと）、③年齢にのみ依存した BSE 感染リスク（伝達ルートごと）、④各伝達ルートの比率、⑤生存関数、⑥出生率、⑦感受性クラスの定義とそれらの相対的感受性、⑧症例が報告される確率のそれぞれが、あらかじめ独立したデータから推定されるか、あるいは何らかのパラメータ構造をもつ関数で特定化されている必要がある。関数の特定化については、多くの関数形が適用・比較される。独立したデモグラフィック情報より、出生率と生存関数が推定できる (Donnelly et al. (1997a))。母子コホートの研究 (Wilesmith et al. (1997)、Donnelly et al. (1997b)、Gore et al. (1997)、Curnow et al. (1997)) によれば、BSE に感染した母牛に由来する子牛はそうでない子牛より BSE 症例数が多い。これは垂直感染あるいは感受性クラスの違い、またはその両方を示しているかもしれない。また、これらの母子コホート研究と経口摂取研究 (Anderson et al. (1996)) は、潜伏期間分布についてのなんらかの情報を提供する。

飼料を通したリスクについては、1991 年半ばから 1993 年半ばまでのトレンドを単純な線形回帰を用いて外挿し、1996 年半ば以降はリスクゼロを仮定した。これは MBM 禁止の時期を反映している。

パラメータ推定値および予測の信頼区間については、次元が大きく計算が煩雑であるため、もっともフィットのよかった値を中心に 1 変数ごとの信頼区間を計算した。変数間の

相関が強い場合にはここで計算した信頼区間の幅は下限を示すに過ぎないが、強い相関が疑われる場合にはそのことを注記するものとする。本稿で行われる多くの感度分析は、この変数間の相関を検出するために行われている。

推定には、出生コホートと症例を示した年齢とで層別された BSE 症例レポートと、イギリスの牛のデモグラフィックデータが用いられた。このデータについては本稿と対になる論文 (Donnelly et al. (1997a)) において詳細な検討が加えられている。症例データの多くは年齢は得られるけれども、正確な出生日までは明らかでない。したがって年齢から出生コホートに振り分ける際に、リサンプリングによってこのバイアスを除去した場合とバイアス除去を行わない場合の 2 つのパターンで推計を行った。

感度分析については、以下の要素を変化させてモデルの結果の変化を見た。すなわち、①潜伏期間および年齢に依存する感受性の分布をあらわす関数形、②データのリサンプリングの有無、③潜伏期間分布の平均、④垂直感染の程度とそれが起こりうる期間、⑤飼料以外の水平感染の程度とそれが起こりうる期間、⑥感受性、⑦発生初期における過少報告の程度、⑧経時的な飼料を通したリスクプロファイルの形状、⑨出生率、出生の季節性、生存率などのデモグラフィックファクターをそれぞれ変化させた。ただし、すべての変化の組み合わせが試みられたわけではない。

感度分析のベースラインとして、垂直感染および飼料以外の水平感染がなく、感受性クラスがひとつで、飼料を通したリスクプロファイルはノンパラメトリックな分布を仮定し、過少報告については 1988 年 7 月までのフィットデータを利用した場合を用いた。また、潜伏期間分布については、すべての伝達ルートについて同じであると仮定した。

4 結 論

本稿では徹底的な感度分析により多くの知見が得られているが、ここではそのうち主要なもののみ解説する。

主要な分布のパラメータの変化に対して、モデルの基本的な結果（フードチェーンに入る感染牛の推計、将来の BSE 症例数の予測）はおおむね頑健であった。また、その他の要素（垂直感染の程度など）の変化に対しては、おおむね予測通りの結果の変化が見られた。

潜伏期間分布については 3 つの関数形を、年齢に依存した感受性の分布については 8 つの関数形をそれぞれ適用した（資料 Table 1, 2）。リサンプリングデータのほうが全般的にフィットは良好であったが、フィットの良さの順位や感度分析の質的結果に関しては、2 種類のデータセットで結果に違いはなかった。まったく症例データにフィットしなかった 3 つのケースを除いて、潜伏期間分布については、3 つの想定した関数形のうち次のものがつねにもっとも良いフィットを示した。

$$(\alpha_2 e^{-w^{\alpha_1}} / \alpha_3)^{\alpha_2^2 / \alpha_3} \exp[-\alpha_2 e^{-w^{\alpha_1}} / \alpha_3]$$

年齢に依存したリスクのパターンについては、8 つの想定した関数形のうち次のもの（暴露を生涯一定と仮定した場合と、生後 2 年間の暴露をその他の期間の 2 倍と仮定した場合

の2種類)がつねにもっとも良いフィットを示した。

$$CDF = (1 - \exp[-(\gamma_{1a})^{\gamma_2}]) (1 - \exp[-(\gamma_{3a})^{\gamma_2 + \gamma_4}])$$

これに次いでフィットが良かったのは、感受性をガンマ分布で近似したものであった。これらの関数形の間で特徴的な相違は、感受性のピークがどこにあるかである。もっともフィットの良かった関数形では生後1年の所に感受性のピークがあるのに対して、ガンマ分布では出生時がもっとも感受性が高い。

フィットの悪かった3つを除くすべてのモデルにおいて、潜伏期間の平均は4.7–5.3年の範囲にあり、感染牛の総数は900,000頭–1,130,000頭の範囲にあった。1997年から2001年までの発症数の予測については、モデル間で相違が大きかった。もっともフィットの良かったケースについて、1997年から2001年までの発症数の予測の平均は、9,450頭であった。

垂直感染については、母牛が発症する何ヵ月前までの出生の場合に子牛の感染リスクがあるかについて3つのパターン(0.25年、0.5年、0.75年)を設けて垂直感染ルートの比率を推計した。95%信頼区間はゼロから0.16までの間にあり、この結果は、母子コホート研究(Donnelly et al. (1997b))による結果に非常に近いものであった。

飼料を除いた水平感染については、BSEのリプロダクションレートは1よりはるかに小さい0.15程度であり、この要因によってBSE汚染が広がることはないと考えられる。

時間に依存した飼料リスクのプロファイルについては、いくつかのスプライン曲線で近似した結果、いずれの場合にもピーク前後で急激にリスクが上昇・下降するという結果が得られた。また、1–3月は他の月よりもリスクが小さく、これは給餌パターンが反映されているものと思われる。

5 考 察

BSE流行の初期には、感染数は指数的に増加し、そのほとんどは若齢で感染していた。しかしながら、1988年半ばに導入された肉骨粉の禁止にともない、感染数は急激に減少している。その後の感染については、垂直感染と飼料以外の水平感染の有無によって、感染の動態は大きく異なってくる(資料編Ⅲの文献1、Figure17)。ヒトへの感染リスクについてみると、1989年11月のSRM除去導入以前であっても、確かに多くの感染牛はと殺されてフードチェーンに入っているが、そのほとんどが潜伏期間の初期であったことが示された(資料編Ⅲの文献1、Figure18)。

著者らが過去に行ったBSE発症数の予測(Anderson et al. (1996))は過度に楽天的であるとの批判(その多くは科学的ではなかった)を受けたが、本稿によればそこでの結果は完全に正当化され、またモデルのパラメータの変化に対してその結果は十分であった。

6 調査委員会のコメント

本稿では、きわめて一般的な（すなわち、多くの要因を考慮した）back-calculation モデルを用いて、症例データと整合的となるようなさまざまな仮定やパラメータの値が識別されている。このなかで、とくに数量的な BSE リスクステータスアセスメントでよく利用されるのが、BSE 潜伏期間分布関数のフィット結果である。

本稿で検討されているリスク要因はきわめて多様であるが、その後の研究で BSE のリスク要因としては重要性が低いとされるようになったものも含まれている（垂直感染など）。BSE に関連する近年の back-calculation モデルは、すべて本稿のモデルの一部分に特化したスペシャルバージョンであると考えることができるが、それは上記の事情が反映されているものと考えられる。

通常引用される部分（潜伏期間分布関数の形状およびパラメータ）以外にも、例えばヒトの感染リスクに関してとさつ時の潜伏期間の推定値から考察を加えるなど、興味深い結果の多い論文であり、アセスメント内容の全貌を見通す上でも重要性の高い論文であると思われる。

7 関連資料

- 1) Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM, Woolhouse MEJ, Watt CJ, Udy HJ, MaWhinney S, Dunstan SP, Southwood TRE, Wilesmith JW, Ryan JBM, Hoinville LJ, Hillerton JE, Austin AR, Wells GAH. Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature*, 1996, 382, 779-788.
- 2) Curnow RN, Hodge A, Wilesmith JW. Analysis of the BSE maternal cohort study: the discordant case-control pairs. *Appl Statist*, 1997, 46, 345-349.
- 3) Donnelly CA, Ferguson NM, Ghani AC, Woolhouse MEJ, Watt CJ, Anderson RM. The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. I. Epidemiological processes, demography of cattle and approaches to control by culling. *Phil Trans R Soc Lond B*, 1997a, 352, 781-801.
- 4) Donnelly CA, Ghani AC, Ferguson NM, Wilesmith JW, Anderson RM. Analysis of the BSE maternal cohort study: evidence for direct maternal transmission. *Appl Statist*, 1997b, 46, 321-344.
- 5) Gore SM, Gilks WR, Wilesmith JW. Analysis of the BSE maternal cohort study: exploratory analysis. *Appl statist*, 1997, 46, 305-320.
- 6) Wilesmith JW, Wells GAH, Ryan JBM, Gavier-Widen D, Simmons MM. A cohort study to examine maternally associated risk factors for bovine spongiform encephalopathy. *Vet Rec*, 1997, 141, 239-243.

グレートブリテン島の乳牛における月齢ごとの BSE 感染リスクの推定

Estimation of the age-dependent risk of infection to BSE of dairy cattle in Great Britain.

Preventive Veterinary Medicine. 2004, 60, 35-47.

Arnold ME, Wilesmith JW.

(Centre for Epidemiology and Risk Analysis, UK)

1 EU の GBR による分類

リスク要因 1、internal challenge (牛の月齢と感染リスク)

2 目 的

生後 24 ヶ月のあいだがもっとも BSE 感染のリスクの高い時期であることは知られているが、そのなかでどの月齢が感受性のピークであるかについては、必ずしも統一された見解がないのが現状である。そこで、グレートブリテン島の乳牛における疫学データをもとに、back-calculation 法を用いて月齢ごとの BSE 感染リスクを推定する。その際、秋に生まれる子牛と春に生まれる子牛では給餌パターンが異なることを考慮し、それぞれ別々に月齢ごとの感染リスクプロファイルを推定する。

3 方 法

本稿でいうところの「月齢ごとの BSE 感染リスク」とは、月齢ごとの BSE 病原体への暴露と感受性の組み合わせのことである。

本稿は、給餌状況に関する疫学調査から乳牛の週齢ごとの MBM 給与量を明らかにし、それと誕生コホートごとの症例データを組み合わせて back-calculation 法によって BSE 潜伏期間関数、年次リスクプロファイル、月齢ごとのリスクプロファイルをそれぞれ定式化し、それらのパラメータを最尤法によって推定している。

BSE 潜伏期間関数の定式化は、Medley and Short (1996) によって提示され Ferguson et al (1997) によって導出された関数形を利用した。これは、病原体の初期摂取量の分布とその後の異常プリオン蛋白の指数増幅とを組み合わせたものとなっており、ここでは初期摂取量の分布にガンマ分布が用いられている。

Back-calculation 法では、実際の BSE 発症データ（コホート、月齢）から、BSE 感染の動態（感染時の月齢分布、潜伏期間分布）を逆算するものである。ここでは、感染時の月齢分布関数は、時間（西暦）に依存する BSE 感染リスクと月齢に依存する BSE 感染リスクの 2 つの部分に分解できるものと仮定される。本稿では、飼料経路以外の BSE 感染経路（垂直感染など）は考慮されていない。時間（西暦）に依存するリスク分布と月齢に依存するリスク分布は、それぞれ 6 ヶ月刻みの階段関数で特定化されている。

最尤推定においては、1984 年～1996 年の生年コホートデータを利用したが、1987 年ま

では症例を疑う症状の報告義務がなかったため、計算には 1987 年以降のデータのみを利用した（1987 年以降の生年コホートについて、報告されない症例の存在は考慮しない）。対数尤度の最大化については、初期値を次の幅で設定し数値計算を行った。もっとも若い月齢グループでの BSE 感染リスク：10%～100%（その他の月齢グループについては、次のシナリオをそれぞれ想定した：①月齢が進むにつれ感染リスク低下、②ある月齢グループに感染リスクのピークがある場合、③月齢に関わらず感染リスク一定）。時間に依存する BSE 感染リスク：①一定、②夏期にリスクが高い、③冬期にリスクが高い。平均潜伏期間：0.25 年刻みで 4～6 年。これらの初期値の範囲を決めるにあたっては、想定される解の範囲が反映されている。

推定されたパラメータの 95%信頼区間の導出には、ノンパラメトリックブートストラップ法（Efron (1982)）を利用した。ブートストラップサンプリング回数は 100 である。

4 結 論

生後 12 ヶ月間の給餌状況に関する疫学調査（ケースコントロールスタディ、 $n = 351$ ）の結果（資料 Fig. 2）、すべての搾乳牛が潜在的には生後 10 週間の間に肉骨粉を含む飼料に暴露されていることが示された。およそ 6 ヶ月齢以降になると、肉骨粉への暴露の可能性は飛躍的に小さくなる。

また、1987 年の春と秋にそれぞれ生まれた 100 頭ずつの BSE 発症牛のうち、給餌暦の明らかなもの（それぞれ 84 頭（春）、75 頭（秋））についての分析（資料 Table 1）より、生後 6 ヶ月とはともに（肉骨粉を潜在的に含む）濃厚配合飼料が与えられているが、それ以降は月齢に関係なく冬期に配合飼料が与えられていることが明らかになった。

この疫学調査の結果を受けて、back-calculation 法による推定では、時間に依存するリスクについて、春に生まれたコホートは秋に生まれたコホートの 75%のリスクに直面するものとして計算した。

月齢に依存する BSE 感染リスク（資料 Fig. 3(A)）については、生後最初の 6 ヶ月がもっとも高く、その後は生まれた季節ごとの給餌パターンを反映しながら減少した。25 ヶ月齢以上の牛では、生まれた季節に関わらずリスクは生後 6 ヶ月と比べて 50 分の 1 であった。

BSE 潜伏期間分布（資料 Fig. 3(B)）のピークは約 5 年であり、平均は約 5.5 年であった。これは、Ferguson et al. (1997) において推定されたもの（平均 5 年）よりもやや長い。彼らの研究では、感染リスクのピークは生後 6 ヶ月ではなく 12 ヶ月となっており、そのことが結果の違いに影響しているものと思われる。

時間（西暦）に依存する BSE 感染リスク（資料 Fig. 3(C)）は、反芻動物へのフィードバンが実施される 1988 年中頃まで指数的に増加し、その後 1996 年までにはリスクはきわめて小さくなっている。

春に生まれたコホートの相対リスクを 75%から変化させた場合の結果は、資料 Fig. 4 にまとめられている。推定されたパラメータの信頼区間のうち、月齢に依存する感染リスク

