

〔仮訳〕

米国における BSE 有病率推計

2006 年 7 月 20 日

要旨

はじめに

分析のためのデータ入力

この分析に使用する標本の収集期間

サーベイランスグループ

データ入力の仮定

モデル化法

モデル化法における仮定

BSurvE 有病率 B 法を用いた有病率推計

Bayesian出生コホート (BBC) 法を用いた有病率推計

感度分析

BSurvE モデルを用いて算出した有病率推計と、より簡単なモデルを用いて生成した有病率推計の比較

新たな発生事例に対する有病率推計の感度

BSurvE モデルの仮定と入力パラメータに代わる方法に対する有病率推計の感度

有病率分析の結果

有病率分析の結果

感度分析の結果

BSurvE モデルおよび仮説の有病率の推定感度

1 頭、2 頭、または 3 頭の追加陽性牛に対する有病率の推定感度

BSurvE モデルの仮説および入力パラメータ代替案の有病率の推定感度

分析の結論

添付資料 A : 米国産牛の年齢分布

米国産牛群の年齢分布

飼育牛数と処分・死亡牛数との比較

添付資料 B : Bayesian出生コホートモデル (WINBUGS) のコード

参考文献一覧表

要旨

米国は 1990 年以降、牛海綿状脳症 (Bovine Spongiform Encephalopathy : BSE) 強化サーベイランスプログラムの実施に努めてきた。2003 年にカナダから輸入された牛 1 頭が検査で陽性牛であることが判明した後の取り組みの強化もその一環である (動植物検疫局 : APHIS 2006)。本分析の目標は、2006 年 3 月 17 日までの 7 年間に収集したサーベイランスデータを使用して、米国における BSE の有病率を推定することにある。このサーベイランス期間は、7 年間のサーベイランス期間後に BSE 有病率を決定することを推奨する国際獣疫事務局 (OIE) のガイドラインを反映したものである。この情報は、米国全体の BSE 汚染状況の検討を求める声を誘導、支持するのに役立つだろう。さらに、透明性を確保するために、この情報は、米国農務省のウェブサイトを通じて公開される。

2006 年 3 月 17 日までの 7 年間に抽出された 735,213 頭の牛のうち、BSE 感染が確認されたのは 2003 年にカナダから輸入された 1 頭と米国国産牛 2 頭であった。この分析の結果は、米国における感染牛の数が非常に少ないことを示唆している。

私たちは 2 つの方法を用いて BSE 有病率を推定した。第 1 の有病率推計は、BSurvE モデル (Wilesmith et al., 2004) を用いて推定した。このモデルは、効果的なフィードバンに関する新たな情報を使用せず、サーベイランスデータのみに基づいて分析を行う。もう 1 つの有病率推計は、ボセ・コンサルティング (Vose Consulting) 社が分析の独立審査¹の中で提案した Bayesian 出生コホート (BBC) モデルによるものである。この方法は、BSurvE モデルのポイント評価 (標本の情報価値) に基づいて有病率を推定する。Bayesian 出生コホート法は、1997 年に実施された米国のフィードバンには、少なくとも 1988 年にイギリスで導入されたフィードバンと同程度の効果があり、米国における BSE 有病率は比例して低下すると仮定する。この方法では、米国における BSE 有病率をより正確に推定するために、米国のフィードバンの効果ではなく、英国のフィードバンの効果と米国のサーベイランスデータを組み合わせる数学的手法を用いる。

これらの 2 つの方法を用いて推定した、最も可能性の高い BSE 感染牛の数を示す数値 (信頼水準上位、信頼水準下位) は、米国の成牛母集団約 4200 万頭中 4 頭 (BBC 法の場合、1,8) と 7 頭 (BSurvE 法の場合 3,24) であった。この結果は、2 つの推定方法の上限の結果を含めて、米国の成牛 100 万頭あたりの BSE 有病率は 1 頭未満である、という結論を裏付けている。

以下に対する BSE 有病率推計の感度を確定するために、データをさらに分析した。

¹ Vose Consulting U.S. LLC, 14 Green Street, Princeton, NJ 08542, USA, www.risk-modelling.com

1. BSurvE モデルとその仮定
2. 同量の陰性サーベイランスを行った新たな発生事例（例：カナダ原産の牛）の包含
3. BSurvE モデルの仮定と入力パラメータに代わるもの

いずれの場合にも、不確定なパラメータに起因する変化は小さく、BSE 有病率が成牛 100 万頭あたり 1 頭未満である、という結論に変わりはない。これらの分析の上限と下限の感染牛の幅は 1~32 頭であった。陰性サーベイランスを行っていない 5 つの BSE 発生事例（2 つの国産および 3 つの仮説）を含めても上限は 40 で、結論は揺るがなかった。

