

研究課題の概要

研究課題名	vCJDリスク評価のための効果的BSEサーベイランス手法に関する研究
主任研究者	山本 茂樹
所属機関	国立医薬品食品衛生研究所
研究成果の概要	<p>BSurvE法を用いて、日本国の2007年における有病率が100万頭当たり2頭程度と推定した。BSE感染の数理モデルを構築し、飼料規制が完全に機能している場合について、感染牛は2002年に根絶され、陽性検体は2013年以降に一頭以下になることを予測した。検査月齢を変更した場合の、感染牛のうち食肉になるもの、および食肉中に含まれる感染価の期待値の性・品種別割合を試算した。結果として、全頭検査と21ヶ月齢以上検査の場合で、ほとんど差が無いことがわかった。日本人のvCJD罹患のリスクの推計を行った。vCJDの平均潜伏期間やその分散を逆計算法と最尤法により推定する手法を用いた結果、2007年までにvCJDに罹患したと考えられる人数は約0.07人と推定された。輸血による患者発生の可能性は帰国後10年以内に1名程度と推測された。外科手術を通しての感染は、感染者の帰国後15年以内に0.1名程度と推測された。</p>

食品安全委員会 の本研究課題に 対する事後評価・ 総合コメント	<p>目標以上の成果が得られた。ヒトのvCJD発生の解析がなされ、今後のBSE対策に活用が期待される。今回の成果について広く国内外にフィードバックすることが望まれる。</p>
--	---

研究成果報告書（研究要旨）

研究課題名	vCJDリスク評価のための効果的BSEサーベイランス手法に関する研究
主任研究者名	所属： 国立医薬品食品衛生研究所 氏名： 山本 茂貴(研究課題番号：0604)

○研究要旨

1986年に英国において初めて確認された牛海綿状脳症(BSE)は、牛の脳に海綿状の病変が現れ、神経症状の発現から死に至らしめる疾病である。その後の研究により、人に同様の症状を起こす変異型クロイツフェルト・ヤコブ病との関連が疑われたことから、人獣共通感染症として公衆衛生の観点からも非常に重要な疾病となった。日本を含む各国では、OIEが定める基準に基づき一定頭数についてBSE検査が実施されているほか、独自の基準に基づいて農場段階及びと畜場段階でそれぞれBSE検査が実施されている。しかしながら、日本においてはスクリーニングとサーベイランスが明確に区別されずに行われており、全頭検査がいかにもBSEの摘発に適した手法のごとく思われていることから、BSEに対して国民が正しく理解しにくい状況にある。

日本のBSEリスクを正しく評価し、さらにvCJDの発症予測をするためにもBSEの浸潤状況を正しく把握する必要がある。本研究ではBSE浸潤状況の把握、およびvCJDリスクの定量的解析を目的に次の項目について研究を行った。

- わが国のBSEサーベイランスの統計学的検証（主任研究者 山本茂貴）：BSurvE法を用いて、日本国の2007年における有病率が100万頭当たり2頭程度であること、および2006年における有病率が100万頭当たり4頭程度であること推定した。この推定結果を出生年別に分析することで、国内の飼養牛のBSE曝露は1996年と2000年に大きなものがあつたことが推測された。また、BSE感染の数理モデルを構築し、感染牛動態予測および陽性検体動態予測を行った。飼料規制が完全に機能している場合について、感染牛は2002年に根絶され、陽性検体は2013年以降に一頭以下になることを予測した。さらに、BSEサーベイランスポイントの観点からBSE検査計画を評価した。と畜牛全頭検査を3歳以上全頭検査に変更する場合、検査頭数は33%削減されるが、サーベイランスポイントの総和の変化は4%程度であり、サーベイランスポイントの観点からは大きな差がないことが分かった。
- OIEサーベイランスモデルの検証（分担研究者 吉川泰弘）：主要国のBSEサーベイランス状況を調査し、各国のステータス評価をOIE基準に基づいて算出した。OIEサーベイランスシステムが低汚染国にも有効であるかを明らかにするには、低汚染国である日本のBSE検査データを解析する必要があるが、その解析に必要なBSE汚染状況の詳細な調査を行った。我が国におけるvCJD症例の出現シナリオを想定した。その結果、2010年±2年でvCJD患者が出現する場合、英国モデルでは0.3～2.0人、フランスモデルでは、ワーストシナリオで5～10人のvCJDの症例が出現する可能性も考えられた。
- 世界のBSE発生実態把握・推計ならびにvCJD発生予測のため方法論のレビューと提言（分担研究者 川村孝）：日本国におけるBSE感染牛の発症、と畜および検査モデルを構築し、感染牛のうちBSEを発症するものおよび検査陽性と判定されるものの性・品種別割合を試算した。その結果、ホルスタインメスの検査陽性率が多品種に比べて高いことが分かった。また、モデルの更なる改良を行い、検査月齢を変更した場合の、感染牛のうち食肉になるもの、および食肉中に含まれる感染価の期待値の性・品種別割合を試算した。結果として、全頭検査と21ヶ月齢以上検査の場合で、ほとんど差が無いことがわかった。全頭検査を行った場合、年

間曝露人数は約 11,000 人減少したが、全頭検査と 21 ヶ月齢以上を検査する場合には差はほとんど認められなかった。また、全頭検査を行った場合、一食あたり曝露量は約 0.0004CoID50 減少したが、全頭検査と 21 ヶ月齢以上を検査する場合には差はほとんど認められなかった。

- 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の理論疫学的リスク構築とその定量化に関する研究 (分担研究者 梯正之) : わが国の vCJD 感染者の推計として、英国渡航による感染を取り上げ、1980 年から 1996 年の日本人英国渡航者数ならびに滞在日数に関するデータを収集し、おおまかな感染者数の推計を行った。その結果、この間に vCJD に感染したと考えられる人数は 0.11 人と推計された。この結果を踏まえ、日本人の vCJD 罹患のリスクのより精密な推計を行った。精度を上げるために、vCJD の平均潜伏期間やその分散を逆計算法と最尤法により推定する手法を用いた。計算結果は、2007 年までに vCJD に感染したと考えられる人数は約 0.07 人と推定され、おおまかな推計値 0.11 人より幾分小さくなった。また、輸血による患者発生の可能性は帰国後 10 年以内に 1 名程度と推測された。外科手術を通しての感染は、感染者の帰国後 15 年以内に 0.1 名程度と推測された。
- vCJD 及び BSE サーベイランスの統計学的検証 (分担研究者 橋本修二) : vCJD サーベイランスと BSE サーベイランスの統計学的検証において、わが国の現行サーベイランスに対する統計学的な視点から検討すべき課題を整理した。公表された資料から実施方法に関する情報および実施結果のデータを収集することにより、vCJD サーベイランスでは CJD の捕捉や vCJD の診断などが、BSE サーベイランスでは BSE の捕捉 (検査感度を含む) や BSE ハイリスク牛の特徴を把握することが重要な検討課題であることが分かった。

研究成果報告書（本体）

研究課題名	vCJDリスク評価のための効果的BSEサーベイランス手法に関する研究 (研究期間：平成18年度～20年度)
主任研究者名	所属： 国立医薬品食品衛生研究所 氏名： 山本 茂貴(研究課題番号：0604)

1. 研究の概要

1986年に英国で初めて確認された牛海綿状脳症（BSE）は、人に同様の症状を起こす変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）との関連が疑われたことから、人獣共通感染症として非常に重要な疾病となった。そのため、日本を含む各国ではOIEが定める基準に基づき一定頭数についてサーベイランスが実施されているほか、独自の基準に基づいて農場及びと畜段階でサーベイランスが実施されている。しかしながら、日本においてはスクリーニングとサーベイランスが明確に区別されずに行われており、全頭検査がいかにもBSEの摘発に適した手法のごとく思われていることから、BSEに対して国民が正しく理解しにくい状況にある。このような状況を改善するには、日本のBSE及びvCJDリスクを正しく評価し、その評価結果に応じて効果的な検査体制を構築する必要がある。本研究ではBSE浸潤状況の把握とvCJDリスクの定量的解析を目的に研究を行った。BSE浸潤状況に関しては、BSurvE法や独自に開発した推定手法を用いて国内のBSEリスクに関連した推定を行い、さらに統計学的に最も効率よく摘発するサーベイランス手法を検討した。vCJDのリスク評価に関しては、具体的な感染経路からの感染リスクの定量的な評価を行った。特に、曝露の可能性と曝露頻度の経時的変動を考慮に入れることにより、わが国の疫学特性に基づいたvCJDリスクを、数理統計学的手法を用いて解析・検討した。各分担研究は以下の通りであった。

- わが国のBSEサーベイランスの統計学的検証（主任研究者 山本茂貴）：日本における最適なBSE検査計画検討するため、BSurvE法による有病率推定、国内感染を考慮したモデル、およびBSEサーベイランスポイントによる検査計画評価を行った。
- OIEサーベイランスモデルの検証（分担研究者 吉川泰弘）：主要国のBSEサーベイランス状況を調査し、各国のステータス評価をOIE基準に基づいて算出した。OIEサーベイランスシステムが日本のような低汚染国にも妥当であるかを検討するため、国内外でのBSE汚染経路および拡散状況を調査分析した。
- 世界のBSE発生実態把握・推計ならびにvCJD発生予測のため方法論のレビューと提言（分担研究者 川村孝）：BSE発生国での発生状況に基づき、BSE発生数の推計及びvCJD発生予測のための方法論を、検出感度や食肉中の感染価といった観点から考察した。日本国におけるBSE感染牛の発症、と畜および検査モデルを構築した。
- 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の理論疫学的リスク構築とその定量化に関する研究（分担研究者 梯正之）：わが国のvCJD感染者の推計として、英国渡航による感染を取り上げ、1980年から1996年の日本人英国渡航者数ならびに滞在日数に関するデータを収集し、日本人のvCJD罹患のリスクのより精密な推計を行った。精度を上げるために、vCJDの平均潜伏期間やその分散を逆計算法と最尤法により推定する手法を用いた。
- vCJD及びBSEサーベイランスの統計学的検証（分担研究者 橋本修二）：vCJDについてはCJDのサーベイランスデータを用いて検討し、BSEについてはわが国及び諸外国の発生データをもとに統計学的に検証を行った。