のパターンについての信頼区間は、資料 Fig. 5(A)に示されている。

5 考 察

BSE 感染リスクは子牛で高く、成長した牛では低いという結果は、これまでの研究結果とも合致するものである。しかし、そのパターンは Ferguson et al (1997) とは異なり、Wilesmith et al. (1992a, b) 同様生後 6 ヶ月がもっとも高リスクという結果になった。これらの結果の違いは、統計的には識別不可能である可能性がある。すなわち、解が一意でないことを示しているかもしれない。しかしながら、疫学調査の結果より、生後 6 ヶ月の感染リスクがもっとも高いとする仮説のほうがより確からしいと考える。

春に生まれたコホートと秋に生まれたコホートとでは、月齢に依存する BSE 感染リスクのパターンが異なり、生後 6 ヶ月のあいだに肉骨粉を給与される可能性の低い春生まれのコホートのほうが BSE 感染リスクは低くなる。ただし、この点については、本稿で利用した潜在的な肉骨粉の給餌データではなく、より詳細な実際の飼料給与データによって検証される必要がある。

推定の精度を上げるうえでもっとも重要と思われるのは、BSE の平均潜伏期間についてのより正確な知識である。

6 調査委員会のコメント

数量的リスクアセスメントでは、必ずといってよいほど Ferguson et al (1997) による潜伏期間分布関数の推定結果が利用されるが、本稿は必ずしもそのパラメータ推定量が妥当であるとは限らないことを指摘しているものと考えられる。月齢に依存した感染リスクや、時間に依存した感染リスクなどのそれぞれの分布、さらには牛の生まれた季節に依存した給餌パターンなど、定量的リスク評価を行ううえで重要となる多くの情報を与える論文である。

わが国での適用に際しては、本稿で用いられているケースコントロールスタディに匹敵する給餌歴データが入手できるかどうかという点と、異なるコホートからの BSE 発症データが相当数確保できるかという点がキーポイントになるであろう。

7 関連資料

- 1) Efron B. Bootstrap confidence intervals for a class of parametric problems. *Biometrika*, 1982, 72, 45-58.
- 2) Ferguson NM, Donnelly CA, Woolhouse MEJ, Anderson RM. The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of transmission dynamics. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci. B*, 1997, 352, 803-38.
- 3) Medley GFH, Short NRM. A model for the incubation period distribution of transmissible spongiform encephalopathies and predictions of the bovine

spongiform encephalopathy epidemic in the United Kingdom. 1996, Pre-print.

- 4) Wilesmith JW, Ryan JBM, Hueston WD. Bovine spongiform encephalopathy: case-control studies of calf feeding practices and meat and bone meal inclusion in proprietary concentrates. Res Vet Sci, 1992a, 52, 325-331.
- 5) Wilesmith JW, Ryan JBM, Hueston WD, Hoinville LJ. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological features 1985 to 1990. Vet Rec, 1992, 130, 90-94.

文献 3 及び 文献 4

ウシ胚の安全性：科学運営委員会意見「BSEの垂直感染の可能性」（1999 年 3 月）の改訂、2002 年 5 月採択（文献 3）

The Safety of Bovine Embryos: Amendment to the SSC opinion of 18-19 March 1999 on the possible vertical transmission of bovine spongiform encephalopathy.

Adopted by the SSC at its meeting of 16 May 2002.

EU 報告書：http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out263_en.pdf

BSE の垂直感染の可能性、科学運営委員会への作業部会報告、1999 年 3 月（文献 4）

The Possible Vertical Transmission of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE).

Report of the Working Group. Submitted to the SSC at its meeting of 18-19 March 1999.

EU 報告書：http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out44_en.html

1 EU の GBR による分類

リスク要因 1、internal challenge（垂直感染のリスクの有無）

2 目 的

文献 4 では、牛その他反芻動物における BSE 垂直感染（精液・胚・母子感染を含む）のリスクについて、入手可能なデータに基づいて検討する。文献 3 では、その後の研究成果を踏まえて感染胚による BSE 垂直感染のリスクについて再検討し、IETS の規定を安全性の側面から科学的知見に基づいて検討する。

3 方 法

垂直感染とは、①両親由来以外のリスク要因に暴露されていない新生児の感染、または②遺伝子の継承あるいは①と②の組み合わせに起因する感染をいう。文献 4 では、TSE/BSE に関する、（１）遺伝的感受性、（２）生殖器における TSE 病原体の分布、（３）妊娠中の感染リスク、（４）胎盤や胎児液による感染リスク、（５）母子感染のリスク、（６）精液に関するリスク、（７）胚移植に関するリスクについて、羊・ヤギ・牛に分けて既往研究やデータをもとに整理し、見解を述べている。文献 3 は、そのうち特に（６）精液と（７）胚のリスクについて、研究成果に基づき見解が述べられている。

4 結果と考察

- （１）羊のケースでは、プリオン遺伝子のアミノ酸多型が 12 タイプ知られており、136、154、171 番目のコドンの組み合わせ（BSE への暴露実験では 136 番目と 171 番目）が感受性に影響している。ヤギのケースでもプリオン遺伝子の多型が知られており、潜伏期間に影響を与える。牛のプリオン遺伝子多型は、Hind II 制限酵素認識部位およびオクタペプチド反復配列の数の違いであるが、これによる BSE

感受性の違いは認められていない。母子感染を示唆するコーホート研究はあるが、遺伝子との関連は明らかではない。

- (2) 小反芻動物のケースでは、生殖器の感染価は脳の 10^{-3} の水準だと考えられる。卵巣や子宮・羊水・胎盤葉・胎児などで感染性を確認した研究もあるが、感染経路や暴露量など詳細は不明である。しかし、感染価は不明であるが、胎盤の感染性については複数の報告がある。牛の BSE について、マウスを用いたバイオアッセイでは、乳・卵巣・胚・胎盤葉・羊水・尿膜腔液・子宮カルンクル・乳腺・副睪丸・前立腺・精液・精嚢・睪丸に感染性は認められなかった。牛に感染牛の胎盤組織を口鼻投与したケースや感染牛の胚移植、感染牛の精液の人工授精からの感染性も認められていない。大脳投与の場合や、スクレイピーのケースのデータは入手できていない。
- (3) 羊のスクレイピーの場合、IETS の規定する処理により子羊の感染率は低下するが、母子感染は感染経路の 1 つであると考えられる。羊の BSE 母子感染に関するデータはない。ヤギの BSE 母子感染に関する実験では、BSE 感染母由来の胚（6 日齢）を未感染母に移植した結果、子ヤギへの感染は認められなかった。牛の BSE の場合、コーホート研究から低レベルの母子感染が示唆されているが、胚移植による妊娠期間中の BSE 感染を示すデータはない。乳や初乳の感染性は SEAC で検討されており、感染源である可能性を示すデータはないが、感染牛の乳の販売や、他の子牛への供給は禁止されている。
- (4) 小反芻動物のスクレイピーについては、胎盤や胎児液の感染性が示唆されている。BSE の水平感染についての報告はないが、胎盤や胎児液による感染可能性が研究されている。牛の BSE では、生殖器等による感染性は確認されておらず、牛のスクレイピーについての研究報告はない。
- (5) BSE 感染母牛の子では BSE 感染確率は約 10% 高まる。英国で実施されたコーホート研究では、感染母牛の子で感染リスクが有意に高くなっていたが、飼料規制後にその差は縮小傾向にある。母牛の感染により感染リスクは高まり、母牛の潜伏期間の時期により感染率が影響を受けることから、遺伝的要因のみではなく、母子感染の可能性は否定できない。一方、スイスでの研究や飼料規制後に生まれた牛による症例対照研究では、BSE 垂直感染を示す有意な結果は得られていない。
- (6) 接触が少ないことから、自然交配と比較して人工授精による感染リスクは低いと考えられる。98 年の飼料規制以後に生まれた BSE 感染牛の両親の感染状況や、AI に供される精液の提供元である雄牛の、BSE 感染状況の違いによる子牛の感染リスクの差から、母子感染と比較して父子感染リスクは小さいと考えられる。また、文献 3 においても、父子感染は確認されていない。
- (7) 文献 3 による研究成果も含め、胚移植による感染は確認されておらず、IETS プロトコルによって処理された胚からの BSE 感染は考えがたい。ただし、精液や

胚、胎生組織、乳や初乳を同種の動物に投与した研究や実験的・疫学的データが不足していることからリスクの確定は困難である。

5 調査委員会のコメント

以上をまとめると、垂直感染については、母子感染のリスクが指摘されており、約10%感染確率は高まる。そして、分娩時期と臨床症状発覚までの期間が長くなれば、感染確率は低下する。文献13によれば、感染子牛のBSE感受性が格段に高いという科学的データはこれまでに示されておらず、また、母子感染のリスクは胎内で直接感染するのか分娩後に感染するのかは明らかにされていない。一方、精液や胚に由来するBSE感染リスクの上昇は、これまでに報告されていない。しかし、垂直感染のリスクを評価するためのデータが十分に蓄積されているとは言えず、母子感染の要因、生殖関連組織の感染価や感染経路あるいは種の違いによる感染価への影響（後述文献12参照）などの面で、研究成果の蓄積が待たれる。

6 関連資料

- 1) Wilesmith J.W., Wells G.A.H., Ryan J.B.M., Gavner-Widen D., Simmons M.(1997), A Cohort study to examine maternally-associated risk factors for bovine spongiform encephalopathy. *The Veterinary Record*, 141, 239-243.
- 2) Curnow R.N., Hodge A., Wilesmith J.W., (1997), Analysis of the bovine spongiform encephalopathy maternal cohort study: the discordant case-control pairs. *Appl. Statist.*, 46, 345-349.
- 3) Donnelly C.A., Ghani A.C., Ferguson N.M., Wilesmith J.W., Anderson R.M., (1997), Analysis of the bovine spongiform encephalopathy maternal cohort study: evidence for direct maternal transmission. *Appl. Statist.*, 46, 321-344.
- 4) Donnelly C.A., Ferguson N.M., Ghani A.C., Wilesmith J.W., Anderson R.M., (1997), Analysis of dam-calf pairs of BSE cases: confirmation of a maternal risk enhancement. *Proc. R. Soc. Lond. B.*, 264, 1647-1656.
- 5) Gore S.M., Gilks W.R., Wilesmith J.W., (1997), Bovine spongiform encephalopathy maternal cohort study: exploratory analysis. *Appl. Statist.*, 46, 305-320.
- 6) Hoinville L.J., Wilesmith J.W., Richards M.S.,(1995), An investigation of risk factors for the cases of bovine spongiform encephalopathy born after the introduction of the feed ban. *The Veterinary Record*. 136, 312-318.
- 7) Wrathall et al., (2002), Studies on embryo transfer from cattle clinically affected with bovine spongiform encephalopathy (BSE). *The Veterinary Record*.

EU 諸国における英国からの生体牛輸入にともなう BSE リスク

Risk of BSE from the import of cattle from the United Kingdom into countries of the European Union.

Veterinary Record, 1997, 141, 187-190.

B. E. C. Schreuder, J. W. Wilesmith, J. B. M. Ryan, O. C. Straub

(Department of Pathology and Epidemiology, DLO-Institute for Animal Science and Health, The Netherlands)

1 EU の GBR による分類

リスク要因 2、external challenge（生体牛の輸入）

2 目 的

英国（グレートブリテン島）における牛の誕生コホートごとの BSE 累積症例発生頻度を推定し、それを用いて EU 諸国における英国からの輸入牛のなかで BSE 症例が発生するリスクを推定したもの。

3 方 法

既存資料と政府統計にもとづき、初等統計（標本理論）を用いて整理したもの。以下に具体的な方法を示す。

Wilesmith et al. (1992) によるグレートブリテン島における生年コホートごとの BSE 発生データベースをもとに、EU 統計（EUROSTAT）および英国農林水産省（MAFF）統計を組み合わせて、英国から輸出された生体牛がもし輸出されずに英国でそのまま飼養されたならば発生したであろう BSE の発生数を推定し、これを輸出先である EU 諸国のリスク指数とする。

重要な仮定は以下の通り。

- ① 英国全土における生年コホートごとの累積発生頻度はグレートブリテン島のそれと共通であると考え（例えば北アイルランドではグレートブリテン島よりも BSE 発生の頻度は小さい。このことは、アイルランドのように英国からの生体牛の輸入のうちほとんどが北アイルランドからであるような場合に、グレートブリテン島の発生頻度が計算に用いられることでリスクを過大に推定する可能性があることを示している）。
- ② 英国ならびにその他の EU 諸国における牛のと殺月齢は、グレートブリテン島におけると殺月齢と同様であるとする（この仮定により、EU 諸国のリスク指数はそれら

の国における BSE 発生数の推定値となる)。

- ③ BSE は生後 1 歳半から 2 歳の間に感染するものとする (のちほどグレートブリテン島からの輸出牛の年齢が 1 年半から 2 年と推定されるため、輸出牛は輸出前に BSE に感染するリスクがあることを示す仮定となる)
- ④ 輸出牛は英国で飼養されている牛の母集団からの無作為標本であると仮定する。
- ⑤ 英国からの輸出牛のうち、子牛や去勢牛など明らかにと殺目的で輸出されるものは除き、繁殖用および搾乳用の牛のみを考える。これらの牛の輸出時の年齢は 1 歳半から 2 歳であると仮定する。
- ⑥ 英国から EU 諸国への輸出頭数は、EUROSTAT と MAFF のデータの平均値を用いる。リスク指数の計算には、1985 年から 1989 年までの輸出入データを用いる (1990 年 3 月より、英国からの繁殖・搾乳用牛の輸出は禁止されているため)。

英国からの生体牛の輸入にともなう EU 諸国のリスク指数は、以下のように計算される。すなわち、1985 年から 1989 年について、その年に英国から輸入された牛の数を n とし (これは TABLE 3 (資料参照) に与えられている)、輸入年の前年の生年コホートにおける累積 BSE 発生頻度を CI とする (これは TABLE 2 (資料参照) に与えられている) とき、

$$\sum_{1985\text{年}}^{1989\text{年}} n \cdot CI$$

をリスク指数とする。これは、以上の仮定のもとでは潜在的な BSE 症例の輸入数をあらわすことになる。

4 結 論

推計された各国のリスク指数は Table 4 (資料編Ⅲ、文献 5) 参照。

5 考 察

各国のリスク指数の順位は報告されている症例数の順位とほぼ呼応しているが、いくつかの推計上のバイアスが注記されている。

1 点目は、統計上のカテゴリー分けの不突合によるものである。2 点目は、用途 (肉用繁殖雌牛と乳用種) ならびに給餌体系によるものである。ただしこの点についてリスク指数の推定値は保守的な推定をおこなっていると考えられる。3 点目は、国による淘汰月齢の違いによるものである。

推定結果は、報告されている以上に EU 加盟諸国で BSE 症例が発生している可能性を示唆している。推定されたリスク指数が比較的小さな国であっても、BSE 発症のリスクは存在している。グレートブリテン島における BSE の流行が、その初発の原因は何であれ、肉骨粉を通じた BSE 感染牛の汚染組織の循環によるものであったという疫学的証拠にかんがみれば、EU 諸国におけるこのリスクの持つ意味は重要である。

6 調査委員会のコメント

本稿発表後のデータの蓄積もあって、EU の GBR では英国からの生体牛の輸入に関してもっともリスクの高い期間を 1988 年～1993 年に設定している。これは本稿の設定よりも若干後ろにずれているが、GBR ではこの理由が次のように述べられている。すなわち、1992 年から 1993 年にかけてのシーズンが BSE の症例摘発数のピークであったことから、1993 年から数えて BSE の潜伏期間 1 回分（平均 5 年）さかのぼった 1988 年～1993 年を高リスク期間と考えているのである。また、GBR では高リスク期間における英国からの輸出牛の BSE 有病率は 5%程度と推定されているが、これは本稿においてもっとも累積 BSE 症例発生頻度の高い生年コホートである 1987/1988 年の累積頻度に近い数字である。ただし、本稿であつかっている頻度はあくまで症例摘発の頻度であり、有病率とは異なることに注意が必要である。GBR では、有病率を 5%程度とする理由は次のように述べられている。すなわち、BSE の平均潜伏期間である 5 年を超えて生存する牛は 5 頭に 1 頭であり、もし生年コホートにおける症例摘発頻度が 1%であるとすれば、そのコホートの有病率は 5%であるという考えである。ただし、症例摘発頻度が 1%程度であるということの根拠は GBR2000 年最終見解（第 2 章参照）には挙げられていない。

7 関連資料

- 1) Wilesmith JW, Ryan JBM, Hueston WD, Hoinville LJ. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological features 1985 to 1990. Vet Rec, 1992, 130, 90-94.