はじめに

2003 年にカナダから輸入された牛 1 頭が陽性牛であることが判明した後に BSE サーベイランスを強化するなど、米国は 1990 年以降 BSE 強化サーベイランスプログラムの実施に努めてきた。この分析では、2006 年 3 月 17 日までの 7 年間に収集したサーベイランスデータを使用して、米国における BSE 有病率を推定する。このサーベイランス期間は、7 年以上にわたる BSE 有病率の特定を提案している OIE のガイドラインを反映したものである。この有病率推計は、米国全体の BSE 汚染状況の検討を求める声を誘導、支持するのに役立つであろう。

BSE 有病率とは、母集団に占める感染動物の割合をいう。BSE 有病率を推定する最も簡単な方法は、この割合を直接計算（2 つの発生事例=735,213 標本）することだが、米国のサーベイランスでは、牛を無作為抽出しないため、抽出された牛は母集団の残りの牛よりも感染リスクが高い。BSE 有病率を評価するために、私たちは 2 つのモデル化法を採用した。第 1 の推定方法は、EU が BSE 有病率の特定を目的として開発した BSurvE モデルを用いる。第 2 の方法では、まず BSurvE モデルを用いて各標本にポイントを割り当て、当該の動物が生き残る確率を計算して入力パラメータとして使用する。次に、これらのパラメータを効果的なフィードバックに関する新たな情報と組み合わせて、BSE 有病率を推定する。

以下の章では、まず分析に使用したデータとデータに固有の仮定について説明する。次に、BSE 有病率の推定に用いたモデル化法と、モデルのパラメータの仮定について詳しく説明する。さらに、BSE 有病率推計に大きく影響する不確定なパラメータと仮定の効果を調査する。BSE 有病率分析の結果と不確定なパラメータに対して BSE 有病率推計の感度を提示し、最後に分析の要旨と結論を提示する。

分析のためのデータ入力

この分析に使用する標本の収集期間

この分析では、BSE の潜伏期間が長いことを考慮し、BSE サーベイランスに関する OIE の

ガイドラインに沿って、1999年4月1日～2006年3月17日の7年間に収集したサーベイランスデータを使用した。表1は、7年間のサーベイランス検査に基づく、各サーベイランスグループに属する牛の数を表す。

- 1.表1：2006年3月17日までの7年間に収集され、4つのサーベイランスグループに割り振られたBSEサーベイランス標本。年齢は収集時の牛の年齢を表す。
- 2.年齢、正常な屠殺牛、死亡牛、屠殺を余儀なくされた牛、擬似症状
- 3.小計、合計

サーベイランスグループ

『米国におけるBSE強化サーベイランスプログラムの要旨』(APHIS 2006)と題する文書に記述されているように、BSEサーベイランスの強化に伴って米国で収集された標本を、BSurvEモデルにしたがって4つのサーベイランスグループ(正常な屠殺牛、死亡牛、屠殺を余儀なくされた牛、擬似症状)に分類した。この手法はOIEガイドラインと一致する。サーベイランスグループは、BSurvEモデルのユーザー文書に定義されている(Wilesmith 2005)。BSEサーベイランスが強化される前の検査データは、2004年6月のBSEデータベースの開発に先立って米国農務省国立獣医学研究所(NVSL)が収集したものである。これらのデータは、医学研究所に提出される牛に関する書類に記載されている病歴に照らして、獣医学研究所の疫学者が4つのサーベイランスグループに割り振った。次に、特定の年齢で群を離れる動物からBSEが検出される相対的な確率と、特定のサーベイランスグループからBSEが検出される相対的な確率に基づいて、BSurvEモデルの各カテゴリーの標本にポイントを割り当てた(Wilesmith et al., 2004)。

データ入力の仮定

尤度比

BSE強化サーベイランスの実施中に検査を受けた多くの牛の臨床的徴候はBSEのものと同じであったが、これらの牛は最初から擬似症状に分類されていたわけではない。強化サーベイランスの要約分析のために、米国の対象母集団と比較して、BSE発症時にみられる可能性が少なくとも807倍高い臨床的徴候を示した場合は、これらの動物を擬似症状に分類した(APHIS 2006)。尤度比(有病牛がその検査結果となる確率÷非有病牛がその検査結果となる確率)の分母は、わずかな病歴を持つ牛など、強化サーベイランスが収集した陰性サーベイランスのすべてのデータを含むと考えられる。私たちは、807頭という閾値と分母の値が、BSurvEモデルが擬似症状と見なすべき動物を正確に把握すると仮定する。この仮定に対するBSE有病率推計の感度については、感度分析の章で考察する。

