

# 日本における牛海綿状脳症（BSE）対策について - 専門委員の御意見に基づく修正案 -

平成 16 年 8 月

## 1 はじめに

我が国では、2001 年 9 月 10 日、牛海綿状脳症（BSE）を疑う牛が確認されたことが発表された。このことは、畜産関係者に大きな衝撃を与え、また、BSE の病原体が人に感染して発症すると考えられている変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）には治療法がなく、発症者の全てが死に至ること等とあいまって、日本全国は一種のパニックともいえる状況となった。こうした事態に対し、厚生労働省、農林水産省では、種々の対策を講じ、発見から 1 カ月あまり経過した 10 月 18 日には、欧州各国より厳しい食肉用の牛の全頭検査及び SRM 除去を実施することとなった。

BSE は、英国で 1986 年に確認され、1988 年に英国政府から国際獣疫事務局（OIE）の総会で新疾病として報告された。その後、90 年代に英国で BSE のほとんどが発見されてきた。90 年代後半になって迅速検査が導入されたことも手伝って、OIE の報告によれば、現在までに欧州各国を中心に 23 カ国で 18 万頭以上の BSE 感染牛が確認されている。英国における疫学的調査の結果、BSE に感染した牛由来の肉骨粉が飼料として牛に給餌されたことが原因として世界的に広がったものと考えられている。

我が国で BSE 感染牛が最初に確認されて 2 年半が経過した。食用に供される牛の全頭検査の結果 9 頭の BSE 病原体に感染した牛（以下「BSE 感染牛」という。）が、平成 16 年 4 月から完全実施された 24 ヶ月齢以上の死亡牛全頭を対象とした検査の結果 1 頭の BSE 感染牛が摘発され、そして我が国の BSE の汚染状況が短期間でおおよそ把握された。また一方、世界的に見ても BSE については疫学的、生物学的知見が深まってきていることから、現在までに得られた科学的知見を踏まえ、牛から人への BSE 病原体の感染リスクの低減効果を検討する目的で、我が国における BSE 対策（管理措置）を再検証し、今後の対策に活かすことが重要と考え、本報告書を取りまとめた。

なお、BSE に関するリスクには、牛から牛、牛から人、人から人への BSE 病原体の伝播経路に係るリスクがあるが、ここでは、通常の食習慣のもとでの牛から人への BSE 病原体の感染リスクについて検討を行った。

## 2 背景

### 2 - 1 BSE

#### 2 - 1 - 1 BSE 発生頭数

BSE は、OIE の報告によれば、世界 23 カ国で 188,760 頭発生しており（2004 年 7 月 22 日時点）国別では、英国が 183,880 頭とそのほとんどを占め、次いでアイルランド（1,426 頭）、フランス（914 頭）、ポルトガル（904 頭）、スイス（454 頭）などの順となっている（表 1）。

一方、日本においては、これまでに11頭のBSE感染牛が確認されている。2001年9月に1例目のBSE感染牛が確認された。その後、同年10月18日からと畜場における全頭検査が開始され、これまでに3,451,152頭を検査した結果、9頭のBSE感染牛が確認されている(厚生労働省統計;2004年7月31日現在)(表2)。また、死亡牛サーベイランスによって、不十分ではあるが、これまで69,218頭を検査し、そのうち1頭がBSE感染牛と診断されている(農林水産省統計;2001年10月18日~2004年5月31日)(表3)。

日本で見つかったBSE感染牛11頭のうち、BSEが疑われる典型的な臨床症状を呈していた牛はなかったが、6頭は、起立障害、敗血症等の何らかの臨床症状を呈していた(表4)。

出生地は、11例のうち6例が北海道で、神奈川県が2例、群馬、栃木及び兵庫県がそれぞれ1頭ずつとなっている。

出生時期を見ると、9頭が1995(平成7)年12月~1996(平成8)年4月に集中し、若齢2例が2001(平成13)年10月と2002(平成14)年1月となっている(表4及び図1)。また、牛の種類は、若齢2例は乳牛(ホルスタイン種)の去勢雄で、それ以外の9例は乳牛(ホルスタイン種)の雌である。

また、8例目(23ヶ月齢)のBSE感染牛については、免疫組織化学検査及び病理組織学検査で陰性、Western Blot法(以下、「WB法」という。)で陽性と診断されたが、WB法による検査で、プロテアーゼ処理に対する抵抗性が弱いこと、糖鎖パターンが異なっていることなど、それまで確認されたBSE感染牛とは異なる特徴を示していたことから、厚生労働省の「牛海綿状脳症(BSE)の検査に係る専門家会議」での検討の結果、「非定型的BSE」と診断されている。

さらに、9例目(21ヶ月齢)のBSE感染牛については、8例目と同様、免疫組織化学検査及び病理組織学検査で陰性、WB法で陽性と診断されたが、WB法による検査での特徴は、7例目までのBSE感染牛と同じであった。

なお、これら8、9例目については、WB法の結果から、他の9例と比較して延髄門部に含まれる異常プリオンたん白質の量が少ないと推定されている。これら2例については、トランスジェニックマウスを使った感染実験が現在行われているところである。

なお、世界各国のBSE発生数については、OIEのサイト([http://www.oie.int/eng/info/en\\_esb.htm](http://www.oie.int/eng/info/en_esb.htm))から最新の情報が入手できる。

## 2-1-2 BSEの潜伏期間

英国において観察されたBSE自然発症牛の発症までの期間をもとにすると、BSEの潜伏期間は、平均5年(60ヶ月)で、ほとんどの場合が4~6年(48~72ヶ月)と推測される。しかし、牛の個体差や感染時の異常プリオンたん白質の暴露量によって潜伏期間が異なると考えられている。最も若い発症例は、英国の20ヶ月齢の牛と報告されている。また、最も老齢のBSE発症牛として、19歳の報告がある<sup>1)</sup>。

一方、日本で確認された11頭のBSE感染牛のと畜時の月齢は、若齢2例が21ヶ月、23ヶ月齢、その他の9例は平均78.3±10.7ヶ月齢であり、BSEの典型的発症牛はいなかった(表4)。

### 2 - 1 - 3 牛生体内のプリオン分布と感染性

感染性については、感染個体の体内で時間の経過とともに強まるので、ある牛の感染性はBSEに感染してからの年数、およびその感染年数が潜伏期間のどの時期に相当するかによって決まるが、このプリオン蓄積の経過についてはほとんど分かっていない。ある牛がいつ感染したのか、また、誕生後まもなく感染したのではないかという従来からの推定に従うにしても、感染年数もおおよそそのことしか分からない。ただし、若い牛の感染性は潜伏期間の終わりに達する牛の感染性よりはるかに低いことが認められている<sup>2)</sup>。