“BSE の残留リスクに係わる肉骨粉による動物の BSE リスクの定量的評価”
に関する EFSA のバイオハザード科学委員会の意見

Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazard of the European Food Safety Authority on the “Quantitative risk assessment of the animal BSE risk posed by meat and bone meal with respect to the residual BSE risk”

The EFSA Journal (2005) 257, 1-30.

European Commission, Adopted on 12-13 July, 2005

1 EU の GBR による分類

リスク要因 3 及び 4、stability、internal challenge

2 目 的

EU 委員会からの依頼により、牛由来製品の残留 BSE リスクの定量的評価（QRA）に関する意見を述べる。また、定量的評価の結果、必要であればこれらのリスクに関する既存の SSC の意見を修正すること。

3 方 法

ワーキンググループが 2004 年に実施した牛由来製品に関する定量的リスク評価（関連資料の 1）の結果を検証する。QRA では、①骨由来のゼラチン、タロー及びリン酸カルシウム、②脂肪組織由来のタロー、③様々な組織の混合物のレンダリングから製造されるタロー、④反芻動物用の飼料に存在するわずかな量の肉骨粉、を対象として検討を行っている。

QRA に用いられた入力パラメータは以下のとおりである。

- ・ 種の壁：牛由来の蛋白質が牛に給与されるリスクを評価しているので、1 と仮定する。
- ・ 混合物から生産される肉骨粉の生産量は全体の 40% と仮定し、パッチサイズはタロー製造の場合と同様と仮定する。
- ・ その他の入力値は 2004 年の EFSA の報告書から引用。その詳細は別紙の表 1 のとおり。

これらの入力値を用いて、シナリオに従ってモンテカルロ法による計算が行われているが、その詳細についてはこの報告書には記載されていない。なお、ワーキンググループの報告書では、確率論的モデルを構築するためにモンテカルロシミュレーションのためのソフトウェアである @RISK と Excel が用いられたと記載されている。

なお、報告書の最後に飼料規制の内容、違反事例の状況などが資料として添付されている。

4 結 論

- ・ 1998 年の交差汚染に関する SSC 意見（関連資料の 5）の結論は今回の QRA の結果に一致している。これは、今回の QRA においても当時と同様の仮定が数多く用いられたことによる。QRA の報告書の内容に関して大幅な修正は求めなかったが、その内容やデータは今後定期的に見直すべきであると考えられた。
- ・ QRA は、一定の状況下では肉骨粉の交差汚染によって BSE が発生するとの SSC の指摘を支持した。例えば、最悪のシナリオでは、0.1%の汚染率であっても中央値(50%tile)で 5×10^{-5} 牛経口 ID50 が 1 年間に牛 1 頭あたりに摂取されることとなる（表 2）。
- ・ しかしながら、EU15 カ国に関する現実的なシナリオ（GBRⅢ、信頼できるサーベイランス、すべての SRM の除去）では、これらのリスクは相当程度低い。このような国で粗放的に飼育されている牛では、1 頭当たり年間に摂取される感染価は 97.5%tile でも 7.8×10^{-7} 牛経口 ID50 である。
- ・ 椎骨を除去せずにレンダリングした場合であっても、感染価のレベル、つまり曝露リスクに大きな影響はなかった。
- ・ どのようなシナリオであっても、GBRⅡの国ではリスクが数字としてあらわれなかったが、GBRⅢの国で 0.1%の交差汚染が起こったとすると、EU の 4,500 万頭の牛のうち 1,500 頭程度の牛が BSE に感染するかもしれないと考えられる。
- ・ QRA のワーキンググループは、飼料工場において哺乳動物の残渣による交差汚染をゼロにすることは困難であると認めている。しかしながら、同グループは残渣の由来動物種を特定できる検査法が改良されれば、リスク評価もさらに改良できると考えている。
- ・ 現在の措置の実施状況や反芻動物以外の動物由来の肉骨粉による汚染がほとんどであることなどを考慮すると、0.1%程度の汚染であれば反芻動物に与えられたとしても、リスクは非常に低いと考えられる。しかしながら、仮に由来のわからない骨の破片が見つかった場合には、100%牛由来の肉骨粉による汚染と考えるべきである。

5 調査委員会のコメント

ワーキンググループが実施した肉骨粉の交差汚染によるリスクを定量的に評価した報告書をレビューし、その結果から導き出せることを検討している。このレビュープロセスは、定量的リスクアセスメントにおいて特に重要となるもので、ワーキンググループが実施したリスクアセスメントに対する具体的な指摘事項は記載されていないが、このようなレビューの報告書を作成する姿勢は学ぶべきである。この報告書には評価モデルの詳細や入力値の根拠などは示されていないが、各国のステイタスとサーベイランスの実施状況を加味して評価を行っている点が参考になると思われる。リスク評価の詳細については、ワーキンググループの報告書を参照する必要がある。

6 関連資料

- 1) FSA. Quantitative assessment of the residual BSE risk in bovine-derived products, EFSA QRA report 2004. Working document. the EFSA Journal, 2005, 307,1 135.
- 2) European Commission. Updated opinion and report on the safety of dicalcium phosphate (DCP) and tricalcium phosphate (TCP) from bovine bones, used as an animal feed additive or as fertiliser. Submitted to the Scientific Steering Committee at its meeting of 6-7 March 2003.
- 3) European Commission. Updated Opinion on the safety with regard to TSE risks of gelatine derived from ruminant bones or hides. Adopted 6-7 March 2003.
- 4) European Commission. Opinion and report assessment of the human BSE risk posed by bovine vertebral column including dorsal root ganglia. Adopted 16 May 2002.
- 5) European Commission. Report and Scientific Opinion on mammalian derived meat and bone meal forming a cross-contaminant of animal feedstuffs. Adopted 24-25 September 1998.
- 6) Gale P. Quantitative BSE risk assessment: relating exposure to risk. Letters in Applied Microbiology, 1998, 27, 239-242.
- 7) Gale P. Developments in microbiological risk assessment for drinking water. Journal of Applied Microbiology, 2001, 91, 191-205

表1 定量的評価モデルの入力値

臨床発症牛の脳内感染量		50%tile	99%tile	
		5	100	c.o.ID50
発生頭数		min	mode	max
	GBR II country	0	0	0 頭/百万頭
	GBR III country	1	30	99 頭/百万頭
	GBR IV country	100	300	1000 頭/百万頭
非発症感染牛頭数		min	mode	max
	GBR II country	2	3	4 頭/百万頭
	GBR III country	2	100	400 頭/百万頭
	GBR IV country	200	1000	4000 頭/百万頭
感染牛中の感染量		min	max	
		1%	100%	
感染量が最大値の10%未満の潜伏感染牛の割合		mean		
	信頼できるサーベイランス	90%		
	信頼できないサーベイランス	50%		
と畜牛の生体重		mean		
		550 kg		
牛1頭当たりの組織重量		mean		
ゼラチン、DCP、タロー用の骨				
	case1:頭蓋骨と脊柱除去	37 kg		
	case2:頭蓋骨のみ除去	50 kg		
	case3:どちらも除去しない	58 kg		
背割り前後の脂肪				
	case1	32 kg		
	case2	80 kg		
レンダリング用混合物				
	SRM除去しない	188 kg		
	椎骨以外のSRM除去	180 kg		
	SRM除去	167 kg		
組織重量と感染量		mean	相対感染価	
	脳	500 g	100%	
	三叉神経節	20 g	100%	
	脊柱	200 g	100%	
	背側神経節	30 g	100%	
	回腸	800 g	10%	
	脾臓	800 g	0.01%	
	頭蓋骨・脳以外の頭部	6500 g	0.02%	
	骨髄(感染性がある場合)	2900 g	0.01%	
	骨の付随部分	5800 g	0.01%	
骨由来産物の汚染		mean		
	case1の場合の汚染確率	0.01%		
	case2の場合の汚染確率	1%		
	脳組織の最大残留量	5%		
	脊髄組織の最大残留量	2.5%		
脂肪由来産物の汚染		mean		
	脂肪由来のタローの汚染確率	50%		
	混合物由来のタローの汚染確率a	100%		
	混合物由来のタローの汚染確率b	10%		
	混合物由来のタローの汚染確率c	10%		

(つづく)

表 1 続き

バッチサイズと生産量		min	max	
骨由来タローのバッチサイズ		125	1500	ton
	タロー生産量	10%	20%	
	MBM生産量	40%		
脂肪組織由来タローのバッチサイズ		40	230	ton
	タロー生産量	65%		
混合組織由来タローのバッチサイズ		150	1000	ton
	タロー生産量	15%		
骨由来ゼラチンのバッチサイズ		100	250	ton
	ゼラチン生産量	4.1%	4.3%	
加工工程による不活化効果			mean	
骨・混合物由来タローの不純物			1%	
脂肪組織由来タローの不純物			1%	
タロー不純物中の蛋白質			100%	
		min	mode	max
タローの飽和水蒸気と加圧処理		1	20	100 factor
タロー製造後の滅菌処理		1	20	100 factor
ゼラチンの酸・アルカリ処理		15800	31600	63100 factor
ゼラチンの加熱・加圧処理		2E+06	3160000	6310000 factor
1日当たりの消費量		min	mode	max
	タロー(人)	0.5	1	10 g
	骨由来ゼラチン(人)	0.1	1	10 g

表2 結果の概要 (一部のみ)

Case			国のステイタスとサーベイランスの状況					
			GBR II		GBR III		GBR IV	
			Reliable	Unreliable	Reliable	Unreliable	Reliable	Unreliable
1	Intensive Feed System - 汚染率0.1%							
1.1	SRM除去せず	50%tile	0	0	0	0	0	5.1E-05
		97.5%tile	0	0	6.0E-05	3.3E-04	8.4E-04	2.4E-03
1.2	脊柱以外のSRM除去	50%tile	0	0	0	0	0	2.3E-06
		97.5%tile	0	0	2.0E-06	1.1E-05	3.4E-05	1.1E-04
1.3	全てのSRM除去	50%tile	0	0	0	0	0	8.1E-07
		97.5%tile	0	0	7.8E-07	4.2E-06	1.1E-05	3.3E-05
2	Intensive Feed System - 汚染率0.02%							
2.1	SRM除去せず	50%tile	0	0	0	0	0	1.0E-05
		97.5%tile	0	0	1.2E-05	6.6E-05	1.7E-04	4.9E-04
2.2	脊柱以外のSRM除去	50%tile	0	0	0	0	0	4.6E-07
		97.5%tile	0	0	4.0E-07	2.2E-06	6.8E-06	2.1E-05
2.3	全てのSRM除去	50%tile	0	0	0	0	0	1.6E-07
		97.5%tile	0	0	1.6E-07	8.4E-07	2.2E-06	6.6E-06
3	Intensive Feed System - 汚染率2%							
3.1	SRM除去せず	50%tile	0	0	0	0	0	1.0E-03
		97.5%tile	0	0	1.2E-03	6.6E-03	1.7E-02	4.9E-02
3.2	脊柱以外のSRM除去	50%tile	0	0	0	0	0	4.6E-05
		97.5%tile	0	0	4.0E-05	2.2E-04	6.8E-04	2.1E-03
3.3	全てのSRM除去	50%tile	0	0	0	0	0	1.6E-05
		97.5%tile	0	0	1.6E-05	8.4E-05	2.2E-04	6.6E-04
4	Extensive Feed System - 汚染率0.1%							
4.1	SRM除去せず	50%tile	0	0	0	0	0	8.2E-06
		97.5%tile	0	0	9.8E-06	5.9E-05	1.6E-04	4.8E-04
4.2	脊柱以外のSRM除去	50%tile	0	0	0	0	0	3.8E-07
		97.5%tile	0	0	4.1E-07	2.1E-06	7.0E-06	2.2E-05
4.3	全てのSRM除去	50%tile	0	0	0	0	0	1.4E-07
		97.5%tile	0	0	1.5E-07	8.7E-07	2.1E-06	6.5E-06
5	Extensive Feed System - 汚染率0.02%							
5.1	SRM除去せず	50%tile	0	0	0	0	0	1.6E-06
		97.5%tile	0	0	2.0E-06	1.2E-05	3.1E-05	9.5E-05
5.2	脊柱以外のSRM除去	50%tile	0	0	0	0	0	7.6E-08
		97.5%tile	0	0	8.3E-08	4.1E-07	1.4E-06	4.4E-06
5.3	全てのSRM除去	50%tile	0	0	0	0	0	2.7E-08
		97.5%tile	0	0	3.0E-08	1.7E-07	4.3E-07	1.3E-06
6	Extensive Feed System - 汚染率2%							
6.1	SRM除去せず	50%tile	0	0	0	0	0	1.6E-04
		97.5%tile	0	0	2.0E-04	1.2E-03	3.1E-03	9.5E-03
6.2	脊柱以外のSRM除去	50%tile	0	0	0	0	0	7.6E-06
		97.5%tile	0	0	8.3E-06	4.1E-05	1.4E-04	4.4E-04
6.3	全てのSRM除去	50%tile	0	0	0	0	0	2.7E-06
		97.5%tile	0	0	3.0E-06	1.7E-05	4.3E-05	1.3E-04

(単位:牛経口ID50)

フランスにおける飼料給与禁止後の鶏、豚及び BSE のリスク — 地理分析
Poultry, pig and the risk of BSE following the feed ban in France – A spatial analysis

Vet. Res. 36 (2005) 615-628

David ABRIAL, Dider CALAVAS, Nathalie JARRIGE, Christian DUCROT

(Unite d'Epidemiologie Animale, INRA Theix, 63122 Saint-Genes-Champanelle, France.)