2. 研究の成果

(1) 研究の成果と概要

わが国の BSE サーベイランスの統計学的検証 (主任研究者 山本茂貴)

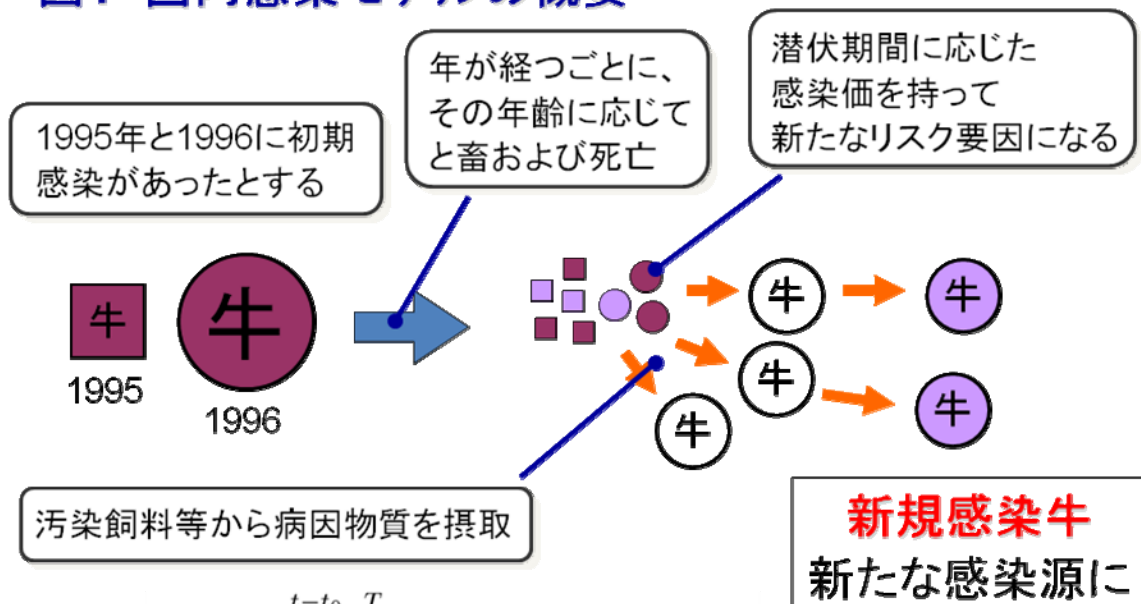
(平成 18 年度)

日本国内の vCJD リスク評価のための効果的 BSE サーベイランス手法を検討するため、BSurVE 法と呼ばれる BSE 有病率推定法を用い BSE 有病率の推定を行った。推定の結果、2007 年における有病率は 100 万頭当たり 1 頭もしくは 2 頭、2006 年における有病率は 100 万頭当たり 3 もしくは 4 頭となり、2007 年では 2006 年に比べて有病率は低くなると予想された。また、推定結果を詳細に分析することにより、国内で飼養されている牛の BSE 曝露は 1996 年および 2000 年に大きなものがあったこと、および 2001 年以降に大きな曝露があったかどうかは 2007 年以降のサーベイランスから明らかになることなどが推測された。さらに BSurVE 法の特徴として、4,5,6 歳牛のサーベイランスデータが推定の精度に関して重要であり、4,5,6 歳以外の年齢から成るサーベイランスデータからの推定では、有病率を高く見積もる傾向にあることが分かった。このことにより、BSurVE 法を用いて有病率を推定する場合には 4,5,6 歳牛のサーベイランスを重点的に行うことが効果的であると示唆された。

(平成 19 年度)

国内での BSE 感染の数理モデル (図 1) を提案し、感染牛動態予測および発症牛動態予測を行った。

図1 国内感染モデルの概要



$$k(t) = R_0 \sum_{a=1}^{t-t_0} \sum_{u=0}^T k(t-a)S(a)f(u)r(a-u)$$

飼料規制の効果は基本再生産数 R_0 を変化させることに対応
 R_0 基本再生産数: 1人の感染者当たりが生産する2次感染者数

R_0 (アールノート)が 0 の場合、次の感染が起きない、 R_0 が 0.01 の場合、100 回に 1 回次の感染が起きる、0.0001 の場合 10000 回に 1 回次の感染が起きることを示す。

解析において、BSE 感染牛は 1995 年および 1996 年に出現したと仮定した。提案したモデルは日本国内の BSE 感染牛から、感染価や潜伏期間に応じて新たな国内感染牛が生成されることを予測するものである。2001 年の飼料規制が完全に機能している場合、2006 年が陽性検体検出のピークになり、その後急速に陽性検体数は減少し、2010 年以降は一頭以下になると予測された（下図参照）。また、飼料規制が完全でない場合、陽性検体数は 5~6 年の周期で増減を繰り返すと推定された。飼料規制が完全ではないもののある程度有効と考えられる場合、陽性検体数は必ず減少することが分かった。