BSE感染牛の生体内のプリオン分布については、英国獣医研究所が実施した感染実験の成績がある<sup>3)</sup>。本実験では、BSE発症履歴のない飼育場から集められた子牛40頭について、4ヶ月齢時に、30頭にはそれぞれBSE発症牛75頭から採取した脳組織を100gずつ経口投与し、10頭には投与を行わず対照群とした。6ヶ月齢以降、投与後22ヶ月になるまで4ヶ月おきに3頭の投与群の子牛と1頭の対照群の子牛が殺処分、それ以降は投与後40ヶ月に至るまで適宜殺処分された。本実験における組織ごとの感染性はマウス脳内及び腹腔内接種試験（マウスバイオアッセイ）と牛脳内接種試験（牛バイオアッセイ）で調べられている。マウスバイオアッセイでは、殺処分後採取された44の組織（主としてリンパ網内系、末梢神経系、中枢神経系、消化管、横紋筋及び主要な内臓等）について、生理食塩水により10%懸濁液が作製され、近交系マウスの脳内（接種量20 $\mu$ g）及び腹腔（接種量100 $\mu$ g）の両方に接種された。牛バイオアッセイは、マウスバイオアッセイでの感染性の結果を踏まえて選ばれたいくつかの組織について行われたものである。

本試験の結果では、投与後32ヶ月から40ヶ月経過した牛の脳（牛脳内接種50%感染価： $10^{3.2} \sim 10^{5.6}$ C.i.c.ID<sub>50</sub>/g；ID<sub>50</sub>とは、牛の集団の50%に感染又は発症をもたらす接種量を表す）、脊髄、背根神経節及び三叉神経節（いずれも $10^{3.2}$ C.i.c.ID<sub>50</sub>/g）、同じく投与後6ヶ月から18ヶ月経過した回腸遠位部（ $10^{3.3} \sim 10^{5.6}$ C.i.c.ID<sub>50</sub>/g）から感染性が確認されているが、投与後22ヶ月あるいは26ヶ月経過した牛については、検査を行ったいずれの組織でも感染性は認められていない（表5）。なお、骨髄（胸骨）から、投与後38ヶ月の牛1例のみ、マウスバイオアッセイで極めて低い感染性が検出されている<sup>4)</sup>。また、投与後10ヶ月の牛の扁桃に牛バイオアッセイで感染性が認められた<sup>5)</sup>。臨床症状を呈した牛や潜伏期間の終わりの段階でのBSE感染性のほとんどは、主に中枢神経組織（脳、せき髄など）にあることが認められている。しかし、本試験に用いられた牛の頭数は少なく、1頭または数頭で観察された事象に基づく成績であること、また、検査方法には検出限界があり、あるレベルより低い感染性を検出することはできないことから、ある組織について感染性が検出されなかったとしても、検出限界以下の感染性が存在していた可能性は否定できない<sup>2)</sup>等の不確実性が存在する。

また、延髄門部には三叉神経せき髄路核、弧束核及び迷走神経背側核が集中し、BSE感染牛ではこれらの神経網と神経細胞内に高頻度に海綿状変性が観察されることが知られており<sup>6-7)</sup>、感染性が認められた組織の中では異常プリオンたん白質量が最も高い<sup>8)</sup>。

さらに、BSEを発症した1頭の牛の総感染量は、前述の英国獣医研究所によって行われた感染実験の結果から、約8,000牛経口50%感染量（C.o.ID<sub>50</sub>）と推定されており、その99%以上を特定危険部位（SRM）が占めるとされている<sup>2)</sup>（表6）。ただし、これはスクレイパーの成績を外挿した推定である。

現在、英国獣医研究所では100頭の牛に100gのBSE感染牛の脳、100頭の牛に1gのBSE

感染牛の脳を経口接種した実験が、ドイツでは56頭の牛へのBSE感染牛の脳を経口接種実験がそれぞれ進行中であり、日本でも同様の実験が計画されている。これらの実験結果により、あるいは、さらに高感度の検査法が開発されれば、その結果により、新たな知見が見出されるものと思われる。

なお、牛がBSEを発症するBSE病原体の最少量（閾値）については、英国獣医研究所においてBSE発症牛の脳組織をより少量（0.1, 0.01及び0.001g）用いた経口投与試験が現在進行中であり、現時点までに得られた成績では、0.1g投与群で15頭中3頭、0.01g投与群で15頭中1頭、0.001g投与群で15頭中1頭の発症が確認されている。ただし、これ以下の量の経口投与試験はなされていないため、同試験により閾値を確定することはできない。

#### 2 - 1 - 4 BSE の発症メカニズム

牛のBSE発症メカニズムについては、明らかになっていない。羊やげっ歯類用いたスクレイピーの発症に関する実験では、スクレイピー病原体の経口投与後、回腸のパイエル板、腸に付属するリンパ組織及び腸神経系に病原体の蓄積が認められ、腸神経系、内臓神経又は迷走神経を介して中枢神経系に広がるものとの仮説がある<sup>9)</sup>。しかしながら、病原体がどのようにして濾胞樹状細胞から末梢神経終末に到達するかについては不明である。

異常プリオンたん白質が中枢神経系に蓄積し、脳組織に海綿状変化をおこし、BSEを発症させるまでには時間を要することは事実であって、延髄門部をサンプルとする検査では潜伏期の後半にならないとBSE感染牛を検出することはできない。しかし、他の臓器に全く感染性が存在しないのかについては、現時点では明らかではない。

ドイツ連邦リスク評価研究所において実施されている病理学的研究において、BSEに感染後、BSE病原体が動物の体内を時間的、空間的にどう伝播するのかについて検証を行っており、近年中に、病原体が脳に達する速度と、その経路について厳密に解明されることになるかも知れない<sup>10)</sup>。

以上のように、牛生体内の異常プリオンたん白質の分布と感染性やBSEの発症メカニズム等の基礎的研究が諸外国で進められているが、未だ解明されていない部分も多く、今後の更なる研究の推進・進展が望まれる。

## 2 - 2 vCJD

### 2 - 2 - 1 vCJD 患者発生数

vCJD患者数については、全世界で157人となっており、そのうち英国で147人確認されており、BSE発生頭数とともに集中している。なお、英国以外の国でもvCJD患者が発生している{フランス(6人)、イタリア(1人)、アイルランド(1人)、カナダ(1人)、米国(1人)}が、フランス5名及びイタリア1名の患者を除き、英国滞在歴がある(表1)。