1 EU の GBR による分類

リスク要因 3 及び 4、stability、internal challenge

2 目 的

牛への肉骨粉給与禁止以降に生まれた BSE 感染牛について、鶏・豚用飼料に使用された肉骨粉によって交差汚染した牛用飼料を給与されたことが感染の原因である可能性を検証する。

3 方 法

フランスにおいて牛への肉骨粉の給与が禁止された 1990 年以降に生まれた BSE 感染牛 467 頭に関して、若齢時に飼養されていた農場の地理的分布と鶏・豚の飼養密度の関係について地理情報システムを用いて地理的に分析した。疾病地図の作成やパラメータの推定には階層ベイズ法、マルコフチェーン・モンテカルロ法などを用いた。

4 結 論

- ・ フランス全土の平均と比較して有意に BSE 発生率が高い地域がフランスの西部、南西部、中央部、南部に認められる。
- ・ 鶏の飼養密度は BSE の発生に有意な影響を及ぼさないが、豚の飼養密度は BSE のリスクに影響を及ぼす。BSE のリスクは豚が 1 万頭増加すると 2.4% 上昇すると推定される。
- ・ 豚による影響が高い地域は、豚の飼養密度が高いのみならず牛に対する豚の飼養頭数比も高い傾向がある。
- ・ 豚の飼養密度によって高い BSE リスクが説明できない一部の地域では、鶏の飼養密度が関係していることが示唆される。

5 考 察

牛に対して豚の飼養頭数が多い地域で BSE の発生リスクが高いことは、豚の飼養頭数が多い地域では豚の飼料から牛の飼料への交差汚染が起こりやすいことによると推察され

る。これらは、Wilesmith ら（1996）が英国における BSE の発生、豚および鶏と牛の飼養頭数比と正の相関関係が認められるとした報告に一致する。現在、フランスにおいて農場レベルでの症例対照研究が実施されているところであり、今後、農場や飼料工場での交差汚染の状況が明らかになると思われる。

6 調査委員会のコメント

本報告は、BSE 発生と豚の飼養密度の地理的關係から、間接的にリスクファクターとしての交差汚染の重要性を示すものである。ただし、交差汚染の実態やそれに基づく BSE 発生の程度を明らかにしたものではないため、英国での Wilesmith らの報告（1996）と同様、交差汚染の重要性を裏付ける報告の一つと考えるべきであろう。

7 関連資料

- 1) Abrial D, Calavas D, Lauvergne N, Morgnat E, Ducrot C. Descriptive spatial analysis of BSE in western France. *Vet Res*, 2003, 34, 1-11.
- 2) Abrial D, Calavas D, Jarrige N, Ducrot C. Spatial heterogeneity of the risk of BSE in France following the ban of meat and bone meal in cattle feed. *Prev Vet Med*, 2005, 67, 69-82.
- 3) Doherr MG, Hett AR, Rufenacht J, Zurbriggen A, Heim D. Geographical clustering of cases of bovine spongiform encephalopathy (BSE) born in Switzerland after the feed ban. *Vet Rec*, 2002, 151, 467-472.
- 4) Ducrot C, Roy P, Morgnat E, Baron T, Calavas D. How the surveillance system may bias the results of analytical epidemiological studies on BSE: prevalence rate among dairy versus suckler cattle breeds in France. *Vet Res*, 2003, 185-192.
- 5) Hoinville LJ. Decline in the incidence of BSE in cattle born after the introduction of the "feed ban". *Vet Rec*, 1994, 134, 245-275.
- 6) La Bonnardiere C, Calavas D, Abrial D, Morgnat E, Ducrot C. Estimating the trend of the French BSE epidemic over six birth cohorts through the analysis of abattoir screening in 2001 and 2002. *Vet Res*. 2004, 299-308.
- 7) Morgnat E, Ducrot C, Roy P, Baron T, Vinard JL, Biacabe AG, Madec JY, Bensik A, Debeer S, Eliazseqicz M, Calavas D. Targeted surveillance to assess of BSE in high risk populations in western France and the associated risk factors. *Vet Rec*, 2002, 151, 73-77
- 8) Wilesmith JW. Recent observations on the epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. In Gibbs CJ (Ed) *Bovine Spongiform Encephalopathy. The BSE Dilemma*. Springer Verlag, New York, 1996, 45-55.

英国の牛における 1988 年 7 月の肉骨粉給与禁止前後の BSE に関する
地域レベルのリスク

Area-level risks for BSE in British cattle before and after the July 1988 meat and bone
meal feed ban.

Pre. Vet. Med. 69(2005) 129-144

M.A.Stevenson, R.S. Morris, A.B.Lawson, J.W. Wilesmith, J.B.M. Ryan, R. Jacson
(EpiCenter, Institute of Veterinary, Animal and Biomedical Science, Massey
University, New Zealand.)

1 EU の GBR による分類

リスク要因 3 及び 4、stability、internal challenge（交差汚染）

2 目 的

反芻動物への反芻動物由来肉骨粉の給与が禁止された 1988 年 7 月以前に生まれた牛と
それ以降に生まれた牛に関して、BSE の発生リスクの地理的な分布を明らかにする。また、
BSE 発生の地理的偏りに与えたリスク因子の影響を評価する。

3 方 法

英国を 2 万頭の成牛ごとに 178 の地域に分け、各地域の BSE 発生に関する相対リスク
と①乳牛と乳牛以外の牛の飼養比、②成豚の飼養頭数と成牛の飼養頭数の比、③地域で処
理される羊肉と牛肉の重量比、④南北の地図座標、の関係を地理的に解析した。また、こ
れらのリスク因子に加えて、これらの因子で説明できない影響をあらわすパラメータを設
定して、他の要因の関与についても分析した。BSE のリスク因子については、肉骨粉給与
禁止前に生まれた牛での影響と禁止以降に生まれた牛での影響に分けて評価し、それらの
相違点を比較した。BSE のリスクと各因子との関係は、ベイズ・ポアソンモデルを用いて
解析し、パラメータの推定にはマルコフチェーン・モンテカルロ法を用いた。

4 結 論

- ・ BSE のリスクは南部で高く、北部に向かうほど低くなった。また、他の牛と比較して
乳牛の飼養割合が多い地域で BSE 発生リスクが高かった。
- ・ 1988 年の肉骨粉給与の禁止以降では、上記に加え、豚の飼養密度と BSE の発生リス
クに正の関係が認められた。
- ・ 肉骨粉給与禁止前は、分析の対象としたリスク因子では説明できない要因による影響
が英国内で均一に認められたが、禁止後はイングランド北部と東部に集中して認めら
れた。

5 考 察

乳牛の飼養頭数が多い地域でリスクが高かったことのは、他の牛に比べて乳牛が濃厚飼料を多く給与される傾向にあることが原因と推察される。肉骨粉の給与禁止以降に生まれた牛でのリスクがイングランド東部にシフトしたことは、これらの地域で給与禁止が有効に機能しなかったことを意味し、豚の飼料からの牛の飼料への交差汚染が関与していることが強く疑われた。また、給与禁止後にイングランド北部と東部のリスクが高い他の要因として、適切な措置を講じていない飼料工場の飼料供給地域である可能性が考えられた。

6 調査委員会のコメント

本報告も地理的な分析から、BSE の発生リスクと豚の飼養密度との関連性から間接的に交差汚染が飼料給与禁止後の BSE の感染源となっている可能性を示唆するものである。肉骨粉給与禁止前にはこれらの影響が顕在化しないが、禁止以降に顕在化したことを証明した点で、これまでの知見を補強している。また、未だ明らかとなっていない地域に依存するリスク因子の存在の可能性を指摘した点も目新しい。BSE のリスク因子として他の飼料からの肉骨粉の交差汚染の重要性を示す報告として引用可能な文献の一つである。

7 関連資料

- 1) Ferguson N, Gahni A, Donnelly C, Hagenaars T, Anderson R. Estimating the human health risk from possible BSE infection of the British sheep flock. *Nature*, 2002, 415, 420-424.
- 2) Kao R, Gravenor M, Baylis M, Bostock C, Chihota C, Evans J, Goldman W, Smith A, McLean A. The potential size and duration of an epidemic of bovine spongiform encephalopathy in British sheep. *Science*, 295, 332-335.
- 3) Kebs J, May R, Stumpf M. Theoretical models of sheep BSE reveal possibilities. *Nature*, 415, 115.
- 4) Stevenson M, Wilesmith J, Ryan J, Morris R, Lockhart J, Lin D, Jackson R. Temporal aspects of the bovine spongiform encephalopathy epidemic in Great Britain: individual animal-associated risk factors for disease. *Vet Rec*, 2000, 147, 349-354.
- 5) Stevenson M, Wilesmith J, Ryan J, Morris R, Lawson A, Pfeiffer D, Lin D. A descriptive spatial analysis of the bovine spongiform encephalopathy epidemic in Great Britain. *Vet Rec*, 2000, 147, 379-384.

BSE リスクに関するタローによるヒトと動物の BSE リスク評価」に関する EFSA のバイオハザード科学委員会の意見

Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards of the European Food Safety Authority on the "Assessment of the human and animal BSE risk posed by tallow with respect to residual BSE risk"

The EFSA Journal (2005) 221, 1-47

1 EU の GBR による分類

リスク要因 3 及び 4、stability、internal challenge (tallow のリスク)

2 目 的

EU 委員会からの依頼により、牛由来製品の残留 BSE リスクの定量的評価 (QRA) に関する意見を述べる。また、定量的評価の結果、必要であればこれらのリスクに関する既存の SSC の意見を修正すること；すなわち、2001 年の EC による反芻動物のと畜由来の tallow の安全性に関する意見を改訂することである。

3 方 法

定量的リスクアセスメントには 3 つのシナリオで解析した。1. 原材料動物や原材料組織、2. 脂肪抽出過程、3. 滅菌工程 (133℃、20 分、3 気圧)

定量的リスクアセスメントにおける変数として、1) 種の壁、2) 牛由来製品の感染価、3) と畜場で処理される BSE 陽性牛の頻度、4) 原料の量、5) 感染価に対する加工工程の影響、6) 最終製品の製造量、7) 一回の消費量、が用いられている。

4 結 論

QRA に関して

1. 入力値に大きな変更がなかったため、基本的には以前の処置を大きく変更するような結果にならなかった。
2. EU 加盟国が 15 から 25 ヶ国に増加した。BSE 感染における牛の年齢による感受性の違いを再評価した。
3. 暴露される期間の変化を十分考慮に入れる必要がある。

Tallow の規制に関して

1. Tallow の推定リスクは低く、規制を緩和してもよい。
2. 一般に tallow による暴露は低い。しかし、すべてのシナリオが完全に考慮されているわけではないので、たびたび見直す必要がある。

3. シナリオ間でリスク推計に 10 倍程度の開きがある。

5 調査委員会のコメント

定量的リスクアセスメントの手法を用いており、リスクマネジメント側の要望に答えてリスクアセスメントの結果の文書を書くさいの見本となる。

6 関連資料

資料編に掲げる原著論文を参照。

特定危険部位除去のための牛の月齢下限の評価に関する EFSA のバイオハザード科学委員会の意見

Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on the assessment of the age limit in cattle for the removal of certain Specified Risk Materials.

The EFSA Journal 220, 1-7 (2005)

1 EU の GBR による分類

リスク要因 5、stability、internal challenge (SRM 禁止)

2 目的

特定危険部位除去のための牛の月齢下限の評価に関するリスクアセスメントを行う。

3 方法

2001～2004 年のモニタリングプログラムにより、牛の月齢分布をしらべた。

給餌制限の遵守率をしらべ、拡大の可能性を検討した。

4 結論

- ・ PrP^{sc} が中枢神経系に初めて検出されるまでの時間は、発症までの潜伏期間の 3/4 と言われているが実際にはよくわかっていない。
- ・ 疫学的にはまず腸管で 26 ヶ月齢以上で見つかる。
- ・ BSE の陽性例が EU では 2001 年に 86 ヶ月齢、2004 年に 108 月齢となっている。
- ・ EU では 35 ヶ月齢以下で BSE を発症するのは全体の 0.06%である。
- ・ EU での最小発症月齢は 2001 年に 28～29 ヶ月齢で、2003 年に 36 ヶ月齢で、2004 年には 42 ヶ月例となった。
- ・ 21 ヶ月例で切れば 30 ヶ月ルールでカバーできなかった牛を潜伏期の 3/4 以下の時期に排除できる。
- ・ もし非常に若い BSE 牛を考慮に入れないならば、BSE が野外で見つかる平均年齢が分母として採用され、30 ヶ月齢をカットオフすることは、顕在化する BSE の感染力に関して絶対に安全な境界ではない。
- ・ しかしながら最も適切な方法は各国から利用可能なデータを用いて逆計算モデルを構築することである。
- ・ 採用されているサーベイランスの長さの違いによって淘汰率と疫学の他の要因において EU 同盟国の間で重大な違いがあるかもしれない。
- ・ 扁桃や腸管の除去の年齢制限を上げることは科学的根拠がない。

勸告

- ・ SRM を除去する年齢制限の推定の根拠に関して重要なことは異なる年齢群の感染牛に由来する SRM の感染力の推計である。感染確率の推計は、とくに annex で「Approach4」に示されたように実験的データ及び疫学データを用いたアセスメントとしてバックカリキュレーションモデルを必要とする。
- ・ 月齢分布を含む SRM の定量的リスクアセスメントの完成は SRM の月齢によるリスク評価をする場合にはさらなる価値のある要素であろう。

5 調査委員会のコメント

本報告書には実際にアセスメントを行った結果を記した付属文書があり、その要約を述べたものである。以下、付属文書について概説する。

文献 10 附属文書

「特定危険部位除去のための牛の月齢下限の評価に関する EFSA のバイオハザード科学委員会の意見」の附属文書

Annex to the Opinion. Report of the Working Group on the Assessment of the age limit in cattle for the removal of certain specified risk materials (SRM)

The EFSA Journal (2005), 220, 1-21

1 EU の GBR による分類

リスク要因 5、stability、internal challenge (SRM 禁止)

2 目 的

特定危険部位除去のための牛の月齢下限の評価を行う。

3 方 法

- 1) 経口感染後の牛をに経時的にと殺して、脳をはじめ様々な臓器材料をマウスに接種して感染性を評価、
- 2) 同様の組織を牛に脳内接種して感染性を評価、
- 3) BSE 牛由来の 100g と 1g の脳を経口接種後、経時的にと殺して脳を ELISA 法および確定診断法で観察した。

4 結 論

EU では BSE 発症月齢は平均 49-60 ヲ月であった。
扁桃と腸管に新たに感染性が証明された。

5 考 察

最も基本となる必要なデータセットは；

- 1) ある国もしくはすべての EU でと殺される牛の年齢分布。
- 2) ある国もしくはすべての EU で検査される牛の年齢分布。検査結果も利用可能である。
- 3) 1990 年代後半と比べて、このような分布が最近の数年と異なっているという事実が生じる上記二つの分布の期間。
- 4) スクリーニングや確認検査の感度と特異性。
- 5) 分布を求めるのに用いられる病理発生のデータからの潜伏期間の推計。

6 調査委員会のコメント

SRM 除去月齢の下限を定量的に評価した報告書。

30 ヲ月齡以上で SRM の除去を行う根拠となった基本的な資料である。

7 関連資料

資料編の原著を参照。

文献 10 関連文献

実験的 BSE の病理発生：

発症前扁桃の感染性およびと畜牛の舌扁桃の分布の観察

Pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy: preclinical infectivity in tonsil and observations on the distribution of lingual tonsil in slaughtered cattle.