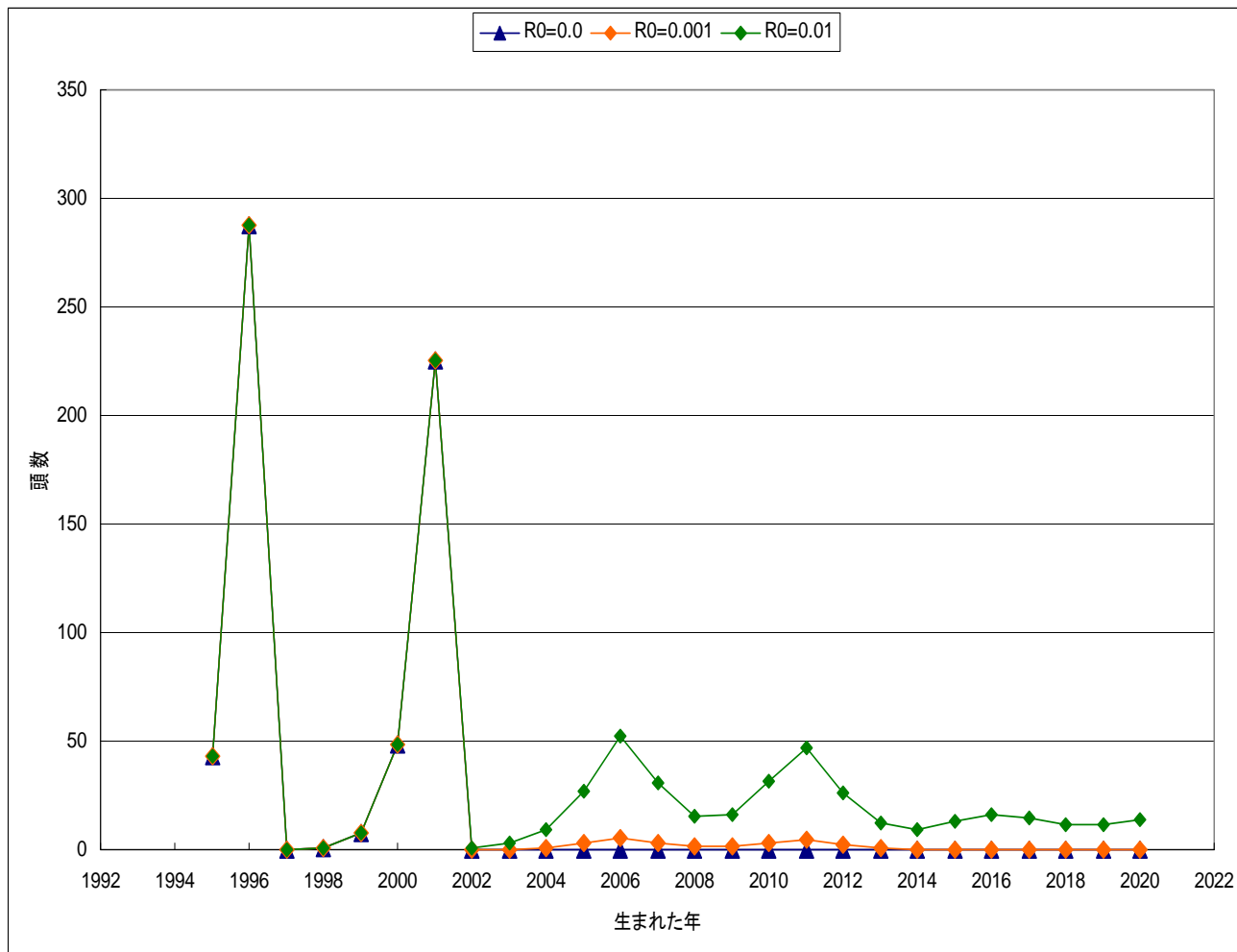


図2 感染牛の動態予測（折れ線は予測感染頭数を示す）

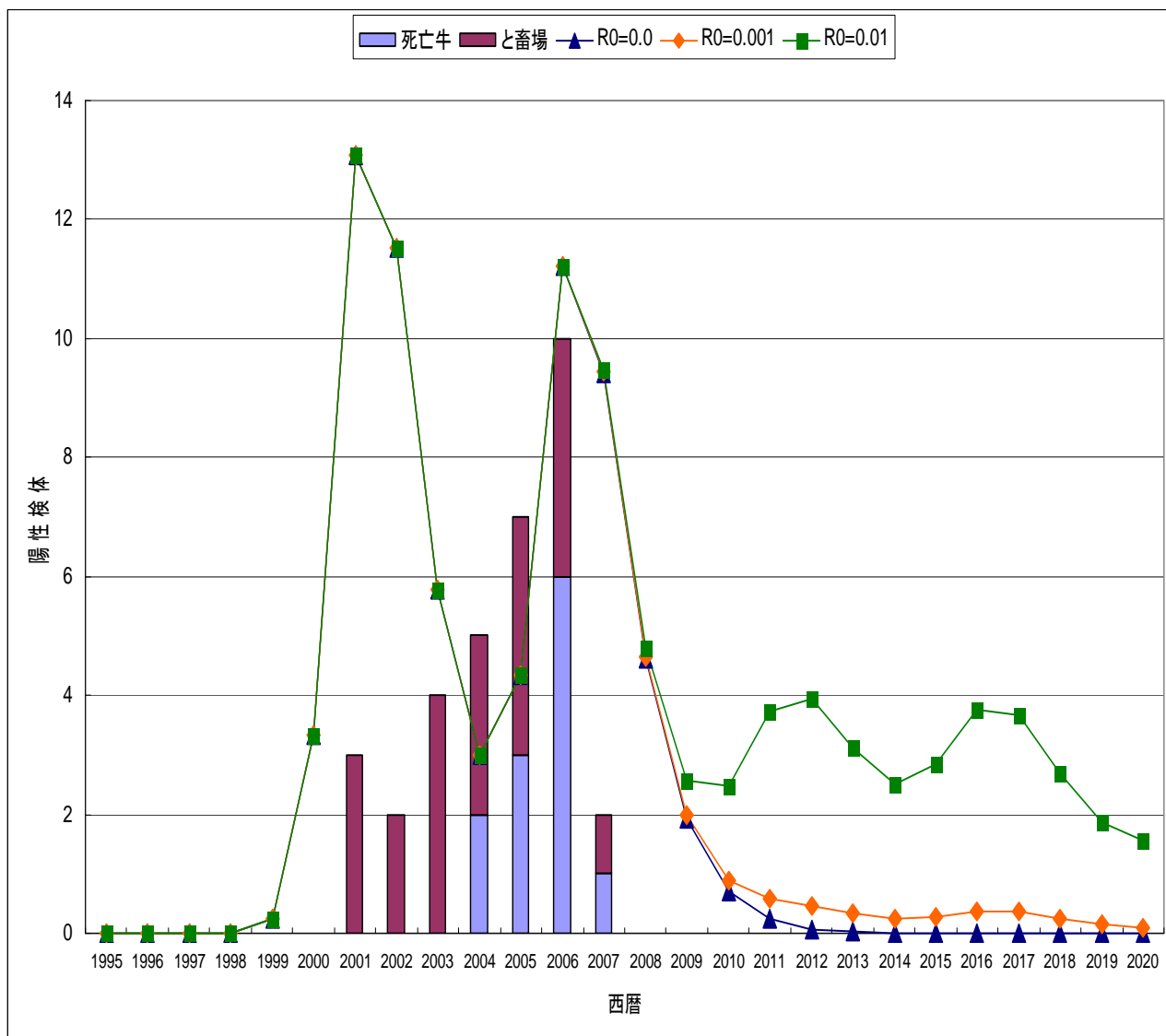


図3 陽性検体動態予測
折れ線は予想陽性検体、棒グラフは実数

(平成 20 年度)

BSurvE 法から計算される BSE サーベイランスポイント、および OIE により与えられている BSE サーベイランスポイントを使用し、日本国における BSE 検査計画の検証を行った。それぞれの方法による BSE サーベイランスポイントの総和は、2001 年 10 月から 2006 年 12 月までの集計で、BSurvE 法によるものが 1,149,802 点、OIE によるものが 752,284 点であった。BSE サーベイランスポイントの理論からは、BSurvE 法と OIE どちらの総和を用いても、日本での有病率は 10 万頭に 1 頭を保証できないことが分かった。つまり、サーベイランスにより検出される頭数に依存して、集めるべきポイントは増加していくので 35 頭見つけている日本の場合、どちらの方法による計算でも 10 万頭に 1 頭以下であると言うことを保証できないことになる。

また、検査年齢の変更が BSE サーベイランスポイントの総和に及ぼす影響について検証を行った。BSurvE 法による BSE サーベイランスポイントの計算では、3 歳未満の検査を中止することで、全頭検査の場合の 4% が減少する程度で、3 歳未満の検査を中止する影響はほとんど無いことが分かった (表 1)。OIE により与えられている BSE サーベイランスポイントでは、3 歳未満の検査を中止することで、全頭検査の場合の 33% が減少し、3 歳未満の検査を中止する影響が大きいことが分かった (表 2)。OIE の方法は簡略された方法であり、3 歳未満の検査を中止すると推計に影響がでる。一方、

BSurvE 法は検査年齢を変えても推計値に変化が出にくいので、低発生国の場合は、便利な方法である。高発生国では、BSurvE 法による必要ポイント数が飛躍的に増大するため、通常のサーベイランスでは必要ポイント数を達成できない。

(表1) 検査年齢の変更による検査頭数と合計ポイント変化。BSurvE 法 (2006 年)

	検査頭数	パーセント	合計ポイント	パーセント
全頭検査	1,208,343	100.0%	252,419	100.0%
2 歳以上	945,976	78.3%	251,290	99.6%
3 歳以上	448,255	37.1%	242,650	96.1%

(表2) 検査年齢の変更による検査頭数と合計ポイント変化。OIE (2006 年)

	検査頭数	パーセント	合計ポイント	パーセント
全頭検査	1,208,343	100.0%	153,666	100.0%
2 歳以上	945,976	78.3%	151,119	98.3%
3 歳以上	448,255	37.1%	101,347	66.0%

まとめ

BSurvE 法を用いて、日本国の 2007 年における有病率が 100 万頭当たり 2 頭程度であること、および 2006 年における有病率が 100 万頭当たり 4 頭程度であること推定した。この推定結果を出生年別に分析することで、国内の飼養牛の BSE 曝露は 1996 年と 2000 年に大きなものがあつたことが推測された。また、BSE 感染の数理モデルを構築し、感染牛動態予測および陽性検体動態予測を行った。飼料規制が完全に機能している場合について、感染牛は 2002 年に根絶され、陽性検体は 2013 年以降に一頭以下になることを予測した。さらに、BSE サーベイランスポイントの観点から BSE 検査計画を評価した。と畜牛全頭検査を 3 歳以上全頭検査に変更する場合、検査頭数は 33%削減されるが、サーベイランスポイントの総和の変化は 4%程度であり、サーベイランスポイントの観点からは大きな差がないことが分かった。

OIE サーベイランスモデルの検証 (分担研究者 吉川泰弘)

(平成 18 年度)

国際獣疫事務局 (OIE) には世界 167 カ国が加盟しており、家畜の感染症の統御及び家畜由来製品の安全性に関する国際基準を決めている。BSE は国際監視伝染病に分類されており、この OIE コードにより診断、リスク評価、サーベイランス、BSE リスク・ステータス等の基準が決められている。本年度は文献調査及び OIE 事務総長のバラ博士を訪問し、世界的な基準とされている、OIE のサーベイランス基準の調査・検証を行い (図 4)、その有効性と問題点について検討した。また主要国の BSE サーベイランス状況を調査し (図 5)、各国のステータス評価を OIE 基準に基づいて算出したところ、米国は 2004 から 2006 年に 150 万ポイント、カナダは 2002 年から 2005 年に 900 万ポイント、日本は 2005 年で 20 万ポイントとなるが、臨床症状牛がないことでポイントが稼げない状況にある。

OIEのカテゴリー分類

カテゴリー	リスク評価	サーベイランス	BSE発生状況	リスク低減措置	感染牛等の処分
無視できる リスク国	実施	B型サーベイランス実施中 (15万ポイント) 5万頭に1頭の陽性牛摘発可能 (95%限界)	発生なし	①報告、教育等が7年間以上 ②飼料規制が8年間以上	—
			輸入牛でのみ発生		感染牛の処分
			国内発生あり	①過去11年間に自国内で生まれた牛で発生がない ②報告・教育等が7年間以上 ③飼料規制が8年間以上	感染牛、コホート牛の処分
管理された リスク国	実施	A型サーベイランス実施中* 30万ポイント (10万頭に1頭陽性牛摘発可能 (95%限界)	発生なし	報告、教育等が行われ、飼料規制が効果的に実施されているが、 ①教育・報告等が7年間未満 または ②飼料規制が8年間未満	—
			輸入牛でのみ発生		感染牛の処分
			国内発生あり		感染牛、コホート牛の処分
不明な リスク国	上記(無視できるリスク国、管理されたリスク国)いずれにも該当しない				

* (一旦、サーベイランスの獲得ポイントを達成した場合はB型サーベイランスに移行することが可能)

図3 OIEのカテゴリー分類

世界のBSEの発生数

イギリス	184,453	スイス	464	ポーランド	49	カナダ	10	リヒテンシュタイン	2
アイルランド	1,578	ドイツ	404	日本	31	スロベニア	7	スウェーデン	1
ポルトガル	996	イタリア	134	チェコ共和国	24	オーストリア	5	イスラエル	1
フランス	976	ベルギー	131	スロバキア	23	ルクセンブルグ	3	フィンランド	1
スペイン	654	オランダ	80	デンマーク	15	米国	2	ギリシア	1