一方、我が国においては、vCJD患者は一人も報告されていない(2004年6月末時点)。

### 2 - 2 - 2 vCJD の潜伏期間と最少発症量

人におけるBSE病原体が感染して中枢神経系に広がっていくメカニズムについては、

時間的経過を含め、不明である<sup>11)</sup>。

また、vCJDの潜伏期間の長さについても分かっていない。仮説では、数年から25年以上と幅広い<sup>2)</sup>。従って、日本ではvCJDの患者はひとりも発生していないが、このことは必ずしも将来も発生しないことを保証するものではない。

さらに、人についての感染量と反応の相関関係及び人がvCJDを発症する最少量(いわゆる閾量)は明らかではない<sup>2)</sup>。

### 2 - 2 - 3 牛と人の種間のバリア

BSE 病原体が牛から人に伝達する際の障壁(いわゆる「種間バリア」)の程度については、欧州委員会科学運営委員会の作業部会において検討されている。その報告書<sup>11)</sup>によれば、BSE、vCJD及びスクレイピーの病原体について、異なった動物種や特別に開発されたトランスジェニック動物を使った研究及び体外細胞研究による評価から、牛と人の種間バリアは存在すると推測されるが、その程度については、現在の知見では定量的に表すことはできないとしている。

その上で、この作業部会では、新たな科学的データが利用可能となるまで潜在的なBSE 汚染製品に対する人の暴露のリスク評価に用いるための種間バリアについては、最悪のケースとしてはバリアはないとすること、また、さまざまな動物で推定される最少感染量の幅を人にも適用して10~1万倍とすることを勧めている。しかし、同時に、種間バリアに基づく適切なリスク評価のモデルを国際的に検討するよう勧告している。

従って、vCJDのリスクを評価するには、どれほどのBSE 病原体が牛と人との間の種間バリアを越えて人にvCJDを生じさせるかを評価する方法と、英国におけるBSEやvCJDの発生数の相関関係等の疫学的情報を基に日本におけるvCJDリスクを評価する方法の2つのアプローチが考えられるが、このアプローチによるリスク評価については、牛と人の種間バリアの程度の推定がかなり幅をもつこと等により、同アプローチによる評価は、きわめて困難である。

### 2 - 2 - 4 vCJDの感染に対する遺伝的要因

これまで英国で報告されているvCJD患者の遺伝子型は、最近報告された1例を除き、プリオンたん白質発現遺伝子のコドン129がメチオニンの同型遺伝子型(メチオニン/メチオニン; M/M)であり、この遺伝子型を有する人は他の型の人に比べ、vCJDの潜伏期間がより短く、かつ感受性がより強いが、またはそのどちらかであるとの指摘がされている<sup>2)</sup>。

なお、英国を含むヨーロッパの白人の約40%がM/M型の遺伝子を持っていて、13%がバリンの同型遺伝子型(バリン/バリン; V/V)、残る47%が異型遺伝子型(メチオニン/バリン; M/V)を持っているといわれている<sup>12-13)</sup>。

一方、我が国では、全人口に占めるM/M型の割合は、英国よりも高いとされ<sup>14-15)</sup>、91.6%であるとの報告もある<sup>16)</sup>。

また、英国において、輸血を介してのvCJD病原体の人から人への伝達と考えられる第二の例が確認された。この患者は他の病気で亡くなり、vCJDを発症していないが、検査の結果、感染が確認されている。この症例は、今までのvCJD患者の遺伝子型と異なるM/V型であると報告されている<sup>17)</sup>。

### 3 リスク評価

#### 3 - 1 リスク評価の基本的な考え方

本報告書においては、以下のような考え方にに基づき、日本における BSE 対策を評価することとする。

- (1) BSE 病原体の牛から人への伝播に対する BSE 対策の評価は、現実にはそのための適切なモデルが国際的にできていない現実を踏まえて、EU の場合と同様に我が国における BSE 対策により低減される人の BSE 感染リスクを指標として行うこととする。
- (2) 我が国における人の BSE 感染リスクについては、BSE 対策を講じた前後、及び今後対策を変更した場合に分けて検討する。
- (3) 我が国における人の BSE 感染リスクを評価するため、これまでに得られた BSE 検査データ等の知見について分析・整理することとする。
- (4) BSE について科学的、生物学的知見が深まったとはいえ、現時点においても BSE に関して科学的に不確実な点があることを明確にしてリスク評価を実施する。
- (5) 具体的なリスク管理措置については、今回のリスク評価結果に基づき、また十分なりスクコミュニケーションを行った後、リスク管理機関によって決定されるべきである。

#### 3 - 2 英国におけるリスク評価の事例

先に述べたように、英国では、世界で最も多くの BSE 感染牛が発生した。人における vCJD は、現在までに 147 例報告されているが、今後感染者数がどれだけ増加するかについては明らかではない。英国においては、虫垂切除術を受けた患者の虫垂 12,647 検体について異常プリオンたん白質の有無を調査した結果、3 検体に陽性が見つかり、英国の人口に当てはめた潜伏期間中の感染者総数は最大で約 3,800 人存在すると推定されている<sup>18)</sup>。さらに、2003 年 12 月そして 2004 年 7 月には輸血を介した vCJD の感染可能性例が報告された<sup>17、19)</sup>。

英国においては、P.Smith(海綿状脳症諮問委員会委員長、ロンドン大学教授)らが、過去の BSE 感染牛発生頭数と現時点までに発生した vCJD 感染者数の関係を最もよく説明できる仮説を立て、これにより将来の vCJD 感染者の発生予測を行った<sup>20)</sup>。

この予測は、vCJD 感染者数は、対策が不十分であった時期における BSE 発生頭数に相関する、潜伏期間には相当大きな個体差が存在するが、ある特定の統計学的分布に従う、潜伏期間と感染時の年齢の間には相関はない、vCJD はプリオン遺伝子中 129 番目のアミノ酸が MM 型の人にもみ発生する、潜伏期間中の患者は考慮しない等の多くの仮説を前提としたものである。

この予測によれば、英国において発生する vCJD 患者の累計は、数百から数千人になると推定されている。

なお、英国においては、30 ヶ月齢以上の牛は食用に供していないが、この管理措置を変更した場合、どの程度リスクが上昇するかを推定するに当たっては、Smith らは、最も悲観的な予測として、最終的患者累計は 5,000 人になると仮定している。