Veterinary Record 2005, 156, 401-407.

Wells, GAH, Spiropoulos, J, Hawkins, SAC, Ryder, SJ.

1 EU の GBR による分類

リスク要因 5、stability、internal challenge (SRM の特定)

2 目的

牛を経口的に感染させ、経時的にと殺して、脊髄、肝臓、脾臓、胸腺、扁桃など様々な組織を正常な牛に脳内接種し、その感染性を検討する。

3 方法

経口感染させた牛の発症前扁桃などの 10%乳剤を 2 週齢の牛脳内に接種し感染性を脳幹部のウェスタンブロットと門(かんぬき)部の病理組織学的及び免疫組織化学染色で調べた。経口感染牛の舌扁桃感染性をマウス脳内接種で確認し、舌扁桃内の BSE プリオンの分布を免疫組織化学的に検索した。また、100 頭の舌扁桃の分布を解剖学的に検討した。

4 結果と考察

経口感染後の舌扁桃は感染性を有していた。欧州のと畜場における平均的な舌における扁桃の残存状況を調査したところ、かなりの残存がみられたことから食品としてのリスクがあると述べている。

5 調査委員会のコメント

文献 10 およびその付属文書で解説したように、EFSA が BSE 経口感染牛における体内各組織における感染性分布を詳しく調査する大規模な試験の一部が途中経過として公表されたもの。試験を実施している英国獣医研究所が経口的に BSE に感染した牛の扁桃が感染性を有することを初めて証明した最新の論文である。

6 関連資料

Andreoletti, O., Berthon, P., Marc, D., Sarradin, P., Groschalude, J., Van Keulen, L., Schelcher, F., Elsen, J-M., and Lantier, F.

Early accumulation of PrPsc in gut-associated lymphoid and nervous tissues of

susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie.
Journal of General Virology (2000) 81, 3115-3126.

反芻動物の組織中での TSE 感染性の分布に関する意見 (EU 科学運営委員会)
Update of the Opinion on TSE infectivity distribution in ruminant tissues.

Initially adopted by the SSC at its meeting of 10-11 Jan 2002 and Amended at its meeting of 7-8 Nov 2002

1 EU の GBR による分類

リスク要因 5、stability、internal challenge (SRM の特定)

2 目 的

2001 年末に、SSC は以下の事項を検討するために TSE/BSE の臨時グループを招集した。

- (1) めん羊の繁殖政策とめん羊の遺伝子型に関する 1999 年 7 月 22-23 日の SSC の見解に収載されためん羊組織の感染濃度テーブルを最新の科学データにもとづき更新すること
- (2) すべての利用可能な科学的証拠に基づき、牛についても感染濃度テーブルを作成すること
- (3) 牛、めん羊および山羊の頭部、骨格筋、舌および関連した神経が SRM であることを示している 1997 年 12 月 9 日の SSC の見解を採択以来、新たな証拠があるかどうかを考えること

3 方 法

ドイツの消費者健康保護及び獣医学連邦研究所の頭部肉および頬肉のリスクに関する報告書について SSC の見解を求めた。SSC の作業中に英国における牛を用いた牛扁桃の感染性試験で扁桃の感染性は低いことが報告された。

4 結 論

- (1) 小型反芻動物に適応する組織感染性を一覧 (表 1) とした；

小型反芻動物におけるスクレイパーに関しては特段新しい知見はなく、2001 年 2 月 8-9 日の報告通りである。表 1 をそのまま利用することとなった。

小型反芻動物における BSE については、より詳しい実験データがそろうまでペンディング。

- (2) 牛における BSE に関する組織感染性の表

表 2 は確定例からの感染性のない組織の表であり、表 3 は実験的および自然の暴露による組織感染性の予備的推測の表である。

- (3) 牛、めん羊及び山羊の骨格筋、舌、関連した神経などを含む頭部全体の SRM としての考え方；

牛においては (脳、眼球、脳硬膜、脳下垂体、頭蓋骨に加えて) 頭部組織は特定条件

下で SRM となりうる。つまり、三叉神経節は BSE の発症段階で低い感染性を示す。しかし、脳下垂体、脳脊髄液、頭頸神経節、顔面神経、舌、唾液腺、頭部リンパ節は発症前及び発症段階で感染性は示さない。(Annex2 参照)

めん羊に関して、BSE 発生地域でのめん羊の舌を含む頭部は SRM とすべきである。山羊についてはデータはほとんど無いがめん羊に準じるべきである。

5 調査委員会のコメント

牛、めん羊および山羊における SRM の再評価を行った報告書である。牛においては発症時期の三叉神経節が SRM に加わったのと、BSE 発生地域のめん羊や山羊では頭部全体を SRM として除去することとなった。

6 関連資料

資料編に掲載の原著論文を参照。

牛海綿状脳症に対する高度感受性遺伝子改変マウスを用いて発症牛において感染性が基本的に中枢神経に局限することを確認した

Highly bovine spongiform encephalopathy-sensitive transgenic mice confirm the essential restriction of infectivity to the nervous system in clinically diseased cattle.

Journal of infectious disease 2005, 192, 934-942

Buschmann A and Groschup MH

1 EU の GBR による分類

リスク要因 5、stability、internal challenge (SRM の特定)

2 目 的

新規に開発された遺伝子組み換えマウス (TgbovXV) を用いたバイオアッセイにより、これまで BSE 感染牛における感染性の存在が不明であった種々の組織の BSE 感染性を明らかにして、このマウスの有効性を確認する。

3 方 法

遺伝子組換えマウスや通常のマウスに BSE 発症末期の牛の脾臓や様々な組織を限界希釈して脳内や腹腔に接種し、潜伏期の長さを観察する (バイオアッセイ)。

4 結 論

通常のマウスを用いたバイオアッセイに較べて 1,000 倍程度、さらに牛から牛のバイオアッセイ感度を約 10 倍越える遺伝的改変マウスが開発され、これを用いると牛とマウスの間の「種の壁」は解消された。このマウスを用いることにより、BSE 末期発症牛では神経組織のみにプリオンが見つかり、脾臓や腸間膜リンパ節などのリンパ系組織にはみつからなかった。唯一回腸のパイエル板に見つかり、これが経口摂取時の侵入口となって抹消神経を介して脳に伝えられると考えられた。これは、スクレイピーやマウスのプリオン病と大きく異なる点である。

6 調査委員会のコメント

BSE の経口感染の場合、回腸がプリオンの侵入口となり、神経性に脳に到達する説を支持する結果が示された。

7 関連資料

資料編原著論文参照

牛海綿状脳症のサーベイランス: OIE 陸生動物衛生規約-2005 年版, 付章 3.8.4.
SURVEILLANCE FOR BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY

Terrestrial Animal Health Code - 2005, APPENDIX 3.8.4.

http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en_chapitre_3.8.4.htm

1 EU の GBR による分類

リスク要因 6、stability、internal challenge (サーベイランス)

2 目的

OIE による BSE サーベイランスに関する最新のガイドラインである。BSurvE モデルを使い推定された感染牛を発見できる確率にもとづくポイント制度の導入により、牛個体レベルでの BSE 感染牛サーベイランスの効力を量的に評価することが目的である。

3 方法

このガイドラインは、基本的にはヨーロッパのデータを使い構築された BSurvE モデルにより求められた数値を参考にしたポイント制を提案しているが、複雑な計算結果を簡略化し、各国の事情も組み入れながら世界規模で使えるよう作成されている (スイス政府連邦獣医局 Dr.Heim より得た情報)。序文 (3.8.4.1.条) では、サーベイランスの目的など第 3.8.4.条の概要が述べられ、3.8.4.2.条では 4 つの亜牛群、3.8.4.3.条では A 型と B 型 (維持) サーベイランスについての解説があり、3.8.4.4.条では BSE が確認されていない国、地域、コンパートメントにおけるポイント制について、表 1 (デザイン有病率 * と牛頭数にもとづく 7 年間累積可能である目標獲得ポイント) と表 2 (4 つの亜牛群と年齢の組み合わせによる牛 1 頭あたりのポイント数) を掲載し、3.8.4.5.条では、BSE が摘発された国、地域、コンパートメントでのモニタリングの意義目的が記載してある。詳細については添付の資料 (OIE コード原文と和文) を参照されたい。

* デザイン有病率とは、実施不可能である有病率 0 %にかわって、サーベイランス閾値 (目標値) として使う率であり、実施する国自らが設定することができる。値が小さければ小さいほど、BSE が存在しないということへの確信が高まる。

4 結論

3.8.4.条 (BSE サーベイランス基準) が改正され、基本型である A 型と BSE リスクアセスメントの結果により無視し得るリスクと評価された国を対象に B 型 (維持型) の、2 つのサーベイランス方法が採用された。臨床症状にもとづく 4 つの亜牛群と年齢の組み合わせにより得点を定め、その総得点により BSE ステータス、95%の信頼性をもって感染牛が存在しないことを評価する手法を解説している。

5 調査委員会のコメント

BSE のように有病率が非常に低い疾病に感染した動物を見つけ出すためのサーベイランスを実施する場合、リスクの高い動物群からサンプルを採ることで感染牛を発見できる確率を高くすることができる。BSE の2つの重要なリスク要因とは、臨床症状と年齢であり、OIE サーベイランスのガイドラインでは、これらの概念を基本としながら、下記のリスクの高い4亜牛群を調査対象にすべきであると指導している。

リスクの高い順から；

- 1) 擬似感畜：BSE 様の行動又は臨床症状を呈している30ヵ月齢を超える牛
- 2) 死亡牛、切迫と殺牛またはダウンナー牛：歩行困難、横臥状態、補助なしでは歩行および起立することができない30ヵ月齢を超えた牛、切迫と殺に仕向けられ、または殺前検査で廃用となった30ヵ月齢を超えた牛
- 3) ヘタリ牛：農場段階、輸送途中または食肉処理場での死廃牛であって、30ヵ月齢を超える牛
- 4) 通常と殺で36ヵ月を超える牛、の4亜牛群である。

BSE に感染している牛を発見しやすい、リスクの一番高い第一の亜牛群だけに焦点をあてるべきであると記述されているが、他の亜群からも情報が入手できるので、4つの亜牛群のうちから3つを対象としたサーベイランスを推奨している。しかし、年齢が4歳から7歳の牛で臨床症状を示した動物からサンプルを採取し、かつ、その結果が陰性の場合、最高ポイントの750点が獲得できるというように、感染牛が存在するかどうかという情報が一番得やすい第一群からのサンプリングがステータス評価には有効であることがわかる。

アメリカ農務省の報告書³⁾では、BSurveEモデルの応用例として各国・地域の実情に合わせて、次の3つのオプションを提案している。1) 適切でかつ十分なデータがある場合は、BSurveEモデルを使うことで有病率の推定などサーベイランス結果に信頼性を得ることができる、2) 詳細にわたる牛群の情報が入手できない場合でも、モデルにある表を活用することで、有病率などの情報を推定することができる、3) 希望するサーベイランスの基準を決定するためにモデルの表だけを利用してもよいし、これまでに集めたサーベイランス用サンプルから得た情報にもとづき得点を与えることもできるが、有病率は推定できない、である。

日本はBSEの発生があった国という現状（ステータス）であるので、本当に感染牛が存在するのかどうかを証明するというより、3.8.4.5.条に記載してあるように、有病率を推定したり、MBM混入飼料禁止やSRM除去政策の効果をモニタリングすることが現段階でのサーベイランスの最終目標となるであろう。BSurveEモデルは有病率の推定に有効であるので、OIEガイドランスを参考にしながら、上記の3つのオプションのうち、1)と2)を国内のサーベイランス結果に応用してみる価値がある。

スイス政府連邦獣医局 Dr.Heim より得た情報ではあるが、2005年の改訂前の目標ポイ

ント達成には、スイスでさえ 30 数年（日本は 70 数年）かかるかと推定されていたが、今回の改訂でデザイン有病率を高くした結果*、目標ポイント数が減少した。達成可能で現実的なガイドランスとするために、最後に摘発された感染牛が生れた年に遡ってサーベイランス結果をポイントとして追加できるなど、今後さらなる改正が行われる予定であるという。

* デザイン有病率を 2～10 倍高めたので目標ポイントは改訂前の 1/2 から 1/10 となった。

6 関連資料

- 1) http://www.oie.int/tahsc/eng/Reports/A_SCCDBJAN2005.pdf.

OIE は BSurvE モデルを BSE サーベイランス基準作成のために使用した。

- 2)

http://www.efsa.eu.int/science/tse_assessments/bse_tse/661/sr17_bsetse_bsurve_en1.pdf.