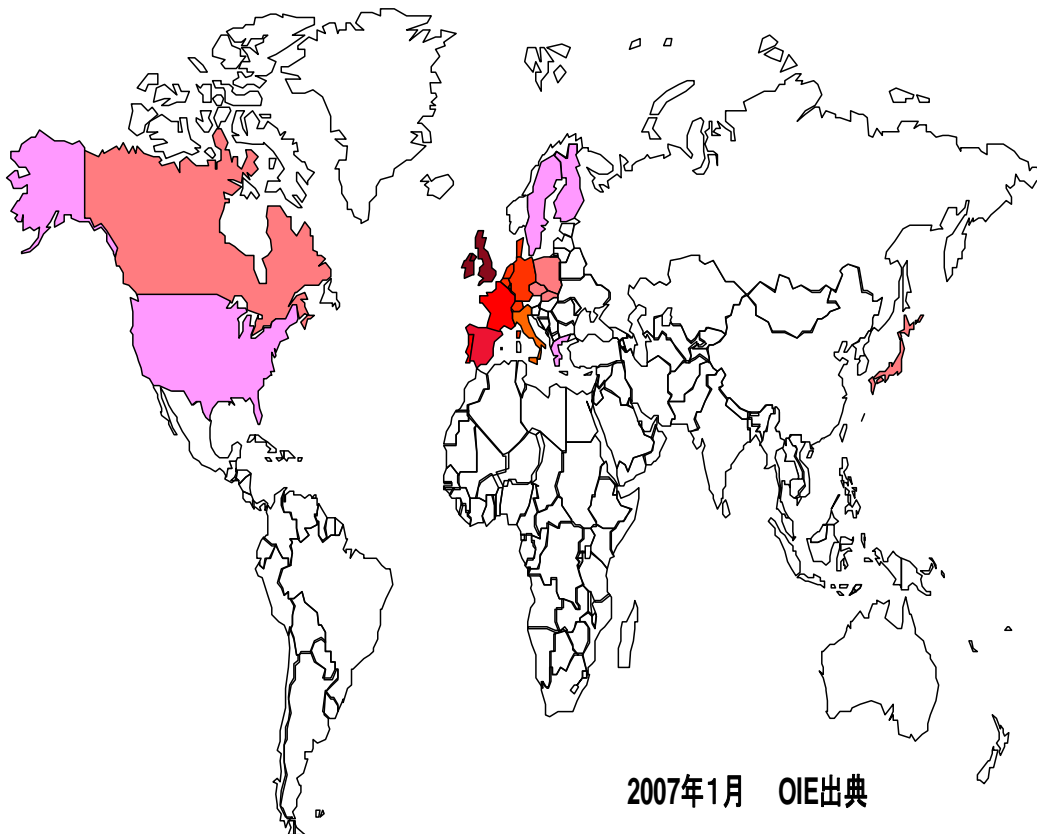


図4 世界のBSE発生数

(平成19年度)

vCJD のリスク評価を行うには、プリオンに汚染した牛由来の食品を摂取するリスクと、その時点で感染の原因となるBSE牛の正確な有病率を推定することが重要である。現在OIEの採用しているサーベイランスシステムはBSurvE方式に基づくポイント制である。この方式は高汚染国のデータをもとにカテゴリー別の加重を採用したものである。しかし、この方式が低汚染国のデータについても有効性を持つか否かについては異論が多い。この点を明らかにするには、低汚染国に属し、かつ十分なサーベイランス・データをもつ、わが国のBSE検査データをもとに解析する必要がある。平成19年度は、わが国のデータを解析するにあたり、日本のBSE汚染の経路、国内でのBSEの拡散状況に関する調査を行った。また最新の情報に基づくプリオンの体内分布、及び英国のモデルを基にした

vCJD の定量的リスク評価を試みた。その結果日本人の vCJD 例は 0.17～0.97 人となった。また、遺伝的補正を考えると、この倍、0.34 人～2 人（平均 1.2 人）と予想された。

（平成 20 年度）

英国及びフランスの BSE 陽性牛数と vCJD 症例の出現頻度には違いがある。英国の危害因子を機械的回収肉（MRM）の摂取，フランスの危害因子を消化管及び中枢神経の摂取と仮定した。我が国の BSE 疫学調査をもとに、2001 年 10 月の BSE 検査導入と焼却の措置以前に摂取されたと考えられる BSE プリオン量を推定した。英国とフランスのモデル及び、欧州と我が国の BSE プリオンに対する感受性を有するポピュレーションの差を補正して、我が国における vCJD 症例の出現シナリオを想定した。その結果、2010 年±2 年で vCJD 患者が出現する場合、英国モデルでは 0.3～2.0 人、フランスモデルでは、ワーストシナリオで 5～10 人の vCJD の症例が出現する可能性も考えられる。

まとめ

主要国の BSE サーベイランス状況を調査し、各国のステータス評価を OIE 基準に基づいて算出した。OIE サーベイランスシステムが低汚染国にも有効であるかを明らかにするには、低汚染国である日本の BSE 検査データを解析する必要があるが、その解析に必要な BSE 汚染状況の詳細な調査を行った。我が国における vCJD 症例の出現シナリオを想定した。その結果、2010 年±2 年で vCJD 患者が出現する場合、英国モデルでは 0.3～2.0 人、フランスモデルでは、ワーストシナリオで 5～10 人の vCJD の症例が出現する可能性も考えられた。

世界の BSE 発症実態把握・推計ならびに vCJD 発症予測のため方法論のレビューと提言

（分担研究者 川村孝）

（平成 18 年度）

我が国では、2001 年 9 月に一頭目の BSE 感染牛が発見されて以来、屠畜牛の全頭検査が行われている。我が国における BSE サーベイランスの目的は、有病割合の把握のみならず感染牛を食物連鎖から排除して食の安全を確保することである。しかし、全頭を検査したとしても検査には検出限界があり全ての感染牛を陽性と判定することは不可能であること、また全頭を検査するには多額の費用が必要であることなど問題点も多い。そこで我々は、食の安全を十分に保証できうるだけの必要最小限のサーベイランス法の構築を目指すことにした。平成 18 年度はその第一段階として、我が国における BSE に感染した牛の発症・屠畜および検査モデルを構築した。また本モデルにもとづき、感染牛が出た場合にそのうち BSE を発症する牛の割合（図 5）および屠畜時に検査陽性と判定される牛の割合（図 6）を試算した。その結果、本モデルに基づく試算においてホルスタインメスの検査陽性率が他品種と比較して高く、このことは 2001 年 10 月の屠畜牛の全頭検査開始以来、現在までに正常屠畜牛から 11 頭の BSE 牛が発見されているが、そのうちの 9 頭までがホルスタインメスである事実と合致した。