そのほか、英国で発生する vCJD 患者数について予測したいいくつかの報告がある。Thomas と Newby は、1995 年から 1997 年に死亡した 23 名の vCJD の症例データを用いて vCJD 患者を数百人以下と推測している<sup>21)</sup>。また、JN Huillard らは、2000 年以前に発症した vCJD 82 例のデータから同じく最大数千人、しかし、感染者数は予測不能であ

るとしている<sup>22)</sup>。

### 3 - 3 我が国のリスク評価

前にも述べたように、我が国における vCJD リスクを評価するには、どれほどの BSE 病原体が食物連鎖に入り、牛と人との間の種間バリアを越えて、どれだけの人に対して vCJD リスクを負わせるのかについて、BSE 病原体が人に摂取されるまでのそれぞれの段階でのリスクを評価し、それらのリスクを基に一連の流れを通して最終的なリスクを評価する方法と、疫学的な手法として、前項目に述べた英国における P.Smith らが、vCJD 感染者数は BSE 発生頭数に相関する等の仮定のもと、過去の BSE 感染牛発生頭数と現時点までに発生した vCJD 感染者数等の疫学的情報を用いて将来発生する vCJD 感染者数を予測する考え方を利用する方法が考えられる。

しかしながら、の方法については、種間バリアの程度がかなりの幅をもってしか推定できないこと、英国及び日本において BSE 病原体がどのような食品を介して人に摂取されたのかについての詳細が不明であること、人の vCJD 最少発症量が不明であること等が実施困難にさせている。

そこで、の疫学的な情報を基にしたアプローチについて、いくつかの仮定をおいた上ででの試算例を以下に述べる。

#### 3 - 3 - 1 前提としての仮定・推定

牛の生体内における異常プリオンたん白質の蓄積の時間経過は、ある一定の過程をたどるものと仮定する。

#### 3 - 3 - 2 過去のリスクによる vCJD 発生数の推定

##### 3 - 3 - 2 - 1 食物連鎖に入り込んだ BSE 感染牛及び将来発生する BSE 感染牛の発生数

(試算 1)

2001 年 10 月以前、すなわち BSE 対策を講じる前における BSE 病原体の暴露による vCJD リスクは、BSE 検査によって摘発されずに食物連鎖に入った BSE 感染牛によるリスクである。そうした BSE 感染牛は、2001 年に EU 諸国で検出された BSE 陽性牛の年齢構成を基に推定すると、最大 5 頭であったとしている(吉川)。

また、今後、我が国で発生する BSE の規模については、昨年 9 月に公表された農林水産省の疫学調査検討チームの報告書によれば、BSE 発生以前までに英国から輸入された生体牛、牛の肉骨粉、動物性油脂を原因として我が国における BSE の発生規模を予測しており、今後、30 頭弱の BSE 感染牛が確認されると予想している<sup>23)</sup>。また、農林水産省の報告書の公表以降に発生した若齢牛 2 頭(21, 23 ヶ月齢)を含む BSE 感染牛 4 頭を加えて、これまでにレンダリングに回された BSE 感染牛によって発生する BSE 感染牛も考慮して予測した結果では、2005-6 年以降、最大 60 頭の BSE 感染牛が確認される可能性があるとしている(吉川; 第 8 回プリオン専門調査会)。

(試算 2)

我が国の vCJD リスクは、BSE 病原体が食物連鎖に入ったことによるリスクであるが、食物連鎖に入ったと推定される BSE 感染牛の推定に当たっては、1) BSE 病原

体の暴露による BSE は、これまでに確認された BSE 感染牛 11 頭の出生時期から（表 4 及び図 1） 1995~96 年、 2001~02 年の出生コホート牛で発生する、2）最悪のシナリオとして 2 つの出生コホート牛はすべて一様に汚染されており、今後、と畜時に摘発される BSE 数は、一般的なと畜年齢毎のと畜頭数の割合に相関するとの仮定をおいた。なお、摘発される BSE 感染牛が上記の 2 つの出生コホート牛であるとした根拠は、もし、1995~96 年より前の出生コホート牛で BSE リスクが高いとするなら、8 年以上を経過した現時点までに高い確率で BSE 感染牛が確認されているはずだからである。また、2001 年 10 月以降は、牛をはじめとする家畜に由来する肉骨粉の飼料への利用禁止下で、全頭検査及び SRM 除去によって、BSE 病原体が食物連鎖から排除されるようになったと考えられ、その結果、vCJD リスクはほとんどなくなったと推測される。従って、我が国における vCJD リスクは、1995~96 年出生コホート牛が 2001 年 10 月以前にと畜され、摘発されずにフードチェーンに入ったと考えられる BSE 感染牛によるリスクである。

1995~96 年出生コホートのオス牛は、一般的なオス牛のと畜年齢（表 7 及び図 2）から考えると、生後 3 年以内（'96~'99 年）の間に、ほとんどがと畜されたと考えられるが、この間に何頭の BSE 感染牛が食物連鎖に入ってしまったかは、不明である。

一方、このコホートのメス牛は、これまでに 9 頭の BSE 感染牛が確認されており、生後 5 年目の 2000 年 12 月~2002 年 3 月に 3 頭、生後 6 年目の 2001 年 12 月~2003 年 3 月に 4 頭、生後 7 年目の 2002 年 12 月~2004 年 3 月に年に 2 頭の BSE 感染牛がそれぞれ確認された事実から、これを一般的なと畜年齢毎のと畜頭数の割合に当てはめると、過去に摘発されずに食物連鎖に入ったと推定される BSE 感染牛は、

$$\{ \text{推定される BSE 感染牛} \} = \frac{A}{B} \times \{ X \text{ ある年のと畜頭数 (割合)} \} \cdot \cdot \cdot ( )$$

$$\{ A = (3+4+2)/3 = 3 : \text{生後 5~7 年の 1 年あたりに摘発された BSE 感染牛の平均頭数} \}$$

$$\{ B = (6.2+5.9+4.9)/3 = 5.7 : \text{生後 5~7 年の 1 年あたりのと畜頭数の割合の平均} \}$$

となり、

- 1995 年 12 月~1997 年 3 月 (0 歳): 0~11 ヶ月齢でと畜される牛で 0 頭、
- 1996 年 12 月~1998 年 3 月 (1 歳): 12~23 " " 2 頭、
- 1997 年 12 月~1999 年 3 月 (2 歳): 24~35 " " 27 頭、
- 1998 年 12 月~2000 年 3 月 (3 歳): 36~47 " " 3 頭、
- 1999 年 12 月~2001 年 3 月 (4 歳): 48~59 " " 3 頭、