BSurvE モデルを使って推定したポイント値を基準に組み込むかどうかの議論が EFSA で行われ、専門家委員会で適切であるとの結論が出されている。

- 3) (http://www.aphis.usda.gov/vs/ncie/oie/pdf_files/bse_surv_usa_prop_jan05.pdf)

BSurvE モデルに関する科学論文が平成 18 年 2 月段階ではまだ出版されていないが、有効な資料として「OIE コードが推奨する BSE サーベイランス方法」と題するアメリカ農務省の 2004 年 7 月のレポートがあり、BSurvE モデルを使ったサーベイランス応用例（3 つのオプション）などについても記述してある。

レンダリング処理と T S E 病原体の不活性化

Rendering practice and inactivation of transmissible spongiform encephalopathy agents

Rev. sci. tech Off. Int. Epiz., 2003, 22(1), 297-310

D.M. Taylor, S.L. Woodgate

(SEDECON 2000, PDM group Ltd)

1 EU の GBR による分類

リスク要因 7、stability、internal challenge (レンダリング条件)

2 目 的

レンダリングの歴史や今日のレンダリング処理について説明し、レンダリングと BSE 蔓延との関連について既往研究をもとに整理する。また、レンダリング産業の将来についても言及する。

3 方 法

既往研究や政府、レンダリング関連当局の情報をもとに、現在のレンダリング処理や関連政策に至る経緯について EU を中心としてまとめられている。

BSE 蔓延とレンダリングの関係については、既往研究の整理により、①関係の疫学的証拠、②EU のレンダリング処理を適用した実験的研究のまとめ、③溶媒抽出 (Solvent extraction) の BSE 蔓延防止効果について考察されている。同様にレンダリングによるタローおよびタロー由来産物の BSE 安全性についても考察されている。

最後に、レンダリング産業の将来の可能性について新技術をあげて紹介している。

4 結 果

- ・ 従来レンダリングとは、熱処理により組織から脂肪を分離・加工処理する過程をさしていたが、1900 年代初頭に脂肪分を除去した固形物がたんぱく質に富み動物飼料として有益であることが確認されると、脂肪分の分離およびMBMの製造をさすようになった。現在の連続システムは 70 年代から 90 年代にかけて EU および米国で開発されたものである。
- ・ 現在 EU の規則では、人の食用に適した原料のみが動物用飼料の製造に適用可能とされ、雑食性動物、反芻動物への給餌および種内循環は禁止されている。
- ・ EU で認められている動物性副産物のレンダリング処理は、表 2 に示す 5 種である。脂肪を含む組織は、粉碎・過熱後圧縮、乾燥させ乾燥獣脂とタンパク質に分けられる。低脂肪な羽毛類は加水分解と乾燥によりフェザーミールとなり、血液は血漿とヘモグロビンパウダーに加工される。

- ・疫学的に、レンダリング処理によって製造された感染MBMの牛への給餌が、英国でのBSE蔓延につながったことが認識されると、レンダリングによるBSE病原体不活化の可能性が問われたが、80年代から90年代にかけて一般に適用されてきた時間・温度条件では仮にオートクレーブ時間を延長してもTSE不活化には限界がある。
- ・BSEおよびスクレイピー感染飼料を用いた実験により、近年英国およびEUで適用されてきたレンダリング処理工程では不活化は難しく、マウスを用いたスクレイピースパイク実験では、133度3気圧20分の条件を除く全てで感染性が認められた(Taylor 1997 (文献15))。しかし、高濃度の病原体を含む場合には、133度3気圧20分の条件下であっても感染性は保持され、加熱殺菌時間を延長しても不活化は困難である。ハイリスク組織が適切に除去された場合には、この処理法の有効性は保たれると考えられる。
- ・タローの製造率を上げ、高価格で取引される低脂肪なMBMを製造するための溶媒抽出(Solvent extract)は、70年代から80年代にかけて廃止された。この処理は、スコットランド地方で90年代初頭まで継続されており、スコットランドでのBSE発生数が少ないことなどから、BSE病原体の不活化との関係を検証する研究がすすめられたが、有機溶媒それ自体への浸漬に有効性は認められなかった。しかし、その後の熱処理による溶媒除去段階にわずかながら病原体削減効果が認められた。
- ・タローおよびタロー由来産物のBSE安全性については、疫学調査やスパイク実験の結果からリスクは低いと考えられている。不活化が脂肪含有率に左右されることや、プリオンが疎水性であることから、レンダリング処理中にタローへの吸着が懸念された(Appelら)が、現実の条件下での実験(Taylor 1997)ではタローの感染性は認められなかった。Appelらの実験では脳の洗浄抽出によるプリオンの塊を利用したことによると考えられる。
- ・将来の展望として、技術開発や認知の変化により熱やエネルギー、アミノ酸などレンダリング産物の利用可能性は広がることが期待される。

5 調査委員会のコメント

本論文はレンダリングに関連する現在までの歴史的経緯や知見をまとめたものであるが、サーベイ論文として位置づけられ、BSE病原体の不活化とレンダリング処理との関連を示す実験の詳細は不明である。この点に関しては、Taylorら(1995、1997(文献15))を参照されたい。

6 関連資料

- 1) Schreuder B.E.C., Geerstma R.E., van Keulen L.J.M., vanAsten J.A.A.M., Enthoven P., Oberthur R.C., deKoeijer A.A., Osterhaus A.D.M.E., (1998), Studies on the efficacy of hyperbaric rendering procedures in inactivating bovine

- spongiform encephalopathy(BSE) and scrapie agents. Vet. Rec. 142, 474-480.
- 2) Taylor D.M., (1997) Research on the safety of MBM with regard to bovine spongiform encephalopathy and scrapie agents. In Transcripts of an International Conference on meat and bone meal, 1-2 July, Brussels. European Commission, Brussels, 37-40, 42-44, 63.
 - 3) Taylor D.M., Fernie K., McConnell I, (1995) Inactivation of the bovine spongiform encephalopathy agent by rendering procedures. Vet. Rec., 137, 605-610.
 - 4) Taylor D.M., Woodgate S.L., Fleetwood A.J., Cawthorne R.J.G., (1997) Effect of rendering procedures on scrapie agent. Vet. Rec., 141, 643-649.
 - 5) Appel T.R., Wolff M., von Rheinbaden F., Heinzl M., Riesner D. (2001) Heat stability of prion rods and recombinant prion protein in water, lipid and lipid-water mixtures. J. gen Virol., 82, 465-473.

レンダリングのスクレイピー病原体に与える影響

Effects of rendering procedures on the scrapie agent

The Veterinary Record, 1997, December 20/27, 643-649

D.M. Taylor, S.L. Woodgate, A.J. Fleetwood, R.J.G. Cawthorne

(Institute for Animal Health, West Mains Road, Edinburgh EH9 3JF)

1 EU の GBR による分類

リスク要因 7、stability、internal challenge (レンダリング条件)

2 目 的

①1991年にEUで採用されていたレンダリング方式、②80年代以降、ほとんど適用されなくなった溶媒抽出およびその後の熱処理、③従来適用されていなかった高压処理による、スクレイピー病原体の不活化効果について、マウスを用いたスパイク実験により検証する。

3 方 法

スクレイピーの臨床症状をみせた羊の脳に、豚の骨と腸、場合によって脂肪を加えたものを原料とする。これを、以下の方法で処理する。

- ・ 一括システム：高温（最高 114℃）・大気圧・150 分（B）。
- ・ 連続システム：最高 100℃および 102℃・大気圧・50 分、最高 121℃および 138℃・大気圧・125 分の 4 タイプ（C・D・E・F）。
- ・ 連続システム（高脂肪サンプル）：100℃に加熱したタローを加え、30 分あるいは 120 分加熱。最高温度はそれぞれ 134℃（30 分）、138℃（120 分）に達した。（G・H）
- ・ 連続システム（減圧・高脂肪）：65℃に加熱したタローを加え、2 タイプの減圧・過熱方式で処理をした（I・J）。
- ・ 低温ウェット法として採用されている平均的な処理（K・L）。
- ・ 溶媒抽出法：最高 75℃で 30 分乾燥させた原料からタローと水分を除去し、減圧下（0.8 気圧 72℃）で 240 分乾燥させたもの（Mとする）に、豚のグリーブ（脂肪かす）を加え、80℃10 分間ヘプタンに浸した後、遠心分離により溶媒を除去した。これを 4 時間乾燥させたもの（N）、100℃の蒸気に 20 分さらしたもの（O）、100℃の蒸気に 40 分さらしたもの（P）。
- ・ 高压蒸気法：原料を 134℃20 分 30psig（Q）、136℃18 分 36psig（R）、145℃18 分 48psig（S）で処理、上記 M を 136℃20 分 38psig（T）145℃20 分 50psig（U）で処理。

Aを対象サンプルとし、上記B～Uを5種類の濃度に希釈したものおよび、IとSから得られたタローを、マウス的大脑および腹腔に投与し、900日間臨床症状を観察後、脳を染色

して海綿状脳症の有無を観察した。

4 結果と考察

- ・ 原料とした羊の脳の感染価は、 $\geq 10^{4.1}$ マウス大脳投与 ID₅₀/g（スパイク実験に用いた原料の感染価はその 1/10）であった。実際のレンダリング処理で均一に病原体が分布するとはいえないことから、この感染価は最悪の状況をフォローするものではない。
- ・ 高圧処理をした Q・R・S・T・U、およびタローはネガティブであったが、その他の処理ではいずれも感染力を保持していた。
- ・ ヘプタンによる溶媒抽出では、感染価の低下はみられなかった。

5 調査委員会のコメント

本研究により、高圧処理がスクレイピー病原体の不活化に有効であることが示された。現在、レンダリングの国際基準として採用されている 133℃・3 気圧・20 分の根拠となる論文である。しかし、原料の感染価が高い場合や、種の壁・感染経路（大脳内投与か経口か）の違い、BSE 病原体がスクレイピーと比較して熱に安定であることなどを考慮すると、この方法で完全に BSE 病原体が不活化されることが示されたわけではない。

6 関連資料

Taylor D.M., Fernie K., McConnell I, (1995) Inactivation of the bovine spongiform encephalopathy agent by rendering procedures. Vet. Rec., 137, 605-610.

文献 1 6 及び 文献 1 7

EU 執行委員会からの要請にもとづく欧州食品安全機関・生物学的ハザード専門委員会の BSE 関連牛の淘汰に関する見解 (2004 年 4 月 21 日)

Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on a request from the Commission on BSE-related Culling in Cattle. 21 April 2004 (EFSA BIOHAZ Panel)

The EFSA Journal (2004) 57, Question No EFSA-Q-2003-098, 1-8 pp

http://www.efsa.eu.int/science/biohaz/biohaz_opinions/420_en.html

BSE 関連牛の淘汰に関する EU 科学運営委員会の見解 (2000 年 9 月 14/15 日)

Opinion of the Scientific Steering Committee on BSE-related Culling in Cattle, adopted at the meeting of 14/15 September 2000

European Commission 報告書, SSC/14-15 September 2000/5.2m

http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out138_en.pdf

1 EU の GBR による分類

リスク要因 8、stability、internal challenge (BSE 関連牛の淘汰)

2 目 的

文献 1 6 は、EU 執行委員会からの 2000 年 9 月の報告 (文献 1 7) の改訂について検討せよとの要請を踏まえて、その後、新たに提出された各国からの意見や EU 内における疫学サーベイランス結果を参考にしながら、誕生コホートの定義、あるいは誕生コホート淘汰の意義と効果について、EFSA の見解を述べている。

3 方 法

EFSA の生物学的ハザード専門委員会 (Scientific Panel on Biological Hazards) が上記の目的を達成するために、以下の資料・データにもとづき議論し、その科学的根拠について検討を行った。

- 1) AFSSA の 2002 年 10 月 11 日の BSE 淘汰に関する見解
- 2) 2002 年 10 月 20 日のベルギー政府食品安全機関 (AFSCA) からの要請
- 3) デンマーク獣医局長 Dr. Willeberg からの 2002 年 10 月 22 日の手紙
- 4) EU 内で実施された疫学サーベイランスの最新の結果
- 5) 連邦動物ウイルス疾病疫学研究センターとベルン大学臨床獣医学部からの情報

4 結 論

1) 2000 年 9 月と 2004 年 4 月の報告書の結論にはほとんど違いがない。つまり、誕生コホートは BSE 陽性牛が誕生した日の前後 12 ヶ月（計 24 ヶ月）間に生れ、感染牛と同じ飼育群の中で育てられた牛と定義され、全群淘汰と比較しても誕生コホート淘汰だけでも汚染飼料に暴露された牛の排除という意味では同じ効果があるし、生産者の理解も得られやすいという観点から、誕生コホート淘汰がもっとも効果的である。

2) BSE に感染している牛の誕生コホート内での BSE 有病率は、健康な牛集団のそれと比較すると約 10 倍である。

5 考 察

より正確なデータや生体内で実施できる感度の高い試験が現在のところ存在しないので、2000 年の意見を変更するにいたるまでの議論はできなかった。特定の BSE 陽性牛の誕生コホートより感染牛が摘発された複数の農場におけるコホートからデータが入手できるようになるか、あるいは BSE が 2 例発見された全農場における第 1 例と 2 例目が誕生するまでの間の、時間の分布とその時間に関しての統計分析ができれば、上記結論がくつがえされる可能性もある。

6 調査委員会のコメント

今後の研究の進展が待たれる。生産者との関係を改善していくためにも、淘汰する牛頭数は極力少なくすべきである。食肉流通チェーンに誕生コホートを入り込ませない厳格な仕組みが確立できれば、摘発された感染牛以外は淘汰する必要がなくなる可能性もでてくるであろう。

7 関連資料

- 1) Letter D(2002)JM/khk/421251 by European Commission requesting the opinion of EFSA on “BSE-related culling in cattle” including annexes.
- 2) Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2001 laying down rules for the prevention, control and eradication of certain transmissible spongiform encephalopathies (TSE regulation) (OJ L 147 of 31.05.2001, p. 1).
- 3) SSC Opinion of 14/15 September 2000 on BSE-related Culling in Cattle
- 4) SSC Opinion of 11 January 2002 on the additional safeguard provided by different culling schemes under the current conditions in the UK and Germany.
- 5) AFSSA opinion (9 October 2002) on possible change in the measures for slaughtering herds in which a case of BSE has been diagnosed.
- 6) Report of the European Commission on the monitoring and testing of ruminants for

presence of TSE in 2002.

- 7) Anderson, R.M., Donnelly, C.A., Ferguson, N.M., Woolhouse, M.E.J., Watt, C.J., Udy, H.J., MaWhinney, S., Dunstan, S.P., Southwood, T.R.E., Wilesmith, J.W., Ryan, J.B.M., Hoinville, L.J., Hillerton, J.E., Austin, A.R., Wells, G.A.H. (1996). Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle, *Nature* 382: 779-788.
- 8) Supervie, V. (2002). Modélisation de l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine en France - Une approche par rétrocalcul, Université Paris V - DEA de Santé Publique - Option biostatistique.
- 9) Wrathall, A.E., Brown, F.D., Sayers, A.R., Wells, G.A.H., Simmons, M.M., Farrelly, S.S.J., Bellerby, P., Squirrell, J., Spencer, Y.I., Wells, M., Stack, M.J., Bastiman, B., Pullar, D., Scatcherd, J., Heasman, L., Parker, J., Hannam, D.E.R., Helliwell, D.W., Chree, A., Fraser, H. (2002). Studies of embryo transfer from cattle clinically affected by bovine spongiform encephalopathy (BSE), *The Veterinary Record* 150: 365-378.