母集団の年齢分布の影響を受けるモデルパラメータ

t 時 (BSurvE モデル、表 6) における非感染牛の**退出確率 (exit probability)** (D_t) は、健全牛群の年齢分布から算出される。BSurvE モデルにおける計算は、毎年特定数の子牛が生まれ、出生コホートの規模は時間の経過とともに縮小すると仮定する。また、個体群動態が年間を通じて安定していると仮定する。このモデルは、母集団を説明するのに、理想的な「平均」分布を必要とする。米国産の成牛 4200 万頭の正確な年齢分布が不明なため、慎重に推定した理想的な年齢構成を添付資料 A に提示した。(この仮定に対する BSE 有病率推計の感度については、感度の章で考察する。)

感染牛の退出確率 (C_t)

既存の汚染牛の分布を確定するデータ (BSurvE モデル、表 3) は病気の潜伏期間によって決まる。米国では発生事例がほとんどないため、こうしたデータは入手不可能である。BSurvE モデルで用いられる数値は、英国の BSE 経験に基づいた、米国にとって妥当と考えられる数値である。この仮定に対する BSE 有病率推計の感度については、感度の章で考察する。

各サーベイランスグループを經由して退出する非感染牛と感染牛の割合 (d_{jit} および c_{jit})

米国に関するこれらのデータ (BSurvE モデル、表 4 および表 5) は入手不可能である。だが、米国農務省獣医学研究所の疫学者は、ダウンロードした BSurvE モデルを米国にとって適度に近似していると見なした。この前提に対する BSE 有病率推計の感度については、感度の章で考察する。

モデル化法

この報告書に提示する米国のサーベイランスデータには、7 年間にわたる 735,213 の検査結果が含まれている。このうち、国産の検査陽性牛は 2 頭、輸入された検査陽性牛は 1 頭である。単純な BSE 有病率は、735,213 分の 2、または 735,213 分の 3 (すなわち、ハイリスク牛 100 万頭あたりの有病事例数はそれぞれ 2.7、または 4.0) となる。だが、標本の収集に用いられたサンプリング法は、BSE 発症リスクが高い牛母集団 (すなわち、中枢神経系にかかわる臨床的兆候を示している成牛、死亡牛、評価不可能な臨床的兆候を示している歩行不可能の牛) から標本を選択するよう、意図的に偏向されていた。BSE の臨床所見に関する医学知識は、これらの牛が BSE の症状を示す可能性は通常の牛母集団の何倍も高いことを示唆している (例: 同様の母集団に関するヨーロッパのデータは、これらの牛母集団が BSE を発症する可能性が 28 倍も高いことを示唆している) (欧州食品安全機関: EFSA、2004)。だが、この有病率の概算が対象とするのは、検出可能な感染牛のみである。これらの感染牛は、BSE 発生事例の約 40% を代表するにすぎない (Wilesmith et al., 2004)²。これ

² BSE 事例の 40% で、感染牛が BSE の検出に十分な期間生存するという Wilesmith の仮定を検証するために私たちが行った計算では、39.97% の BSE 感染牛は検出に十分な期間生存するとの結果が出た。この計算

らの近似法を用いた場合の BSE 有病率推計は、成牛 100 万頭あたり 1 頭未満である。

これ以外にも、母集団の差や牛の数をより正確に把握する推定法が開発されている。牛の数、母集団からの退出率、既知の疾病の特徴に基づいて BSE 有病率を推定するよう設計されたのが、最近開発された BSurvE モデルである (Wilesmith et al., 2004)。このモデルは、任意の標本から得られたであろう情報と比較して、BSE 感染牛を発見する可能性を直接推定し、各サーベイランス標本にポイントを割り当てる。BSurvE モデルが米国における BSE 有病率の推定方法に採用されたのは、このモデルが BSE サーベイランスの分析を目的として開発され、国際的に好評を博した (EFSA, 2004) ためである。