となり、合計で 35 頭となる。

また、今後発生する BSE 感染牛頭数について、上記と同様の仮定を置き、試算した。



#### 1995 年~96 年出生コホート

- ・ オス牛は、最終摘発牛の出生年月（1996 年 4 月）から 8 年以上経過しており、一般的など畜年齢（表 7 及び図 2）から考えると、この出生コホート牛のほとんどは既にと畜されているものと考えられ、今後、摘発される可能性はほとんどないと仮定した。
- ・ メス牛は、上記の計算式により、2004 年～2011 年までに BSE 感染牛 11 頭（2001 年～現在までに 9 頭摘発）が摘発されると推定される。

#### 2001 年~02 年出生コホート

- ・ オス牛は、2004 年 7 月時点で、最終摘発牛の出生年月（2002 年 1 月）から 30 ヶ月が経過しており、一般的なオス牛のと畜年齢（表 7 及び図 2）から考えると、この出生コホート牛の約 75%は既にと畜され、また、36 ヶ月が経過する 2005 年 1 月時点では、コホート牛の 99%がと畜されるものと考えられる。  
これまでの検査によって、この出生コホート牛で生後 2 年目の牛 2 頭が BSE 感染牛として摘発されたことから、これをと畜年齢毎のと畜頭数の割合（表 7）に当てはめると、今後と畜される牛の中で摘発されると推定される BSE 感染牛は、

$$\{\text{推定される BSE 感染牛}\} = \frac{C}{D} \times \{X \text{ ある年のと畜頭数 (割合)}\} \cdot \cdot \cdot ( )$$

{ C=2 : 生後 2 年目に摘発された BSE 感染牛の頭数 }

{ D= 37.6 : 生後 2 年目のと畜頭数の割合 }

となり、2004 年末までに 3 頭確認されると推測される。

- ・ メス牛は、これまでに BSE 感染牛が確認されていないことから、今後 BSE 感染牛が摘発される規模について推測することは困難である。ただし、一般的など畜年齢毎のと畜頭数（表 7）から、年数の経過とともにと畜頭数が累積して増えるに従って、BSE 感染牛が摘発される可能性も考えられる。

### 3 - 3 - 2 - 2 英国の推定からの単純比例計算によるリスク推定・遺伝的要因によるリスク増

(試算 1)

英国の BSE 感染牛、vCJD 患者数の推定値から日本の vCJD 患者数について推定する。

推定に当たって、英国における 1996 年 8 月 1 日の肉骨粉の飼料への利用の禁止以前に食物連鎖に入ったと考えられる BSE 感染牛は約 100 万頭であった<sup>24・25</sup>、

英国における vCJD 患者の推計数は、Smith らが推計した最も悲観的な予測数 5,000 人と仮定した。なお、英国における BSE 感染牛の推計については、200～250 万頭、420 万頭、350 万頭などいくつかの報告があるが、ここでは、想定される最もリスクの大きくなる数値として、これら報告の中で最も小さい数字である 100 万頭を採用した。

一方、日本で発生する vCJD 患者数は、英国における食物連鎖に入った BSE 感染牛の推計（100 万頭）と、それにより発生する vCJD 患者数の推計（5,000 人）の相関関係を日本に当てはめ、我が国における食物連鎖に入った BSE 感染牛を先に述べた推計により 5 頭と仮定して、単純比例計算すると、

$$5 \text{ 頭} \times \frac{5,000 \text{ 人}}{1,000,000 \text{ 頭}} \cdots ( )$$

となる。

さらに、両国の人口（英国；約 5,000 万人、日本；1 億 2000 万人）におけるプリオンたん白質遺伝子のコドン 129 が M/M 型である人の割合（英国；40%、日本；90%）を考慮に入れると、

$$\begin{aligned} & (1 \text{ 億 } 2,000 \text{ 万人} \times 90\%) \\ \times & \\ & (5,000 \text{ 万人} \times 40\%) \end{aligned}$$

となり、その結果、全頭検査以前の BSE 病原体摂取による我が国全人口（1 億 2000 万人）における vCJD 患者の発生数は 0.1（0～1）人と推定される。

また、英国では、脳・脊髄等の混入の可能性を有する機械的回収肉（MRM）の摂取が vCJD の発生原因の重要なひとつといわれているが、これまでの日本では MRM が利用されていないことを考慮すれば、さらにそのリスクは低くなると思われる。

（試算 2）

同様に、我が国において、過去に摘発されずに食物連鎖に入った BSE 感染牛を 35 頭として、これを上記と同様の式により比例計算し、人口比、遺伝子型の構成比から補正を行うと、我が国の全人口における vCJD 患者の発生予測数は、0.9（0～1）人となる。

ただし、感染性については感染個体の体内で時間の経過とともに強まること、および、試算 2 で食物連鎖に入ったと考えられる BSE 感染牛が暴露後 2 年目の若齢牛が最も多いことを考慮すれば、実際には、ここで試算した予測数よりも低くなる可能性があるかと推測される。

### 3 - 3 - 3 管理措置によるリスクの低減

我が国では、BSE 発生以降、と畜場における SRM 除去及び BSE 検査、BSE 関連牛の検査、神経症状を呈した牛や死亡牛などのリスク牛の検査、飼料生産の管理、飼料使用の規制、トレーサビリティ制度の導入など、様々な BSE 対策が講じられてきた。その中で、と畜場における SRM 除去及び BSE 検査が牛肉や牛内臓等を摂食することによる人の BSE 感染リスクを直接的に低減させることに大きく貢献している。

一方、リスク牛の検査、トレーサビリティ制度の導入、飼料の管理及び規制は、BSE を根絶するために必要な対策である。特に、飼料規制等は、BSE のリスクを低減する

ことを保証するものであり、長期的・根源的に重要な対策と考えられるが、飼料規制後に生まれた国内8及び9頭目のBSE感染牛の発生をみれば、感染源の究明とともに飼料規制の実効性について議論されるべきと考える。

### 3-3-3-1 BSE 検査によるリスク低減と検査の限界・検査の意義

現在、と畜場において行われているBSE検査については、BSE感染牛を食物連鎖から排除すること、我が国におけるBSE汚染の程度を把握するとともにBSE対策の有効性について検証することの2点について意義を持つものとする。