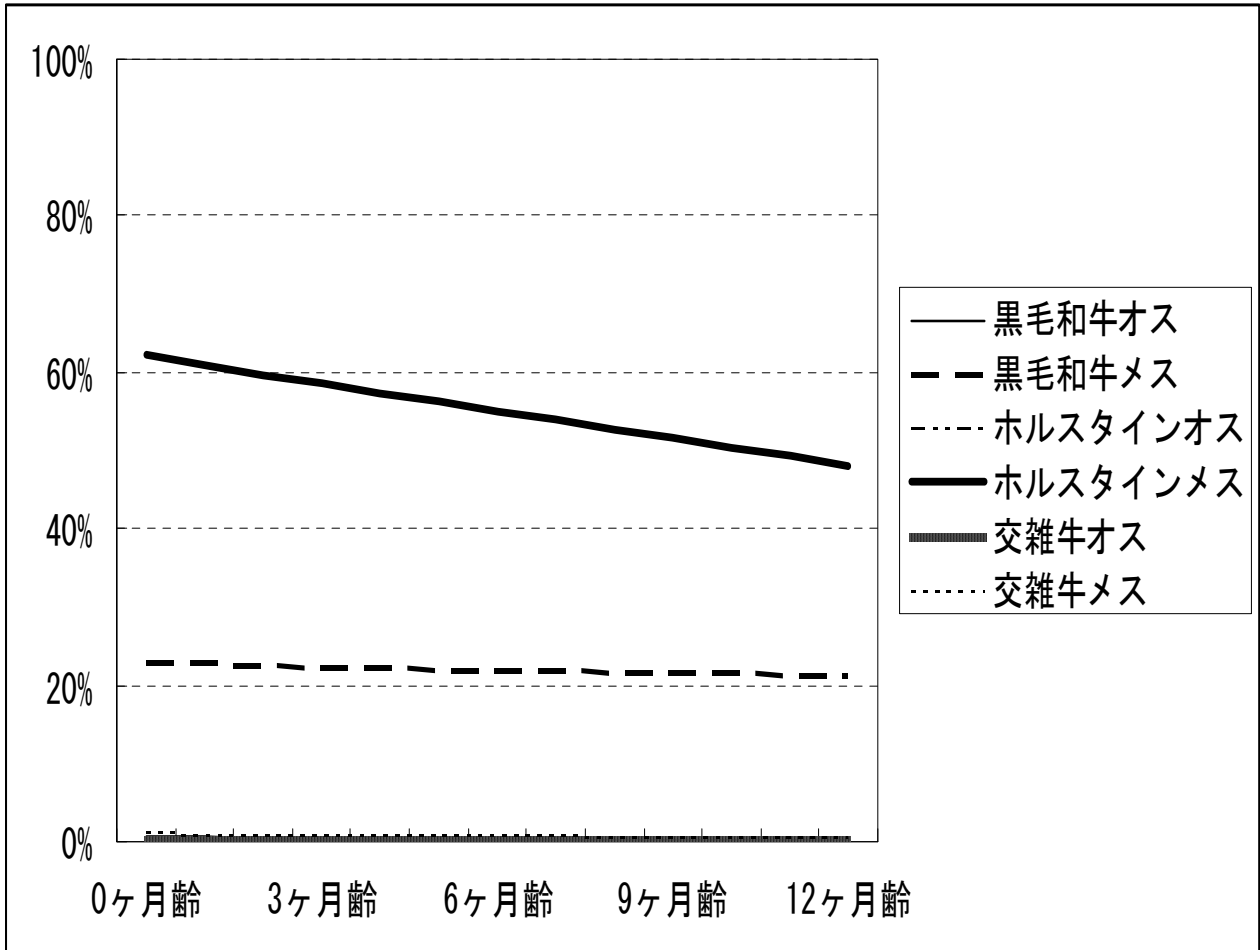


図5 感染牛が出た場合にそのうち BSE を発症する牛の割合

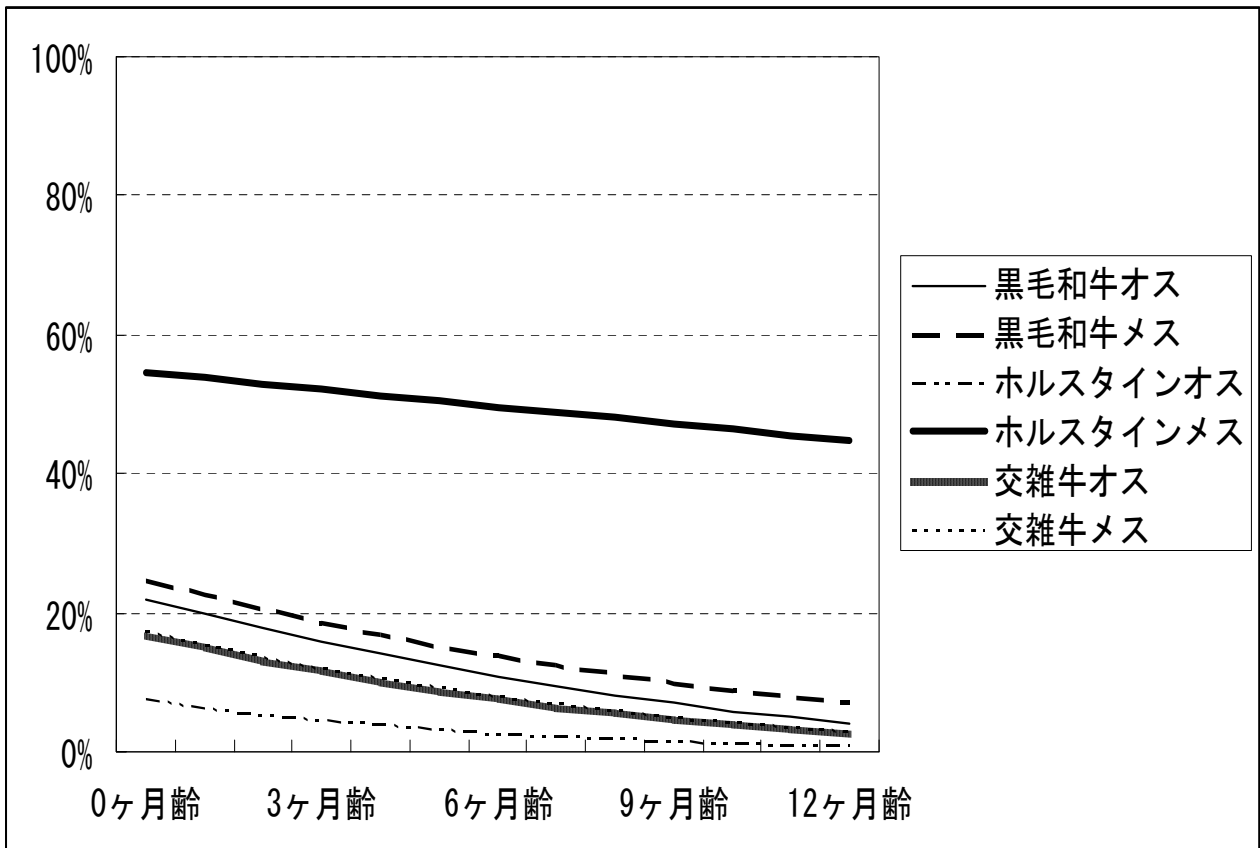


図6 屠畜時に検査陽性と判定される牛の割合

(平成 19 年度)

平成 19 年度は、食肉処理施設の視察および BSE や vCJD の知見の精査を通して前年度に作成した BSE 感染牛に起こりうるイベントのモデルの見直しを行った。また、本モデルを利用して、BSE 検査適用月齢を様々に変更した場合の、感染牛のうちで食肉になる割合、および食肉中に含まれる感染価の期待値（感染牛一頭当たり）を性・品種別に算出した。その結果、食肉となる感染牛および食肉中の感染価は BSE 検査によって削減することができるが、全頭検査を行ったとしてもその全てを除去することができるわけではなかった。削減効果は検査適用月齢の下限を下げるごとに大きくなったが、21 ヶ月齢以上を検査する場合と全頭検査とではほとんど差が見られなかった（表 4 参照）。性・品種別に見ると、乳用種メスの BSE 感染牛は食肉となる割合は他品種に比して非常に低い、食肉中の感染価は最も多く、また検査による削減効果も最も高かった。

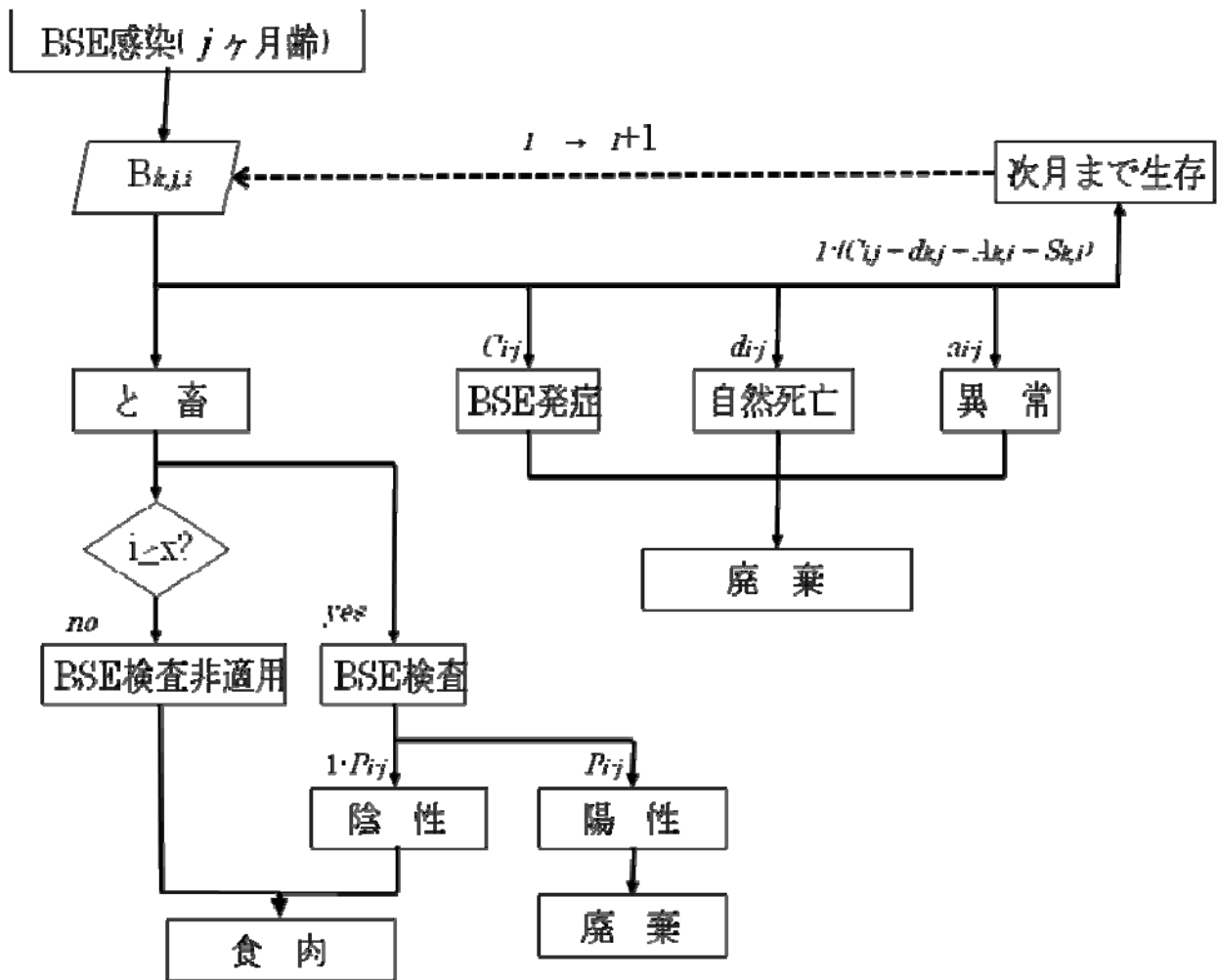


図 7 jヶ月齢時のBSE感染牛のイベントモデル

- | | |
|----------------------------|------------------------|
| i = 現在の月齢 | $S_{k,i}$ = と畜される割合 |
| j = 感染月齢 | $C_{i,j}$ = BSEを発症する割合 |
| k = 品種・性 | $d_{k,i}$ = 自然死亡する割合 |
| x = BSE検査適用月齢の下限 | $a_{k,i}$ = 異常を呈する割合 |
| $B_{k,j,i}$ = i ヶ月齢時生存割合 | $p_{i,j}$ = BSE陽性となる割合 |

表4 感染月齢、BSEの平均潜伏期間、BSE発症12ヶ月前までのELISAテストの感度、感染価が2倍になる期間、SRM除去による感染価削減率を操作した場合の、BSE感染牛(乳用種メス)1頭あたり食肉中の感染価期待値

感度分析項目					BSE検査適用月齢						
感染月齢	BSEの平均潜伏期間	BSE発症の12ヶ月前までのELISA法の感度	感染価が2倍になる期間	SRM除去による感染価削減率	検査無し	≥81	≥61	≥41	≥31	≥21	全頭検査
0 months	5 years	40%	2 months	99%	1.19	1.16	1.04	0.94	0.93	0.93	0.93
6 months	5 years	40%	2 months	99%	1.30	1.27	1.14	1.04	1.04	1.02	1.02
12 months	5 years	40%	2 months	99%	1.30	1.27	1.14	1.04	1.04	1.03	1.03
0 months	7 years	40%	2 months	99%	1.08	0.95	0.87	0.87	0.87	0.87	0.87
0 months	9 years	40%	2 months	99%	0.67	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
0 months	5 years	70%	2 months	99%	1.19	1.15	0.94	0.75	0.74	0.74	0.74
0 months	5 years	99%	2 months	99%	1.19	1.13	0.84	0.56	0.55	0.55	0.55
0 months	5 years	40%	1 months	99%	0.65	0.64	0.57	0.51	0.51	0.51	0.51
0 months	5 years	40%	4 months	99%	2.51	2.46	2.22	1.99	1.98	1.97	1.97
0 months	5 years	40%	2 months	0%	119.38	116.47	104.07	93.71	93.28	93.25	93.25