第4章 ま と め

1 総合的ステータス評価のレビュー

本報告では、総合的ステータス評価のレビューを以下のように行った。BSE ステータス評価に関しては、まず①国際的基準となる OIE のリスク分析手法と、BSE に関する項目を中心に検討した(第 1 章)。続いて、文献的に各国におけるステータス評価の手法を比較した(第 2 章)。とくに、②OIE 基準の原点である EU の GBR の枠組み及び分析手法の解析と、GBR に基づく南米、スイス、韓国の評価方法を検討した。これらは基本的に定性的評価手法を用いている。③他方、カナダと日本は、GBR の枠組みを用いつつ、定量的評価法を試みているので、別グループとして検討した。

1) 国際獣疫事務局 (OIE) によるステータス評価

OIE におけるステータス評価の目的は、輸入国が輸出国における BSE の発生・汚染状況を把握することであって、その対象は OIE 加盟 167 カ国である。ステータス評価に関しては Part1. 一般規定のリスク分析手法と各論の BSE 項(2.3.13 章)に記載されている。リスク評価は一般に①侵入リスク、②暴露確率、③影響及び結果、④健康危害の定量化のステップからなる。

BSE リスクのステータスは1)リスク評価ー侵入リスク、暴露リスク、2)BSE 発見のための教育・訓練、3)臨床症状牛の届出義務、4)認定機関・研究所での検査とサーベイランスを評価因子とし、3 つのステータスに分類している(「無視できるリスク国」、「管理されたリスク国」、「不明国」)。なお 2005 年までは 5 つのステータスに分類されており、そのうち清浄国と暫定清浄国については、申請国から出されたデータをもとに専門家グループが評価した結果、アルゼンチン、アイスランド、シンガポール、ウルグアイの 4 カ国が認定されている。

< 海 外 調 査 >

スイス連邦獣医局

調査担当 筒井 俊之 動物衛生研究所
 山口 道利 京都大学大学院農学研究科

訪問先専門家 Dr. Dagmer Heim
 Swiss Federal Veterinary Office

調査期間 2006年3月8～11日

調査のため招聘した専門家 Dr. Bart Goossens
 European Food Safety Authority (EFSA),
 Scientific Panel on Biological Hazards
 TSE/BSE Unit Scientific Coordinator
調査委員会との意見交換実施日：2006年2月21日
(招聘期間：2006年2月19～24日)

< 文 献 翻 訳 >

工藤 春代 京都大学大学院農学研究科 (第2章 2)

一條 洋子 京都大学大学院農学研究科 (第2章 3)

西村 武司 京都大学大学院農学研究科 (第2章 4)

(報告書本編 完)

< 調 査 委 員 >

吉川 泰弘 (東京大学大学院農学生命科学研究科) 調査委員長
 門平 睦代 (帯広畜産大学畜産科学科)
 山本 茂貴 (厚生省 国立医薬品食品衛生研究所)
 筒井 俊之 ((独) 農業・生物系産業技術研究機構 動物衛生研究所)

< 調 査 協 力 員 >

細野 ひろみ (帯広畜産大学大学院畜産学研究科)
 山口 道利 (京都大学大学院農学研究科)

< 執 筆 分 担 >

第1章	藤田 陽偉	ＯＩＥアジア太平洋地域代表
	三浦 克洋	(社) 畜産技術協会
第2章 1	山口 道利	京都大学大学院農学研究科
	筒井 俊之	動物衛生研究所
2, 3, 4	三浦 克洋	(社) 畜産技術協会
5	山口 道利	京都大学大学院農学研究科
6	細野 ひろみ	帯広畜産大学畜産学研究科
7	山本 茂貴	国立医薬品食品衛生研究所
第3章 1	山口 道利	京都大学大学院農学研究科
2 文献 1	山口 道利	京都大学大学院農学研究科
文献 2	山口 道利	京都大学大学院農学研究科
文献 3, 4	細野 ひろみ	帯広畜産大学畜産学研究科
文献 5	山口 道利	京都大学大学院農学研究科
文献 6, 7, 8	筒井 俊之	動物衛生研究所
文献 9, 10, 11, 12	山本 茂貴	国立医薬品食品衛生研究所
文献 13	門平 睦代	帯広畜産大学畜産科学科
文献 14, 15	細野 ひろみ	帯広畜産大学畜産学研究科
文献 16, 17	門平 睦代	帯広畜産大学畜産科学科
第4章	吉川 泰弘	東京大学大学院農学生命科学研究科

BSE 病原体に汚染された牛肉由来製品の消費による経口感染が曝露の経路としては可能性が最も高い。また食物連鎖にもたらされる BSE の感染レベルには、と殺時の月齢が大きく影響する。BSE 病原体への曝露リスクは潜伏期間の早期では低い一方、潜伏期間の後期には急激に上昇する。さらに、くり返し曝露することで病原体の摂取量が増えて感染者の絶対数も増加すると考えられる。

と殺処理の中でも SRM による枝肉の汚染リスクが高いのは、脳組織の拡散を伴うスタンニング、ピッシングおよび脊髄の飛散を伴う枝肉の背割りである。SRM が除去されていない場合では、食肉加工中にも汚染リスクがある。交差汚染のリスクを伴うその他の工程としては、頭部の処理と枝肉のトリミング処理が挙げられる。SRM および機械回収肉がソーセージ、ハンバーガー、パティ、缶詰牛肉製品などの調製に使用されている可能性がある。これらの製品が BSE 潜伏期間中の牛を原料にしている場合、高齢牛が使用されている可能性があるため製品のリスクも高くなる。

このようなリスクシナリオに基づいて、総合的リスク評価が行なわれている。こうしたリスク評価も今後参考にする必要がある。

4 今後の課題

GBR評価その結果に対して消費者団体が見解を表明しても、科学的裏づけがなければEFSAは見解を考慮しない。また一般に向けてパブリックコメントを行っていない。しかし、GBRに基づいて二国間のSPS協定を議論するに当たっては、当該国は互いに自国の消費者に向かって、ヒトへの健康危害の評価結果に関して説明責任を持つ。とくに、リスク評価の基準やBSEに対する考え方の違いがある場合には問題は複雑である。当該両国が対応できるようなリスク評価基準が国際的に示される必要がある(現在はOIEのステータス評価システムがこの役割をおっていると考えられるが、WHOやFAOのスタンスとやや異なっている)。

BSEステータス評価とヒトの健康危害評価には、これまで指摘してきたような差が存在する。オーストラリア、ニュージーランドでは、ヒトの健康危害を評価対象として、リスク評価を行った報告書を公表している(資料編Ⅳ参照)。こうした評価とステータス評価を合体させた総合評価が必要とされるであろう。

上の報告書の概要は以下のようなものである。BSE病原体がヒトに感染するには、BSEに感染した動物が食物連鎖に入る可能性、消費される動物の部位や量、その組織の感染力などさまざまな要因が関係していると考えられる。しかし、ヒトがvCJDを発症するBSE原因物質への曝露量および頻度は不明である。また缶詰肉やソーセージ類などの牛肉製品の加工に使用される加熱条件では、BSE病原体を不活化できない。ただし、少なくともゼラチン製造における水酸化ナトリウム処理ではスパイキングテストなどによりBSE病原体の感染力を不活化できることが科学的に明らかになっている。

ヒトへのBSE病原体の伝達は病原体の含有量が製品によって異なるため、牛肉製品によるリスクが同一というわけではない。リスク評価の中でBSE病原体を多量に含むと特定された動物由来製品には、脳組織や脊髄などのいわゆる特定危険部位(SRM)と、機械回収肉があるが、食用コラーゲン、食用牛脂、ゼラチン、乳および乳製品の摂取によって消費者にBSE病原体が伝達する可能性は低いとしている。

3 結 論

GBR のめざしたもの: GBR は基本的にトップダウンのリスク評価であり、BSE 感染の臨床症状牛あるいは前臨床症状牛が1頭以上発見される可能性について定性的指標を与えるものである。輸入生体牛、輸入肉骨粉などの侵入リスクと国内での暴露および肉骨粉等を介した国内牛での増幅リスク(飼料規制と遵守、届出と検査によるBSE牛排除、SRM除去などによる安定性)を評価の基準としている。従って GBR は①飼料規制措置等の安定性と侵入リスクレベルから評価するものであって、②サーベイランスデータは必ずしも必要としない。GBR は国際的に認められた共通の定性的評価方式であり、異なった国のリスクレベルを比較することも可能である。

GBR の利点: サーベイランスデータを必要としないため、BSE 検査を実施していない国についても評価が可能である。また、BSE 汚染が不明な国であっても、1頭の陽性牛が出る可能性について、非常に感度よく評価できるシステムになっている。また評価は定性的であるので、評価レベルの幅を大きく取ることが可能である。

GBR の欠点と限界: 評価レベルの幅が広く、定性的であるため、そのレベルの境界が不明である。とくに GBR II と GBR III の境界の弁別は難しい。また陽性牛が発見された国では、その後の管理措置によってレベルが変わった場合、これまでの GBR ではサーベイランスデータを評価へ組み込む方法ができていないので、GBR III のままであり、レベルアップを行うことができない。GBR III から、突然、暫定清浄国のための評価を依頼することになる。また GBR は BSE 汚染リスクを評価するものであり、ヒトへの危害を評価するものではない。輸出入には背景の生体牛汚染レベルと牛由来物品に由来するリスクの総和としてヒトへの危害評価が必要であり、この点をカバーした国際的評価基準が求められる。

4) リスク要因6に関連する論文（サーベイランス）

OIEから提示された新しいBSEサーベイランスガイドラインである。しかし、2005年の提示案に関しては、2006年にさらに改定案が指示されており、モデルと現実のサーベイランスデータとのずれが問題として提起され始めている。

基本的には4つのカテゴリー（臨床的発祥牛から運動失調牛、死亡牛、健康牛）と年齢の組み合わせで、リスクポイントをきめ、ステータスに応じたA,B型サーベイランスを要求している。わが国は2006年のOIE総会に向けて、BSE発生国のうち、発生規模の高い国と低い国に分けて、カテゴリー別のBSE陽性率を分析し、EUのモデル(BServE)が、必ずしも適切でないことを主張している。新しいガイドラインの検出限界がA,B型サーベイランスでそれぞれ、5万頭、10万頭に1頭の感染牛を検出するレベルであることが、リスク管理の評価として妥当かどうかの議論も、将来的に必要であろう。

5) リスク要因7, 8に関連する論文（レンダリングと疑似患畜の淘汰）

レンダリングの歴史や、現在EUなどで行われているレンダリングの処理、レンダリングとBSEの関連、レンダリング工程を再現して不活化効果を評価したもの（TaylorらによるスクレイパーとBSEプリオンを用いたスパイクングテストのレビュー）、溶媒抽出法の効果等について考察している。また動物性油脂（タローについて）に含まれる不純物にプリオンが含まれる可能性について考察している。なお新しい技術開発で、より安全性の高いレンダリング産物の生成の可能性についても述べている（文献13）。

文献14は、レンダリング過程におけるBSEの不活性化の効率をスパイクングテストにより評価したものである（スクレイパーを用いて評価している）。GBRの安定性評価、とくに133℃、3気圧、20分の国際的基準の根拠となった論文であり、安定性評価には欠かせない論文である。

疑似患畜の範囲に関しては2006年のOIE提案で、従来の同居牛、BSE牛から生まれた牛を対象にしたのに対し、同居牛のみへの変更の提案がなされた。本報告ではとくに見直しの根拠となるデータは示されていない。

3) リスク要因3, 4, 5に関連する論文（安定性評価）

文献6はBSEの交差汚染によるリスクをEFSAの専門委員会が定量的評価としてレビューしたものである。最悪のシナリオでは(背景のBSE汚染が高いことを前提にしている)、交差汚染0.1%であっても $5 \times 10^{-5} \text{ID}_{50}$ が年間牛1頭当たり摂取されるとしている。これは汚染が1%であれば5万頭あたり1頭BSEが発現する確率が50%であると考えられる。GBR III(平均的EUの国々)で0.1%の交差汚染(通常の完全飼料規制とSRM除去)では、EU全体の4,500万頭で1~500頭の牛が毎年BSEに感染する恐れがあるという指摘は、BSEの撲滅が容易でないことを示唆している。また肉骨粉以外にもステータスレベル別リスク評価されている。実際のサーベイランスデータを用いて検証すれば、非常に有用なモデルになると考えられる。

Abrialらは、牛への肉骨粉が禁止された後の1990年以後に生まれたBSE牛について地理的分布をもとに、鶏・豚飼料の交差汚染の可能性を解析している。BSEリスクは鶏分布とは相関せず、豚の飼養密度と関連していた。英国の疫学データも類似のリスクを示唆している。Stevensonらの研究も同様に英国における地理的分布の特性と飼料規制後の豚飼育との関連を指摘している。わが国では発生例が少なく、交差汚染の影響を評価することは難しいが、1996年の通達以前と通達後、2001年の完全規制後に感染した症例については参考になるかもしれない。

文献9はタローのリスク評価(2001年)を再び実施した(2005年)ものである。定量的リスク評価を行っている(文献6と同様交差汚染の定量評価を実施)。タロー(イエローグリースを含む)のリスクに関しては、1995~1996年、わが国へのオランダからの輸入に関して、そのリスクが問われているので、本文献は参考になる。

文献10、11はSRM除去のための月齢下限を適正化するためのリスク評価を行ったものである。発症例および実験感染例からのデータの収集がさらに必要とされている(Wellsらの報告では舌扁桃が新たに感染性を有していたことが明らかにされた:新たにSRMに組み込まれた)。

2 BSE ステータス評価要因の基礎となった文献のレビュー

ここでは、リスク評価の要因1～8の基礎となった文献について、それぞれの要因別に論文の特性、GBRとの関連、科学的評価などについてなされたレビューをまとめた。各論文の内容に関しては第3章を参照されたい。

1) リスク要因1に関連する文献 (BSE 感染牛のリスク)

Ferguson らによる BSE の back-calculation モデルであり、BSE の潜伏期間分布関数の理論的根拠となっている。Arnold らの論文は同様のモデルを用いて、より詳細に英国のデータにあうように解析(ケースコントロールスタディ)を進めている。背景リスクとしての英国の汚染状況をもとに、有病牛のデータから生後どの時期がもっとも総合的感染率(暴露確率と BSE 感受性)が高いかも議論している。どちらも GBR のリスク評価に利用されている貴重な論文である。

2) リスク要因2に関連する文献 (侵入リスク評価)

Schreuder らの論文では、英国の牛の汚染状況を背景に、英国からの輸入牛の汚染リスクの評価を進めるための理論的根拠を分析している。基本的には1985年から1989年(もっとも汚染が進んだ時期)に英国から輸入した生体牛の数と輸入年前年のコホートの累積 BSE 発生頻度の積で表している。また推計上のバイアスを含めて考察している。

累積 BSE 症例の発生頻度がもっとも高い生年コホートの摘発率を1%としたとき、若齢牛を含めて補正すると有病率は5%になる(5年を超えて生存する牛が5頭に1頭であるため)。さらに EU のアクティブサーベイランスのデータで補正すると、感染非発症牛はこの4～6倍となり、感染率は最高時20～30%ということになるが、根拠となる症例摘発頻度が1%であるという見解は GBR2000 にはないようである。

一般的に BSE リスク評価の重み付けを考えた場合、侵入リスクの重要性はもっとも重い、次いで国内での規制措置とくに SRM の処置であり、飼料規制の遵守度がこれに次ぐ。サーベイランスと摘発は、全頭を検査するのでなければリスク回避措置としてはそれほど高いものではない。ステータス評価にあたり、各項目を重み付けのポイントにするか、そうでなければ項目別の定性的評価に還元するほうが実態にあうと思われる。

5) 総合的ステータス評価のレビューのまとめ

海外での調査あるいは招聘研究者の意見に見られたように、GBR は定性的評価で、基本的には、侵入リスク評価と国内対策の安定性からリスク評価を行うものである。評価に関しては定量的評価が不可能と考えており、半定量的評価から定性的評価に変更している。国際的に評価が必要な場合、データの質と量の限界を考えると定性的評価が適切であるかもしれない。

しかし、結果を定性的評価に還元する場合でも侵入リスクは定量化しやすい性格のものであり、カナダ、日本に見られるように詳細に理論化しているケースもある。この場合はモデルの適切さ、シミュレーションと入力データの正確さに影響される。他方、国内措置のリスク評価の定量化を試みたのは日本だけである。リスクポイントの重み付け等に工夫が必要である。ポイント制の適正化のために、科学的検証を試みる必要がある。