BSE感染牛を食物連鎖から排除することは、BSEに汚染した牛肉や内臓等を摂食することによる人のBSE感染リスクを低減し、消費者の健康保護に直接的に貢献するものである。検査の結果、これまでに9頭がBSE感染牛として摘発され、食用にされることなく排除することができた。この中には、21及び23ヶ月齢のBSE感染牛も含まれ、全頭検査を行っていたことが発見につながったものである。すなわち、消費者の健康保護に有効に貢献したといえよう。

日本では、BSE発生後速やかに食用としてと畜される牛の全頭についてBSE検査を導入した結果、これらの牛に関して、短期間でBSE汚染状況を推測するために有用なデータが得られた。野外におけるBSE汚染の状況については、本年4月から完全実施されてきた農場における24ヶ月齢以上の死亡牛検査のデータが蓄積されることによって、我が国全体の牛におけるBSE汚染実態の疫学情報の確度はさらに高まるものと思われる。

#### 検査の限界

我が国が一次検査として採用しているBSE検査法、すなわち、「プラテリアBSE」（バイオラッド社）及び「ダイナボット エンファア-BSEテスト」（ダイナボット社）の2種類の検査法の精度については、欧州委員会科学運営委員会が評価を行っている<sup>26</sup>。「プラテリアBSE」は、マウスバイオアッセイとほぼ同等の信頼性を有しており、おおよその検出限界は1g当たり2M.i.c.ID<sub>50</sub>（M.i.c.ID<sub>50</sub>は、マウス脳内接種50%感染価）である。従って、サンプル中に検出限界以上（2M.i.c.ID<sub>50</sub>/g）の異常プリオンたん白質が蓄積していれば、これを陰性と判定することなく、確実に陽性と判定できるが、異常プリオンたん白質量が検出限界以下であれば、陰性と判定される。すなわち、延髄門部に2M.i.c.ID<sub>50</sub>/g以下の感染性を持った、潜伏期間にあるBSE感染牛は陰性と判定される。また、「プラテリアBSE」とともに、「ダイナボット エンファア-BSEテスト」についても、農林水産省の薬事審議会で検討され、動物用診断薬として輸入承認され、さらに、厚生労働省の「牛海綿状脳症（BSE）の検査に係る専門家会議」において欧州委員会の評価結果をもとに検討が行われ、「プラテリアBSE」と同等の検査精度を有すると評価されている。

このことから、と畜場におけるBSE検査は、牛肉や内臓等を摂食することによる人のBSE感染リスクを低減することに対して、貢献していることは事実であるが、現在の検査法では、技術的な限界から潜伏期間にあるBSE感染牛を全て摘発、排除することができると断定することはできない。ただし、潜伏期間におけるリスクがどの程度存在するかについて、現時点では不明である。

なお、前述の英国における感染試験で、4ヶ月齢の牛に経口投与後32ヵ月経過し

ではじめて脳に感染性 ( $10^{3.2} \sim 10^{5.6}$  C.i.c.ID<sub>50</sub>/g) が認められており、BSE 段階希釈材料のマウスと牛の脳内接種による感染試験の比較から、1M.i.c.ID<sub>50</sub>/g は、500 C.i.c.ID<sub>50</sub>/g に相当することが報告されていることから、投与後 32 ヶ月頃にならないと延髄門部には異常プリオンが検出限界以上に蓄積しないと解釈できる。また、我が国で、と畜場においてこれまでに 300 万頭の牛を検査した結果、最も若齢の BSE 感染牛が 21 ヶ月齢であること、英国において実施された感染実験の結果において、暴露後 22 ~ 26 カ月の実験感染牛では感染性が認められなかったこともあわせて、検出限界について検討する必要がある。

### 検査の展望

BSE 迅速検査法の改良・開発に関する研究は、欧州諸国、米国、日本などで進められており、より検出感度の高い迅速検査法が利用可能となることが期待されている。検出限界の値が小さいものとなれば、感染初期の若齢牛の摘発が可能となると考えられる。さらに、牛の生体から採取した組織、血液等を用いた検査が可能となれば、と畜前に感染の有無を明らかにすることも期待できる。そうなれば、BSE 感染牛をと畜場に持ち込むことなく、摘発、排除でき、SRM の交差汚染によるリスクの心配もなくなり、欧州委員会科学運営委員会の報告<sup>2)</sup> に述べられている、消費者を BSE 感染リスクから守るために人の食物連鎖に感染動物を入り込ませないとする目標にさらに近づくことになるであろう。

また、これらの目的を達成するため、BSE 検査についてのより一層の研究推進が望まれる。

### 3 - 3 - 3 - 2 SRM 除去によるリスク低減

#### SRM 除去

我が国においては、現在、全ての牛の頭部（舌及び頬肉を除く。）、せき髄、回腸遠位部、背根神経節を含むせき柱については、食品として利用することは禁止されている。現在の知見では、これらの組織に BSE 感染牛の体内の異常プリオンたん白質の 99%以上が集中しているとされていることから、これらの組織を食物連鎖から確実に排除することができれば、人の vCJD リスクのほとんどは低減されるものと考えられる。

しかし、せき髄除去工程におけるせき髄の残存、又は枝肉汚染の可能性、ピッシングによる中枢神経組織の汚染の可能性等もあり、と畜場において、常に SRM 除去が完全に行われていると考えるのは現実的ではないと思われる。

厚生労働省が、全国で 7 か所の食肉衛生検査所において牛せき髄の除去率について調査した結果によれば、せき髄吸引方式の 5 ヶ所では平均  $80.6 \pm 17.1\%$  (52.5 ~ 99.1%)、押出方式の 2 ヶ所では平均 75% (72.0, 78.0%)、背割り後にせき髄除去を行った 1 ヶ所では 100%であった<sup>27)</sup>。

また、これまでの知見から SRM とされている組織以外に異常プリオンたん白質が蓄積する組織が全くないかどうかについては、SRM を指定した根拠となった感染試験における検出限界の問題<sup>2)</sup> や BSE の感染メカニズムが完全に解明されていないことなどの不確実性から、現時点において判断することはできない。世界保健機関(WHO) が BSE 感染牛のいかなる組織も食物連鎖から排除するべきであると勧告しているこ

ともこのような考えに基づくものと思われる。

### **解体時における食肉の SRM による汚染**

背割りによる枝肉の汚染程度については、前述の厚生労働省の調査では、枝肉4ヶ所をふき取り、キットを用いてせき髄組織の汚染の有無を調べた結果、汚染濃度（肉中換算せき髄濃度）は、1%を超えることはほとんどなく、吸引方式、押出方式及び背割り後せき髄除去方式で汚染の程度に有意差はなかった<sup>27)</sup>。