単位はCoID₅₀

期待値は牛の経口感染における 50%感染単位(CoID₅₀)で表した。シナリオごとに感染単位が食肉に移行する期待値を示している。

(平成 20 年度)

本邦における過去の経緯から年間 332 頭の BSE 感染牛が発生するという最悪のケースを想定し、それらの牛に由来する感染性への年間曝露人数および一食あたりの曝露量を、モンテカルロシミュレーションを行い推定した。曝露人数を最大に見積もったシナリオでは、感染性への年間曝露人数は 447,780 (426,450-468,909) 人と推定された(表 5 参照)。全頭検査を行った場合、年間曝露人数は約 11,000 人減少したが、全頭検査と 21 ヶ月齢以上を検査する場合では差はほとんど認められなかった。また、一食あたりの曝露量を最大に見積もったシナリオでは、一食あたり曝露量は 0.00090 (0.00040-0.00159) CoID₅₀ であると推定された(表 6 参照)。全頭検査を行った場合、一食あたり曝露量は約 0.0004CoID₅₀ 減少したが、全頭検査と 21 ヶ月齢以上を検査する場合では差はほとんど認められなかった。

表5 感染性への曝露人数を最大、一食あたり曝露量を最少に見積もった場合の両者の検査適用月齢別の推定値

検査適用月齢	感染価への年間曝露数			一食あたり曝露量 (CoID ₅₀)		
	中央値	(5% - 95%)		中央値	(5% - 95%)	
全頭検査	436617	(415663 - 457106)		0.00017	(0.00000 - 0.00035)	
≥21ヶ月齢	436625	(414723 - 457629)		0.00018	(0.00005 - 0.00037)	
≥31ヶ月齢	440736	(419624 - 460900)		0.00020	(0.00007 - 0.00039)	
≥41ヶ月齢	442648	(421513 - 463301)		0.00021	(0.00005 - 0.00040)	
検査無	447780	(426450 - 468909)		0.00028	(0.00012 - 0.00051)	

表6 感染性への曝露人数を最少、一食あたり曝露量を最大に見積もった場合の両者の検査適用月齢別の推定値

検査適用月齢	感染価への年間曝露数			一食あたり曝露量 (CoID ₅₀)		
	中央値	(5% - 95%)		中央値	(5% - 95%)	
全頭検査	139792	(132842 - 146380)		0.00055	(0.00017 - 0.00114)	
≥21ヶ月齢	139854	(133009 - 146492)		0.00056	(0.00018 - 0.00111)	
≥31ヶ月齢	141344	(134615 - 147898)		0.00062	(0.00022 - 0.00122)	
≥41ヶ月齢	141738	(134875 - 148323)		0.00064	(0.00024 - 0.00125)	
検査無	143388	(136578 - 149833)		0.00090	(0.00040 - 0.00159)	

まとめ

日本国における BSE 感染牛の発症、と畜および検査モデルを構築し、感染牛のうち BSE を発症するものおよび検査陽性と判定されるものの性・品種別割合を試算した。その結果、ホルスタインメスの検査陽性率が多品種に比べて高いことが分かった。また、モデルの更なる改良を行い、検査月齢を変更した場合の、感染牛のうち食肉になるもの、および食肉中に含まれる感染価の期待値の性・品種別割合を試算した。結果として、全頭検査と 21 ヶ月齢以上検査の場合で、ほとんど差が無いことがわかった。全頭検査を行った場合、年間曝露人数は約 11,000 人減少したが、全頭検査と 21 ヶ月齢以上を検査する場合では差はほとんど認められなかった。また、全頭検査を行った場合、一食あたり曝露量は約 0.0004CoID₅₀ 減少したが、全頭検査と 21 ヶ月齢以上を検査する場合では差はほとんど認められなかった。

日本の様な BSE 低発生国におけるサーベイランスシステムは月齢を 30 ヶ月齢以上にしてもリスクが増加することはない。ただし、臨床症状牛へのサーベイランスの強化は必要であると考えられた。

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の理論疫学的リスク構築とその定量化に関する研究 (分担研究者 梯正之)

(平成 18 年度)

変異型クロイツフェルトヤコブ病 (vCJD) の理論疫学的リスク構築とその定量化に関して、初年度として次のような研究を行った。

まず、わが国における vCJD 感染者の推計として、最もリスクが大きいと考えられる英国渡航による感染を取り上げ、1980 年から 1996 年にかけての日本人英国渡航者数ならびに滞在日数に関するデータを収集し、これと英国における BSE 感染リスク (vCJD 患者発生による) をもとに、感染者数の推計をおこなった。さらに、プリオンタンパク質をコードしている遺伝子の内、129 番目のコドンについて、遺伝的多型が知られている。この遺伝子座で、メチオニンをコードする対立遺伝子とバリンをコードする対立遺伝子があるが、vCJD の発症者は、メチオニンをホモ結合で持っているものに多

く発生している。この遺伝子座についてイギリス人は37%がホモであり、日本人は92%がホモである。よって、日本人はイギリス人より遺伝的に2.49倍 vCJD に罹りやすいと考えなければならない。また、潜伏期は8年とするのが妥当と考えられた。さらに、イギリス人よりも日本人の方が感染牛肉の摂取量が少ないと考えられるので、これにより特に感染者の上限が推定できると考えられる。その結果、vCJD に感染したと考えられる人数は0.11人と推計された。現在、日本人でvCJD感染者として報告されているのは1名であり、この患者は英国滞在時点での曝露・感染が最も可能性が高いと考えられている。推計により得られた数値(表8)は、この状況と概ね一致していると考えられる。

表8 日本人の英国滞在者数と平均滞在日数並びに標準的な vCJD 患者数の推定値

年次	日本人英国滞在者数	平均滞在日数	vCJD 推定患者数	vCJD 日本人死亡者数
1980	86,811	27.95	0.00000	0
1981	90,596	31.2	0.00000	0
1982	90,026	30.01	0.00000	0
1983	91,954	29.28	0.00000	0
1984	106,245	29.21	0.00000	0
1985	118,885	32.37	0.00000	0
1986	132,392	21.54	0.00000	0
1987	165,857	20.56	0.00123	0
1988	200,741	21.42	0.00514	0
1989	238,492	21.08	0.00599	0
1990	281,873	20.67	0.01247	0
1991	251,835	21.66	0.00970	0
1992	322,194	19.97	0.02131	0
1993	339,170	20.09	0.01609	0
1994	373,250	8.81	0.01405	0
1995	392,958	17.45	0.01449	0
1996	400,890	17.15	0.00725	0
1997				0
1998				0
1999				0
2000				0
2001				0
2002				0
2003				0
2004				1
2005				0
2006				0
合計	3,684,169		0.10772	1

(平成 19 年度)

本研究では、平成 18 年度、日本において最もリスクが大きいと考えられる英国渡航に由来する vCJD 感染者数の推計を行なった。平成 19 年度は、この感染者数の推計をより精密に再評価するとともに、それをもとに、医療、特に、輸血や手術を介しての感染リスクの定量的な評価を行なった。輸血のもとになる血液は国内では献血によりまかなわれているが、現在、英国渡航者に対する献血の制限措置がとられている。献血者の減少に伴う輸血用血液の不足が指摘される中、英国渡航に由来する献血の制限がどの程度の有効性を発揮しているか、定量的に評価して把握しておくことが、今後の献血のあり方を考える上で重要性を増すと考えられる。

まず、vCJD 感染者数の再評価については、英国の BSE 感染牛と vCJD 発症数の年次データをもとに、潜伏期間をワイブル分布と仮定して、逆計算法 (back calculation) による分析を行った。1993 年よりの対策が完全に有効であった場合 (=ban 1993) と全く有効でなかった場合 (=no ban) について計算した結果、対策が有効でなかったとした方 (平均潜伏期間 8.5 年、標準偏差 3.5 年) がよりデータに適合した。そのため、日本人渡航者にこの潜伏期間を仮定し、発症者数を推計したところ、発症者数は 2001 年がピークで 2007 年までに 0.0682 人と推定された。これは昨年度の推計値より小さく、実際の観察数 (2004 年に 1 人) とも若干ずれがあるものの概ね適合する結果であり、より信頼性が高いと判断された。