規制後の科学的な実績データが得られる英国やスイスのデータを利用して、重み付けポイントの適正化を図れば、ステータス評価に利用可能と考えられる。すなわち①国内措置のリスクの定量化に当たり、項目別重み付けを理論的に解析し、ポイント化する。②スイス、EU 等のサーベイランスデータに基づく、発症頭数の減少率と取られた施策の種類、その遵守率などを国別に比較して、国内措置によるリスク低減効果を指標に重み付けの適正化をはかる方法である。この方式が可能であれば、「リスクの不明国」についてもステータスレベルを総合的に評価することが可能になるかもしれない。

で発見された例を含め、死亡牛・運動失調牛などのハイリスク牛の一部を対象としてサーベイランスを行い、その結果、5頭の陽性例が見つかった。とくに国内 4 例目は 1997 年の飼料規制を法制化した後に生まれた個体(2000 年生まれ)である。この事実から検証すると、モデル、シミュレーション、入力データのいずれかに問題があったこと、国内暴露モデルを欠落させた評価が不十分であったことが明らかとなる。評価モデルの再評価が必要とされる。

(2) 日本で開発された定量的ステータス評価

わが国(農林水産省)が独自に行ったステータス評価であり、日本だけでなく、他国も評価できるシステムになっており、OIE のステータス評価を忠実に当てはめようとしている。BSE 発生国についてはサーベイランスシステムとそのデータに基づき低発生国と高発生国に分類している。また、未発生国についてはリスク評価を定量化したのち、低リスク国か高リスク国かに定性的に分類している。また、これまで定量化が困難であった暴露リスク(飼料規制)、防御システム(届出、教育・訓練、サーベイランス、検査システム)をポイント制にし、定量化したのち、定性的評価に組み込むという、非常にユニークな手法を用いている。

リスク評価の理論的モデルはカナダと類似しているが、以下の問題を含んでいる。侵入リスク評価に関して①該当国を 17 ヶ国に限る理由(日本に輸出実績のある国かあるいは当時の BSE 発生国か)、②輸入期間が 1993 から 2000 年に限られる根拠、③SRM の除去確率と効果、加熱処理に回った確率と効果は、それぞれ異なる項目である。1 つは起こりえる事象の確率であり、他は(ここで言う効果は)感染価の低下である。この 2 つを掛け合わせた場合の単位は何になるのか? またこうした計算は定量的に可能か? という問題である。

国内暴露リスク評価に関する問題としては①飼料規制のポイントの多寡は適正か? また、その根拠は? ②サーベイランスの各項目の重み付けポイントは正当か? また、その根拠は? といった問題があげられる。

総合判定に関しては各項目(侵入リスク、暴露リスク、サーベイランス)を 100 点換算することの正当性とその根拠が問われることになる。

4) GBR に基づき定量的解析を試みた国々について

GBR の評価方式に基づきながら、詳細に定量的評価を試みた国がある。カナダと日本である。ここでは定量的評価の特徴と限界、問題点などについてレビューを試みた。

(1) カナダを対象とした定量的ステータス評価

カナダは OIE のステータス評価基準に基づきながら、独自に定量的リスク評価を進めた。ステータス評価の項目は①リスク評価、②教育・訓練、③届出義務、④サーベイランス、⑤認定機関での検査である。しかし、実際の定量的評価はリスク評価のうち、侵入リスク、暴露評価、リスク推定に限られている。これはスイスの評価と同様、他の項目が定量化になじまないことが原因と考えられる。その点では、GBR の増幅リスクの安定性にかかわる定性的評価方式は現状にあった方法論といえる。

カナダのリスク評価方式は、「国内で少なくとも1頭以上の新たな BSE 感染が生じる確率を評価するには、全事象確率から新たな BSE 感染は1頭もなかったという確率を除けばよい」というものである。実際には輸入牛群中の感染確率、感染牛がと畜場で処理される確率、レンダリングに入る確率、牛に飼料として戻る確率、経口感染する確率を考え、それぞれの事象の起こらない確率の和を1から引いたもの(P)を、少なくとも1頭以上感染した確率としている。

肉骨粉の輸入がないということで、実際には輸入生体牛に由来するリスクを詳細に評価している。この分析方法には見るべきものがある。しかし、このリスク評価には以下の問題がある。①モデルの理論的考え方には問題がないが(もっと単純化してもよいと思われる)、データを入力する場合の推計(シミュレーション)モデルの正当性、②入力データそのものの正当性、③国内暴露による増幅のモデル式の欠損である。結果的に侵入リスクは非常に低く、増幅も無視できるという結論になっている。

しかし、実際には英国からの輸入牛での BSE の発見例(1993 年)を除き、米国

らなかった。従って、韓国の国立大学と国立研究機関が共同して独自に GBR の評価方式に基づいて自国のステータス評価を行っている。リスク因子は SRM の処理項目等を除けば、ほぼすべての因子が組み込まれている。牛群構成等の分析、給餌、サーベイランス、輸入肉骨粉、輸入牛の追跡・淘汰などの因子に関しては詳細に分析されているが、問題は、①侵入リスクに関し EU の輸出統計データと韓国の輸入記録の乖離である。また②SRM の処理、③レンダリングの実態、④国内産の肉骨粉の利用等に関してデータがない。基本的には侵入リスクシナリオを否定することでリスクがないと結論付けている。

しかし、EU のデータを採用した場合、侵入リスク評価は中等度になり、国内の安定性は低く(BSE 検査は 1996 年、2001 年に飼料規制、MBM 給餌禁止は 2003 年開始となっている。飼料工場の交差汚染はありえる。)、十分に国内での感染増幅が考えられる(不安定)という評価になってしまう。また OIE のサーベイランスポイントでも、健康牛の検査例が多く、高リスク牛の占める割合が低いために、十分なポイントに達していないということになる。その意味では GBR に基づくステータス評価あるいは OIE のステータス評価様式を利用しているが、侵入リスクがないという前提での分析であり、正当に GBR 評価法を利用しているとはいえないと考えられる。

分析中に述べられている事項で特筆すべきことは、SRM の利用である。GBR モデルはあくまで SRM はレンダリングに廻り、肉骨粉として再利用されるという EU のデータに基づいた評価である。韓国の分析で述べられているように SRM がレンダリングよりはヒトの食用に利用される可能性が高いとすれば、文化の違いによる新しいリスクモデルが必要とされる。本文中にある「韓国人は SRM を好むので、もし、BSE が韓国で発生したら vCJD(変異型クロイツフェルトヤコブ病)の広がる可能性は他の国よりも高いということを意味している」という記述は、ステータス評価とは別に、ヒトへのリスク評価が必要なことを示しており、EU をモデルとした GBR の 1 つの弱点を示している。アジア諸国を分析するさいには、と畜場における SRM の取り扱いと利用に関するフローチャートを作成し、そのリスクモデルに従って、ヒトへの危害評価も行う必要がある。

ステータス評価とは直接関係しないが、食物連鎖から SRM を取り除いている国はアルゼンチンのみである点を考えると、他の国では SRM は食用、あるいはレンダリングに使用されていること、飼料規制も反芻動物由来から反芻動物(チリ)、哺乳動物由来から反芻動物(アルゼンチン、ブラジル、コロンビア、パラグアイ、ウルグアイ)であり、生産ラインは未分離であり、牛由来肉骨粉に関しては反芻動物以外の動物への給餌は行われていると考えられる。交差汚染のリスクに関しては GBR では考慮されていない(EFSA の専門委員会では後述するように交差汚染の定量的評価を試みている:2 の 3) を参照)。

(2) スイスにおける BSE のリスク評価

スイスの評価はたんなる GBR によるステータス評価というよりも、スイスが行った管理措置の有効性の評価も分析している点で興味深い。とくに GBR で直接的に評価の対象としなかった疫学分析、原因究明、ヒトへのリスク回避措置、経済影響等の項目を設けている。分析内容は記述的であり、疫学調査結果のみ定量的に示されている。スイスは BSE 発生国であり、GBR III に分類されることは明らかであるので、ステータス評価よりも、原因究明とリスク管理措置の評価に重点をおいたのであろう。しかし、肉骨粉の使用規制に関する遵守度などに関しても違反事例の記載はあるが、定量的に評価するためのモデルはない。モデルを作成することはそれほど困難ではないことを考えると、たとえモデルを作っても、定量的に分析するに足る科学的データが得られないことから、管理措置の記述と疫学的データによる有効性の検証という方法をとったと考えられる。

飼料の完全規制(real feed ban)以後に出生した牛で感染牛が見つかったことから、現在の規制措置でもなお潜在的な弱点があり、BSE の撲滅が出来ない点が記載されていることは示唆に富んでいる。完全規制後のリスクモデルは提案されていない。

(3) 韓国における BSE のステータス評価

韓国は EU に牛由来産品を輸出する機会がないために、GBR 評価の対象にな

ンプロット法(WB))、トレーサビリティは1995年開始、肉骨粉給餌は1996年禁止、リスク評価は1994,96,98年に更新している(レベルI)。

ブラジルは1991年英国からの生体牛輸入禁止(BSE発生国からは6,215頭)、肉骨粉は英国・フランスから0.3トン。1990年届出制、1995年教育・訓練開始。肉骨粉給餌禁止(1996年)、1997～2002年に16,888例検査(臨床検査、1,700例は病理組織及び免疫組織化学的検査)。レベルIと評価されているが、データの信憑性に問題があるかもしれない(2005年6月にレベルIIに変更された)。

チリは1990年英国からの生体牛輸入禁止。デンマークから65頭、肉骨粉はデンマークから151トン、1996年届出制、サーベイランスは1990年(病理検査)から開始、1,450例を検査(2000年ICH導入)。肉骨粉給餌禁止は2000年に実施、GBR評価はレベルIとされた(2005年6月にレベルIIIに変更)。

コロンビアは届出制・BSE発生国からの生体牛輸入禁止が2001年(EUから226頭)、肉骨粉給餌禁止2002年。1998年～2002年に100頭検査。教育・訓練は2002年開始。BSE牛は発見されていないが、可能性はあるとしてレベルII。

パラグアイは1996年に英国、発生国から輸入禁止。牛・肉骨粉の輸入はない。1996年届出制、1997年からサーベイランスと教育・訓練開始。評価はレベルI。

ウルグアイ1988年輸入禁止(英国から9頭)。肉骨粉輸入はない。1994年届出制、教育・訓練開始、1996年飼料規制、1998年サーベイランス導入(病理検査)。ステータスレベルI。

南米11カ国に関しては、上記のようにOIEのガイドライン及びGBRによりステータス評価が進められた。主要6カ国(アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、パラグアイ、ウルグアイ)についてはデータに基づき評価しているが、EUを対象としてなされたほどの厳密性はないように思われる。他の5カ国(ボリビア、エクアドル、ガイアナ、ペルー、ベネズエラ)に関してはステータス評価に必要な管理措置のデータがないとして評価が行われていない(2005年8月に再評価が行われている)。データ不足により科学的な評価が不可能という結論は、実際の国際貿易に関しては問題の解決にはならない。この点ではOIEの「リスク不明国」という定義のほうがわかりやすい。

②生体牛、肉骨粉等の輸入、③給餌、④肉骨粉禁止、⑤SRM 禁止、⑥サーベイランス、⑦レンダリング、⑧疑似患畜の淘汰。1999 年の草案では半定量的分析が行われていたが、データの質・量の不明確さから、2000 年の完成版からは定性的分析になっている。定量性評価を放棄したため、とくに GBR II, GBR III の区分は不明確になっている。

GBR 評価に当たり、侵入リスクはピーク汚染時の英国を基準に、重み付けがなされるが、評価結果は「極めて低い」から「極めて高い」の7段階に区分される(例:英国ピーク時の生体牛輸入 20 頭から100 頭、あるいは肉骨粉 20t~100tを中程度としている)。安定性評価は 3 つの要因、すなわち①給餌、②レンダリング、③SRM 除去で評価される。結果は最適から極めて不安定まで 7 段階に分類される。「最適」では BSE が急速に減少すると考えられ、「極めて不安定」では急速に増幅すると考えられる。しかし、実際のGBR評価は侵入リスク(輸入生体牛、肉骨粉)と増幅リスク(給餌、レンダリング、MBM/SRM 禁止)の定性的評価の組合せとなっており、その他の要因(牛構成群、疑似患畜の淘汰、サーベイランス)は直接的には評価に組み入れられていない。

もともと、GBR 評価は、ある時点の対象国のリスクステータス(BSE が存在する可能性とその程度)を評価する方法であり、サーベイランスに基づいてリスク管理措置の有効性を定量的に評価するシステムではない。この点では OIE のステータス評価がサーベイランスデータを含めて「リスクの無視できる国」あるいは「管理された国」の基準の判定要素としていることと対照的である。

3) GBR に基づく定性的ステータス評価が行われた国

(1) 南米 11 カ国の評価

南米の 11 カ国のステータス評価は以下のようになされている。アルゼンチンは生体牛を英国から 19 頭、スイスから 17 頭、EU から 203 頭輸入している。肉骨粉輸入はなく、1990 年 BSE の届出制、教育・訓練を開始、BSE 検査は 1990 年～2002 年に 13,000 検体を調べている(病理、免疫組織化学検査(ICH)、ウエスタ

OIE のステータス評価法は、基本的に EU の科学運営委員会 (SSC, 後に EFSA) の GBR に基づいているが、サーベイランスデータと管理措置の実施状況を評価に取り入れている。とくにサーベイランスにおける対象牛の類型化と加齢による重み付け、およびクリアーポイント制などは GBR の定性的評価法とは異なった側面である。また、国際の貿易を念頭において、ステータスの分類をより単純にすること、ステータス評価に基づく牛由来物品のリスク基準を決めることに重点を置いている。基準はリスク不明国を含めて貿易が成り立つような、最低基準を要求する傾向が見られる。

2) EU の科学運営委員会 (後に EFSA 専門委員会) による GBR 評価方式

GBR 評価法は EU の科学運営委員会により 1998 年に開発が始められ、2000 年に完成・公表された。EU による BSE ステータス評価は加盟国への BSE 汚染を防ぐため、輸出国の汚染状況を評価するものであって、その対象は加盟国のほか、EU に牛肉由来製品の輸出を希望する国である。ステータスは下記の 5 つの因子により評価される①リスク評価 (主として GBR を用いる)、②臨床症状牛に関する教育、③報告・検査義務、④継続的 (7 年間) サーベイランス、⑤認定検査機関での検査判定。GBR 評価は定性的評価であり、潜在的な BSE 浸潤でも評価可能である。ステータスは 5 つのカテゴリーに分類される (清浄国、暫定清浄国、最小汚染国、中等度汚染国、高度汚染国)。科学運営委員会は 2003 年 4 月まで評価を行っており、その後、評価は EU の食品安全機関 (EFSA) に引き継がれた。

実際の GBR 評価には 3 つの仮定がおかれている。すなわち① BSE の発生源は英国である、② 英国以外では輸入物品により侵入を受けた、③ 伝達 は飼料による。GBR 評価モデルは侵入リスク (external challenge) と暴露確率 (internal challenge) を統合評価し (overall challenge)、これに病原体の拡大を阻止する能力 (安定性: stability) を組み合わせて総合評価する方式である。

GBR 評価のためのリスク因子は以下の 8 項目である。① 牛群構成・飼養形態、