と畜の際にワイヤーにより脳及びせき髄の破壊を行ういわゆるピッシングについては、と畜方法によっては、中枢神経組織が血液を介して他の臓器へ移行するとの報告<sup>28)</sup>を受けてEUでは、2000年から禁止している。一方、我が国においては、厚生労働省は、ピッシングについて、ワイヤーの挿入により脳、せき髄組織が漏出し、汚染が発生する懸念や使用する金属ワイヤーの1頭ごとの有効な消毒が困難であることから、中止するよう関係事業者に対して指導しているが、労働安全等の観点からピッシングを行わざるを得ない状況を踏まえて、禁止されていない。なお、厚生労働省が行ったピッシングによる血液中への中枢神経組織の流出について調査によれば、その影響は明らかではなかったが、リスクは否定できなかった<sup>27)</sup>。以上のことから、ピッシングの扱いについては、今後、その廃止も含め、さらに検討する必要がある。また、最近ではスタンガンによる枝肉汚染の可能性も指摘されている<sup>29)</sup>。

### **3-3-3-3 飼料規制**

国内で最初のBSE感染牛が確認された2001年9月、「飼料安全法」に基づく管理措置として、反すう動物由来の肉骨粉の反すう動物への給与が禁止され、2001年10月より、肉骨粉の飼料利用が全面的に禁止された。これにより、理論上は、牛から牛へのBSE病原体の伝播が遮断されたものと推測される。

しかしながら、我が国で確認された8,9例目のBSE感染牛は、2001年10月以降に生まれた牛であり、疫学的調査等による原因の特定には至っていない。従って、交差汚染によるBSE病原体の感染の可能性も否定できず、今後の検討課題として飼料規制の実効性が挙げられる。

### **3-3-3-4 トレーサビリティ**

我が国においては、牛の出生情報を記録するトレーサビリティ制度が導入されており、正確な月齢の判定が可能になりつつある。これにより、種々の規制の前後での牛のBSE病原体に対する感染リスクの程度を分けて検討することを可能にしている。

### **3-3-3-5 現在のリスク**

(試算1)

今後、我が国で発生するBSEの規模としては、2005,6年から最大60頭のBSE感染牛が確認される可能性があるとしている。

しかしながら、これらのBSE感染牛が食物連鎖に入り込み、vCJDが発生するリスクは、現在のBSE検査及びSRM除去が適切に実施されていれば、そのほとんどが排除されているものと推測される。

(試算2)

今後の BSE の発生数は、1995~96 年コホートの雌牛で、2004~11 年までに BSE 感染牛 11 頭(2001~現在までに 9 頭発生) 2001~02 年コホート牛で 2004 年末までに 6 頭の合計 17 頭が発生すると予想されるが、現在の BSE 検査及び SRM 除去が適切に実施されていれば、これらの BSE 感染牛が食物連鎖に入り込み、vCJD が発生するリスクのほとんどが排除されているものと推測される。

### 3-3-3-6 管理措置オプションによるリスクの増減

我が国で講じられている BSE 対策の中で、と畜場における SRM 除去及び BSE 検査が牛肉や牛内臓等を摂食することによる人の vCJD リスクを低減させることに大きく貢献している。

そのうち、と畜場での BSE 検査について、検出限界以下の牛について検査の対象から除外することについては、検査による BSE 感染牛の摘発に影響を与えるものではなく、BSE 感染牛が食物連鎖に入り込み、BSE 感染のリスクを高めることにはならないと考えられる。

しかしながら、現在の検査法の検出限界程度の異常プリオンたん白質を蓄積する BSE 感染牛が、潜伏期間のどの時期から発見することが可能となり、それが何ヶ月齢の牛に相当するのか、現在の知見では明らかではなく、人の BSE 感染のリスクの推定をさらに困難にしている。これらを踏まえ、今後とも定量的なリスク評価の試みは引き続き行われるべきであり、また、我が国をはじめとして諸外国で現在進行中の経口摂取試験の成績等について引き続き情報収集及び検討に努めるべきである。

## 4 結論

- (1) 今後、我が国において、数十~60 頭程度の BSE 感染牛が確認される可能性があるが、これらの BSE 感染牛が食物連鎖に入り込んだ結果として、人への感染を起こすリスクは、現在の SRM 除去及び BSE 検査によって、そのほとんどが排除されているものと推測される。
- (2) また、検出限界以下の牛を検査対象から除外するとしても、現在の全月齢の牛を対象とした SRM 除去措置を変更しなければ、それにより vCJD のリスクが増加することはないと考えられる。しかしながら、検出限界程度の異常プリオンたん白質を延髄門部に蓄積する BSE 感染牛が、潜伏期間のどの時期から発見することが可能となり、それが何ヶ月齢の牛に相当するのか、現在の知見では明らかではなく、人の BSE 感染のリスクの推定をさらに困難にしている。
- (3) SRM 除去、交差汚染防止については、感染した牛の脳 0.001~1g という極微量で牛の感染源になりうるとの報告もあることから、と畜場等における交差汚染を防止することは人の BSE 感染のリスクを低減する上で重要であり、引き続き適正な SRM 除去、交差汚染防止の指導を行なうとともに、その実施状況を定期的に検証するなど、適正な実施が保証される仕組みを構築するべきである。

(4) 飼料規制については、若齢の BSE 牛が確認されていることも踏まえ、飼料規制の実効性が担保されるよう行政当局によるチェックを引き続き行うことが重要である。

(5) 我が国で確認された 8 例目の非定型的な BSE について現在感染実験が行われているが、この結果によっては牛の体内の病原体伝播等の仮説を改め、それに引き続いて人の BSE 感染のリスクの再検討の可能性が考えられ、従って、十分注視していく必要がある。

## 5 おわりに

BSE 問題は、食品の安全・安心に関する問題の中で、最も国民の関心が高く、社会的影響の大きい問題のひとつである。一方、BSE は科学的に解明されていない部分も多い疾病であることも事実である。このような多面性、不確実性の多い BSE 問題に対しては、リスク管理機関は、国民の健康保護が最も重要との認識のもと、国民とのリスクコミュニケーションを十分に行った上で、BSE 対策の決定を行うことが望まれる。また、厚生労働省及び農林水産省においては、BSE に関して科学的に解明されていない部分について解明するため、今後より一層の調査研究を推進するべきであり、そうして得られた新たなデータや知見をもとに適宜、リスク評価を実施していく必要がある。