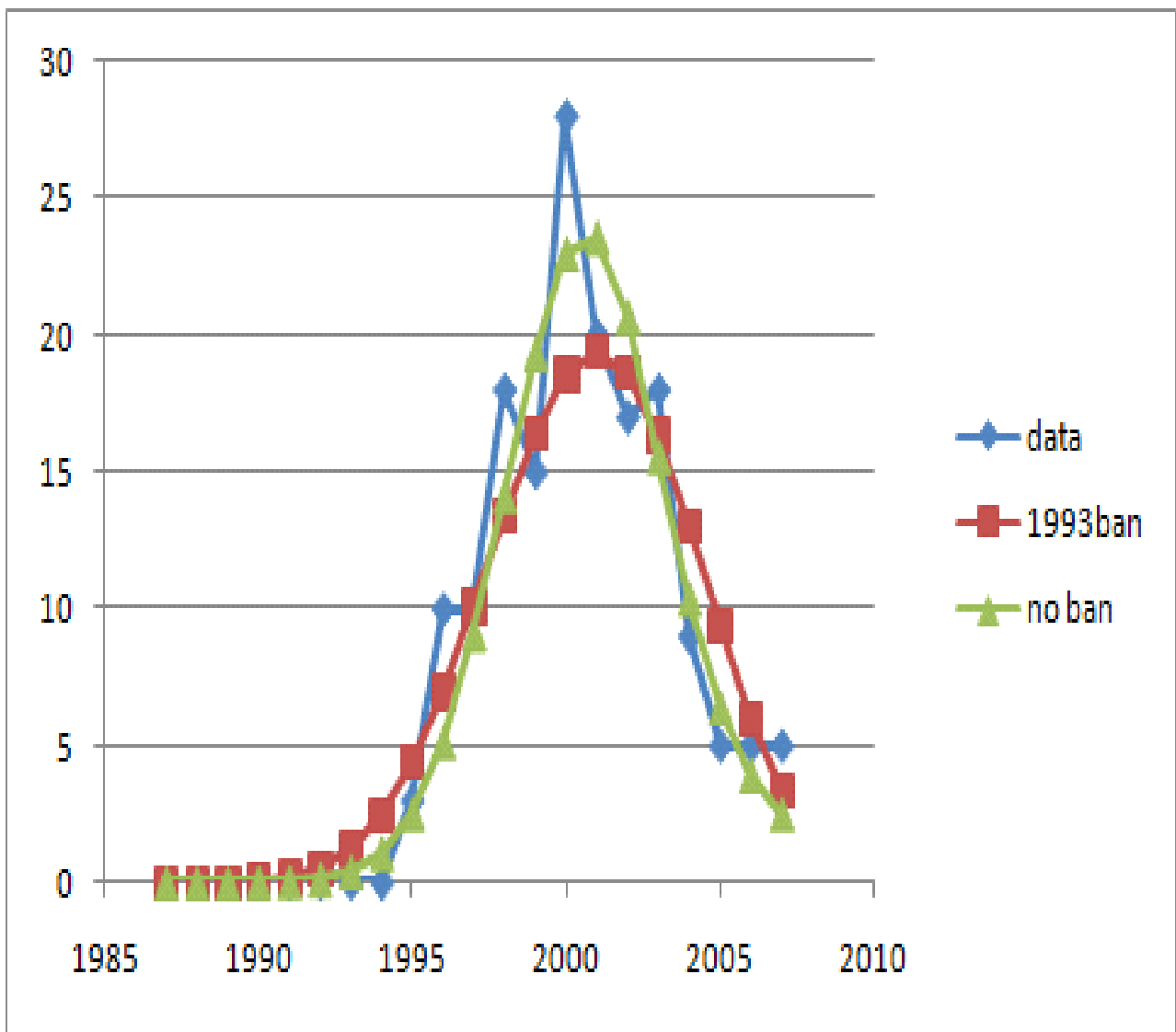


図 7 潜伏期間分布の推定のための英国 vCJD 患者データの適合性

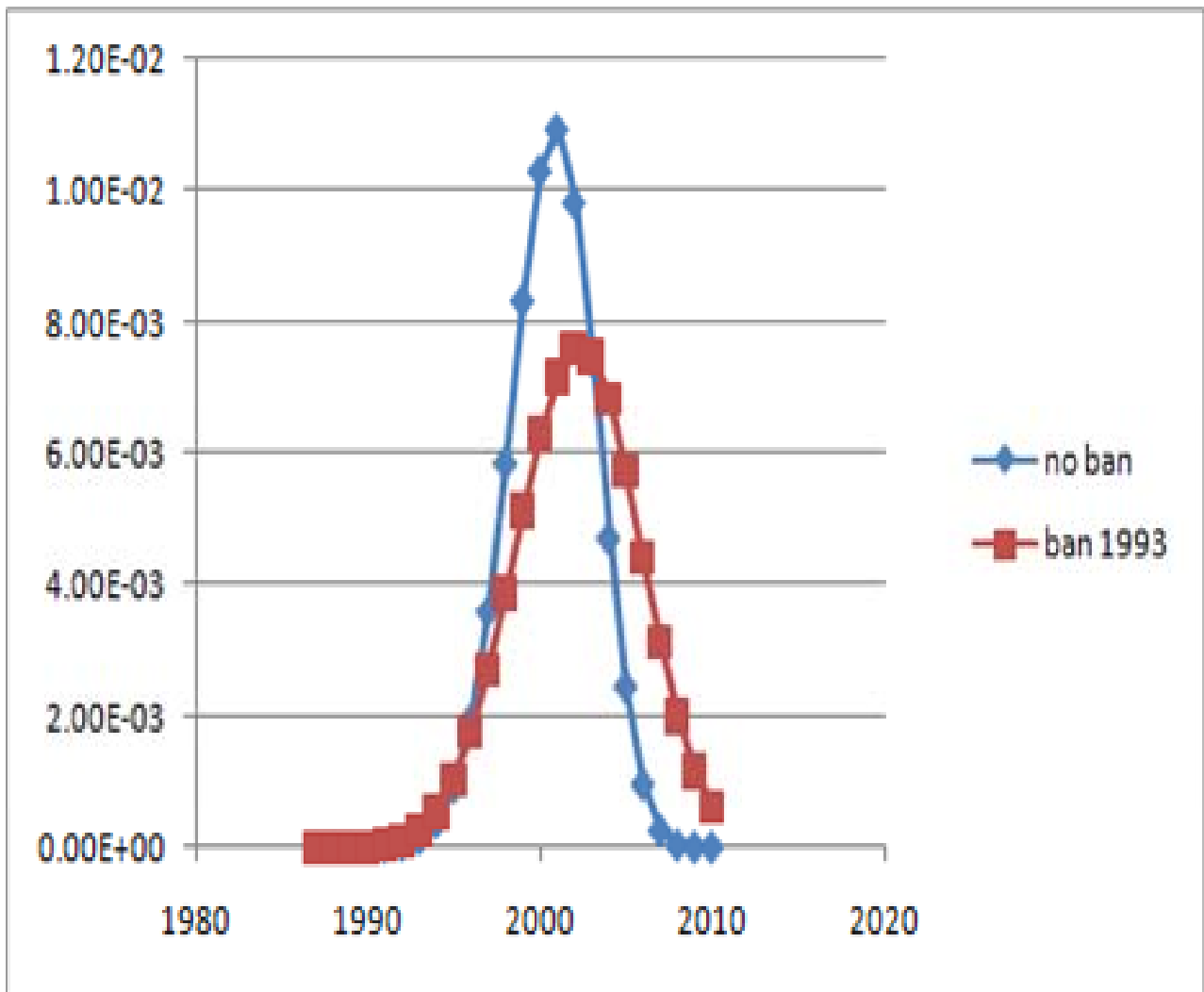


図8 日本人患者の発生予測

次に輸血による感染のリスクを定量的に把握するため、日本赤十字社を通して血液の流れを定量的に把握した。また、大病院での手術の実態を把握した上で、医療機関での輸血ならびに手術による（手術器具を介しての）感染のモデル化を行ない、リスクを定量的に推計した。年齢層別の違いを考慮した詳細な分析には至らなかったが、輸血の場合は、輸血を受けたものからの献血を制限しているため、この制限が遵守される限りは、献血制限がなくても感染の拡大は考えにくいこと、手術器具を介しての感染では、手術器具の使用状況と感染力の持続状況の如何によっては感染拡大の危険も全くあり得ないとはいえないがより詳細な分析が必要ながわかった。

また、英国の BSE・vCJD データの分析について、英国の研究グループ（ロンドン大インペリアルカレッジ）とも議論し、協力できる体制づくりを行った。

（平成 20 年度）

平成20年度は、日本人のvCJDに罹患するリスクを総合的に評価することを目指して、以下の感染経路について、重点的に、より詳細に検討した。検討した感染経路は、1) 1980年から1996年にかけて英国に渡航し、牛肉等を摂取したことによる感染、2) 日本国内に感染者が存在する場合の輸血を通しての感染、3) 日本国内に感染者が存在する場合の外科手術を通しての感染、である。

英国渡航時の牛肉等の摂取に由来する感染では、英国のBSEの発生状況とvCJDの発生状況のデータから、各年次の感染のリスクと、感染から発症・死亡までの期間の確率分布を推計し、これに基づいて、日本人英国渡航者のデータから発症・死亡者の発生を予測した。そして、予測結果とこれまでのvCJD

の発生状況を比較し、予測結果の妥当性について評価した。2007年までの予測結果は0.07人で、このとき、1人以上のvCJD発症者が現れる確率は6.76%、2人以上の発症者が現れる確率は0.23%と計算された。実際に発生した1人と比較すると、有意水準を5%としたときには推測結果が棄却されるわけではない。しかし、2人目の患者が発生する確率はかなり低いと推測されているので、もし、今後患者の発生があれば、今回想定した条件の見直し、ならびに、予測の修正が必要となる。

日本国内に感染者が存在する場合の輸血を通しての感染では、年齢階級ごとの献血率と輸血を受ける率を日本赤十字社や厚生労働省のデータより求め、感染者が若年層に1名存在すると仮定し、感染者からの血液を輸血された場合の感染率を最大限に大きいと仮定して推計を行った。その結果、感染者の帰国から10年以内に1名程度の患者の発生が予測された。また、感染者は高齢者である確率が高いと予測された。感染が拡大しなかった理由の一つに、高齢者では献血率が低いことが考えられた。

日本国内に感染者が存在する場合の外科手術を通しての感染では、年齢階級ごとの手術を受ける率を厚生労働省のデータより求め、感染者が若年層に1名存在すると仮定し、感染者が手術を受けた場合に手術器具を介して手術を受けた患者にかなりの確率で感染が起こると仮定して推計を行った。その結果、感染者の帰国から15年以内に0.1名程度の患者の発生が予測された。ここでも、感染者は高齢者である確率が高いと予測された。感染リスクが輸血より低かった理由の一つとして、若年者では手術を受ける率が低いことが考えられた。

まとめ

わが国のvCJD感染者の推計として、英国渡航による感染を取り上げ、1980年から1996年の日本人英国渡航者数ならびに滞在日数に関するデータを収集し、おおまかな感染者数の推計を行った。その結果、この間にvCJDに感染したと考えられる人数は0.11人と推計された。この結果を踏まえ、日本人のvCJD罹患のリスクのより精密な推計を行った。精度を上げるために、vCJDの平均潜伏期間やその分散を逆計算法と最尤法により推定する手法を用いた。計算結果は、2007年までにvCJDに感染したと考えられる人数は約0.07人と推定され、おおまかな推計値0.11人より幾分小さくなった。また、輸血による患者発生の可能性は帰国後10年以内に1名程度と推測された。外科手術を通しての感染は、感染者の帰国後15年以内に0.1名程度と推測された。

vCJD及びBSEサーベイランスの統計学的検証（分担研究者 橋本修二）

（平成18年度）

vCJDサーベイランスとBSEサーベイランスの統計学的検証において、平成18年度の研究目的として、わが国の現行サーベイランスに対する統計学的な視点から検討すべき課題を整理した。検討の対象とするvCJDサーベイランスとしては、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）による「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」の「CJDサーベイランス」とした。BSEサーベイランスとしては屠畜牛と死亡牛へのBSE検査のそれとした。両サーベイランスについて、公表された資料から実施方法に関する情報および実施結果のデータを収集し、実施方法を確認・検討するとともに、実施結果のデータを観察・解析した。その結果vCJDサーベイランスでは、1999年4月～2005年9月にCJDなどが691人（vCJD1人を含む）と報告され、診断の確実例がそれほど多くないことがわかった（表7）。また、BSEサーベイランスでは、2001年9月～2006年12月にBSE牛が31頭と報告され、時期、場所、年齢、症状（死亡と屠畜など）に著しい特徴が見られた。以上より、vCJDサーベイランスではCJDの捕捉やvCJDの診断などが、BSEサーベイランスではBSEの捕捉（検査感度を含む）やBSEハイリスク牛の特徴などが重要な検討課題と考えられた。統計学的検討にあたっては、vCJDとBSEともにきわめて低い頻度の発生の検出を前提とする必要がある。

表 7. CJDサーベイランスによるプリオン病の診断の確実性別患者数

診断の確実性	CJDサーベイランス	
	患者数	%
全体	684	100.0
確実	99	14.5
ほぼ確実	534	78.1
疑い	51	7.5

1999年4月～2005年9月のCJDサーベイランス委員会の検討分

結 論

1. BSE 低発生国におけるサーベイランスシステムは臨床症状牛、死亡牛等のハイリスクグループにおけるサーベイランスが重要である。
2. OIE におけるサーベイランスポイントの条件を満たすためにも臨床症状牛、死亡牛の検査は重要と考える。
3. 現状での BSE 感染単位が食肉に移行する量は検査月齢を 30 ヶ月齢以上に変化させてもほとんど変化がなかった。
4. vCJD の日本人での発生は英国滞在者、輸血等外科的処置によるものなどが考えられる。英国滞在者モデルからの推計値としては 1 人未満であり、実際に英国滞在者から 1 名の患者が発生している。

(2) 本研究を基に発表した論文と掲載された雑誌名のリスト

Yamanouchi, K and Yoshikawa Y.

Bovine spongiform encephalopathy (BSE) safety measures in Japan,

Jpn. J. Vet. Sci. 69, 1-6 2007

吉川泰弘 日本のBSEの感染源について Labio21, 11-15,2008

吉川泰弘 日本の牛海綿状脳症は終結するか? 酪農ジャーナル 21-31,2008

Yoshikawa, Y. Epidemiological study on BSE outbreak in Japan. J. Vet.Med.Sci., 70, 325-336, 2008

吉川泰弘 食品流通段階における安全性監視システム pp529-532, 臨床と微生物 2008

Yoshikawa Y., Current status and measures of zoonosis control in Japan, Glob. Env. Res, 12, 55-62, 2008

吉川泰弘 科学からみた食の安全 日本遺伝育種学会誌 207-213、2008

吉川泰弘 日本における牛海綿状脳症のリスク評価 pp42-48, 最新獣医公衆衛生 チクサン出版 2008

Kosuke Kiyohara, Shuji Hashimoto, Takashi Kawamura, Toshiyuki Hamasaki, Shigeki Yamamoto, Masayuki Kakehashi and Yasuhiro Yoshikawa,

“Target Cattle Age of Surveillance and Infectivity of Bovine Spongiform Encephalopathy in the Human Food Chain in Japan”,

Food Control に投稿中。

Toshiyuki Hamasaki, Kosuke Kiyohara, Takashi Kawamura, Yasuhiro Yoshikawa, Masayuki Kakehashi, Shuji Hashimoto and Shigeki Yamamoto,

“Estimation of BSE prevalence and evaluation of the testing program in Japan using BSurVE model”,

Prev. Vet. Med. に投稿中。

(3) 特許及び特許出願の数と概要

なし。

(4) その他 (各種賞、プレスリリース、開発ソフト・データベースの構築等)

なし。

3 今後の問題点等

わが国の BSE サーベイランスの統計学的検証 (主任研究者 山本茂貴)

BSurvE 法を用いて解析を行う場合、有病率推定および BSE サーベイランスポイントでの検査計画評価どちらを行うにしても、年齢別の発症牛退出確率をどのように決定するかという問題が生じる。年齢別の発症牛退出確率は、イギリスのように陽性検体が多数検出されている国ではその検査データから計算が可能であるが、日本のように陽性検体が非常に少ない国では検査データからの計算は難しい。年齢別の発症牛退出確率は、有病率の推定値および牛検体一頭に付与される BSE サーベイランスポイントに大きく影響するため、解析を行う国に適したものを用いなければならない。今後の解決すべき課題としては、陽性検体が少ない国で用いる年齢別の発症牛退出確率をどのように決定するか、である。

OIE サーベイランスモデルの検証 (分担研究者 吉川泰弘)

これまで vCJD のリスクモデルは英国を用いてきた。しかし、英国とフランスでは、食物連鎖に入ったと考えられる BSE 牛数と vCJD 患者の出現数に大きな開きがある。英国の様に機械回収肉によると考えられる vCJD の発生と異なる発生パターンを示していることは興味ある現象である。そこで、フランスモデルを用いた vCJD のリスクシナリオをさらに検証する必要がある、以下の詳細な情報が必要である。①英国からフランスに輸入された MRM の量と消費の時系列、地理的分布の情報、②フランスの vCJD 症例の解析 (英国での生活歴、食習慣等)、③フランスでの食物連鎖にはいったと考えられる BSE 感染牛数、④1996 年と畜場で SRM 利用が禁止されるまでのフランスの牛の食習慣、特に SRM の食利用実態、⑤2001 年以前の日本の SRM 摂取 (特に腸管) の状況、⑥北海道で 1999 年から 2001 年までにと畜場にきた BSE 感染牛数 (推定) などである。

世界の BSE 発症実態把握・推計ならびに vCJD 発症予測のため方法論のレビューと提言

(分担研究者 川村孝)

BSE 感染性への食肉経由の曝露人数、曝露量に関しては、特定危険部位除去後の残存感染性の体内分布に大きく依存する。また BSE を惹起する異常プリオン蛋白の生物学的特性には不確定な要素も多いため、ヒトへの感染について決定的な議論を行うことは現段階では困難である。今後新たな知見が明らかになった場合、その情報を組み入れて再シミュレーションを行う必要がある。

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の理論疫学的リスク構築とその定量化に関する研究

(分担研究者 梯正之)

手術や輸血を受けた者は、そうでないものより死亡率が高いと考えられるので、感染拡大の可能性が低くなる。したがって、実際の値はここでの予測値より低いことが考えられる。たしかに、手術より輸血の感染リスクの方が大きい、国内に感染者が存在する可能性がきわめて小さいと予測されるため、現在の献血制限 (1980年から1996年に英国渡航歴が1日以上ある、など) の必要性は再検討する必要があると考えられる。

また、vCJDの感染リスクの高い手術を社会医療診療行為別調査の分類で特定することが難しく、感染リスクのある手術がもっと限定されれば、さらに、感染者数の予測値が小さくなると考えられる。また、手術と輸血の重複についても検討の必要がある。

食肉由来のリスクについては、感染牛の頭数だけでなく、各感染牛について感染価による評価を行えば、より精密な予測が可能となる

(主任研究者による自己評価)

項目	評価結果	評価コメント
I. 研究の妥当性	5	日本におけるBSEの浸潤状況及びそれに由来するvCJDリスクを知ることは国民の安全を確保する上で重要である
II. 研究目標の達成度	4	日本におけるBSEの有病率推計及び今後の発生予測はモデル系を作成することで達成できた。vCJD患者数の予測は海外居住の有無と輸血からの感染に分けて解析し、モデル系が出来た。しかし、さらに精度を上げていく必要がある。
III. 研究成果の有用性	4	BSE低発生国におけるvCJD発生のリスクは非常に小さいことが明らかとなった。月齢制限は必要であるが、21ヶ月齢以上検査と全頭検査では差がなかったことから、BSE検査を続けるとしたら高齢牛にシフトする方が効率的である。
合計	13	

総合コメント

食品リスクのなかでもBSE問題は関心が高く、BSEの浸潤状況推定やvCJDリスクの定量的推計が必要である。そのための効果的なサーベイランス手法がどうあるべきかを研究する。現時点では、BSEの浸潤状況推定には海外で発表された既存の方法を日本のデータを用いて評価しているが、低汚染国での推定方法について独自の方法を開発することを目指している。

BSE浸潤状況を知るには、日本の死亡牛サーベイランスと全頭検査（スクリーニング検査）結果を用いて推計し、その結果から、さらにvCJDリスク推定へと展開する必要がある。また、日本におけるvCJDリスクは国外での暴露を考慮する必要があることから、海外居住の日本人におけるvCJDリスクも合わせて検討し、国内で発生するvCJDを国内居住者と海外帰国者に分けて解析する。

今回の研究により、日本における有効なBSEサーベイランス手法を構築する基礎となる成果を提供することができたと考えている。

注) 評価結果欄は、「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で記入する。