### (略語集)

BSE	牛海綿状脳症 (Bovine Spongiform Encephalopathy)
vCJD	変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (variant Creutzfeldt-Jakob Disease)
OIE	国際獣疫事務局 (Office international des epizooties)
ID <sub>50</sub>	50%感染価 (50% infective Dose)
C.i.c.	牛脳内接種
C.o.	牛経口摂取
M.i.c.	マウス脳内接種
CDI	構造依存免疫検査法 (Conformation-Dependent Immunoassay)
SRM	特定危険部位 (Specified Risk Material)
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

### (参考文献)

- 1 Scientific Steering Committee. Listing of Specified Risk Materials: a scheme for assessing relative risks to man, Opinion of the SSC adopted on 9 December 1997
- 2 Scientific Steering Committee. Opinion on the Scientific Steering Committee on the human exposure risk (HER) via food with respect to BSE, Adopted on 10 December 1999
- 3 Scientific Steering Committee. Opinion on TSE Infectivity Distribution in ruminant Tissues (State of Knowledge, December 2001), Adopted by the Scientific Steering

- Committee at its meeting of 10-11 January 2001.
- 4 Wells GA, Hawkins SA, Green RB, Spencer YI, Dexter I, Dawson M Limited detection of sternal bone marrow infectivity in the clinical phase of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Vet Rec.* 1999;144(11): 292-294.
  - 5 Spongiform Encephalopathy Advisory Committee. Statement on Infectivity in Bovine Tonsil. Jan 2002
  - 6 Wells GA and Wilesmith JW. The neuropathy and epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. *Brain Pathol.* 1995; 5; 91-103.
  - 7 Office International des Epizooties: Bovine spongiform encephalopathy, Manual of standards for diagnostic tests & vaccines, Chapter 2.3.13, (2001)
  - 8 平成 14 年度厚生科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 肝炎等克服緊急対策研究 (牛海綿状脳症分野)「プリオン検出技術の高度化及び牛海綿状脳症の感染・発症機構に関する研究」 主任研究者 佐多徹太郎 国立感染症研究所感染病理部長
  - 9 Neil A. Mabbott and Moiria E. Bruce: The immunobiology of TSE disease. *J Gen Virol* 2001; 82:2307-2318
  - 10 ドイツ連邦リスク評価研究所：と畜牛に対する BSE 検査実施年齢の 24 ヶ月齢以上から 30 ヶ月齢以上への引き上げに関する意見表明、2003 年 12 月 22 日
  - 11 Scientific Steering Committee. Opinion Oral Exposure of Human to The BSE Agent: Infective Dose and Species Barrier Adopted by SSC at its Meeting of 13-14 April 2000 Following a Public Consultation via Internet between 6 and 27 March 2000
  - 12 Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet* 1991; 337(8755): 1441-1442.
  - 13 Owen F, Poulter M, Collinge J, Crow TJ. Codon 129 changes in the prion protein gene in Caucasians. *Am J Hum Genet.* 1990; 46(6):1215-1216.
  - 14 Windl O, Dempster M, Estibeiro JP, Lathe R, de Silva R, Esmonde T, Will R, Springbett A, Campbell TA, Sidle KC, PalmerMS, Collinge J. Genetic basis of Creutzfeldt-Jacob disease in the United Kingdom: a systematic analysis of predisposing mutations and allelic variation in the PRNP gene. *Hum Genet.* 1996; 98(3):259-264.
  - 15 Soldevila M, Calafell F, Andres AM, Yague J, Helgason A, Stefansson K, Bertranpetit J. Prion susceptibility and protective alleles exhibit marked geographic differences. *Hum Mutat.* 2003; 22(1):104-105.
  - 16 Doh-ura K, Kitamoto T, Sakaki Y, Tateishi J. CJD discrepancy. *Nature.* 1991; 353 (6347):801-802.
  - 17 英国保健省プレスリリース. Update on precautions to protect blood supply. 22 July 2004; Ref. No. 2004/0270
  - 18 Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Ritchie D, Penney M, Hegazy D, Ironside JW. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol.* 2004; 203(3):733-739.
  - 19 Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363(9407): 417-421.



- 20 Cousens S, Everington D, Ward HJ, Huillard J, Will RG, Smith PG. The geographical distribution of variant Creutzfeldt-Jacob disease cases in the UK: what can we learn from it? *Stat Methods Med Res.* 2003; 12(3):235-246
- 21 P Smith. The epidemics of BSE and vCJD in the UK (第6回プリオン専門調査会資料; ピーター・スミス氏公演スライド)
- 22 'Aignaux JN, Cousens SN, Smith PG. Predictability of the UK variant Creutzfeldt-Jacob disease epidemic. *Science.* 2001; 294(5547):1729-1731.
- 23 農林水産省: BSE 疫学検討チームによる疫学的分析結果報告書. 2003年9月
- 24 Donnelly C.A. and Ferguson N.M. Statistical aspects of BSE and vCJD: models for epidemics. *Monographs on Statistics and Applied Probability No.84. Chapman & Hall/CRC, Boca Ratonm Florida.* 1999:256pp
- 25 Ferguson N.M., Donnelly C.A., Woolhouse M.E.J, Anderson R.M. The epidemiology of BSE in Cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of transmission dynamics. *Philos. Trans. Roy. Soc. Lomd., B, Biol. Sci.* 1997; 352(1355): 803-838)
- 26 Scientific Steering Committee. The Evaluation of Tests for The Diagnosis of Transmissible Spongiform Encephalopathy in Bovines, 8 July 1999
- 27 平成 13 年度厚生科学研究費補助金(厚生科学特別研究事業)総括研究報告書「牛海綿状脳症(BSE)に関する研究」主任研究者 品川森一 帯広畜産大学 獣医公衆衛生学
- 28 Anil MH, Love S, Williams S, Shand A, McKinstry JL, Helps CR, Waterman-Pearson A, Seghatchian J, Harbour DA. Potential contamination of beef carcasses with brain tissue at slaughter. *Vet Rec.* 1999; 145(16):460-462.
- 29 Prendergast DM, Sheridan JJ, Daly DJ, McDowell DA, Blair IS. The use of a marked strain of *Pseudomonas fluorescens* to model the spread of brain tissue to the musculature of cattle after shooting with a captive bolt gun. *J Appl Microbiol.* 2004; 96(3):437-446