BSurvE モデルは、サーベイランスデータを使用して牛母集団における BSE 有病率を推定するが、フィードバンの存在や有効性に関する新たな情報は考慮しない。たとえば、フィードバンの効果に関する知識があっても、サーベイランスデータがなければ、情報に基づいて有病率に関する結論を出すまでに時間を要する可能性がある (例: Harvard-Tuskegee モデルは、数年以内にゼロ近くまで減少すると予測している) (Cohen et al., 2001, 2003)。わずかなサーベイランスデータを追加することで、評価の裏付けが得られる、または評価の価値が下がると考えられる。最終的には、フィードバンの効果に関するあらゆる仮定は、十分な量のデータの前に屈服するであろう。Bayesian 法を用いた分析では、入手可能な情報すべてを反映して最終的な推計を得るためにサーベイランスデータと BSE 有病率に関する予備的知識を数式に組み入れる。BSE 有病率の特定にこの分析方法が用いられたのは、すべてのデータを組み入れることができるためである。

モデル化法における仮定

病気の統計モデルは、母集団に影響する現実の出来事を数学的記述で提示することを目的として設計されている。絶対的な知識を得ることが可能な理想の世界においては、標本中の感染牛の数を収集した標本全体の数で割れば、有病率が得られることは明らかである。だが、正確な情報が得られないことが多いため、統計モデルは信頼できる推定値、平均値、または確率分布を使用して、統計的に膨大な数の標本から数値を捉え、結論を出さなければならない。

以下は、記述した分析モデルの構造に内在する仮定である。表示がある場合は、この文書の感度分析の章に、これらの仮定の影響の定量的処理を提示する。

臨床検出前の割合

にあたっては、牛が生後 6 ヶ月で感染すると仮定し、Harvard-Tuskegee の BSE リスクモデル (Cohen et al. 2003) のデータ、特定期間の処理確率、潜伏アルゴリズムを使用した。

現行の BSurvE は、感染の臨床前の段階で検出可能な動物の割合のばらつきを許容する。この分析では、臨床的兆候を示す前の年に群を離れた場合に検出可能な家畜の割合を 40%と定義した。この仮定に対する BSE 有病率推計の感度については、感度の章で考察する。

生後 1 年以内の感染

BSurvE と BBC は、すべての動物が生後 1 年以内に感染すると仮定する。生後 1 年以降に感染する可能性が低いため、モデルを用いて算出した結果に対するバイアスの影響を最小限に抑えることができる (Wilesmith et al., 2004)。

一定の有病率 対 低下する有病率

BSurvE の有病率 B 法は、新たな発生事例の罹患率は年間を通じて不変であると仮定する。一方、Bayesian 出生コホート (BBC) 法は、BSurvE とは異なり、フィードバン以前の罹患率は不変だが、その後は低下すると仮定する。両方の仮定が正しいことはありえないが、2 つの分析の結果は本質的に同じであり、モデルに対するこれらの仮定の影響を無視してもかまわないことを示している (結果を参照のこと)。

米国のフィードバンには、少なくとも、1988 年の英国のフィードバンと同程度の効果がある

1988 年に英国が実施したフィードバン以降に生まれた出生コホートでは、BSE 有病率は急激に低下した。BBC モデルを用いるにあたって、私たちはアメリカが 1997 年に開始したフィードバン (反芻動物に哺乳動物由来のたんぱく質を与えることを禁止する) は、1988 年に英国が導入したフィードバン (反芻動物に反芻動物由来のたんぱく質を与えることを禁止する) と同程度の効果があり、BSE 有病率は比例的に低下すると仮定した。BSurvE モデルには、フィードバンに関するデータは含まれていない。(この仮定については、BBC モデルの章で詳しく考察する。)

臨床動物検査の感度

BSurvE は、臨床的兆候を示す 1 年以上前に検査した感染動物は検出不可能 (すなわち、感度は 0%である) と仮定する。BSurvE は、動物が臨床的兆候を示す感染段階に達した場合の検査の感度を 100%と仮定する (Wilesmith et al., 2004)。それでもなお、BSurvE は、臨床的兆候を示してから 1 年以内に検査した動物のうち、臨床前の段階で検出可能なのは 40%にすぎないと仮定する。

病気の行動

BSurvE を用いた分析と BBC 法は、潜伏期間、臨床所見、感染年齢、年齢に関連する感染動物の退出確率といった BSE の生物学的特性は、発生する国よりはむしろ、主としてこの病

気の生態によって決まると仮定する。母集団動態と経営慣行が異なる可能性はあるが、国によって病気の特徴が変わるとは考えにくい。この仮定をさらに評価するために、感度分析の章において、潜伏期間 BSE の BSurvE モデルのパラメータの潜伏期間 ($C_{j,t}$) に対する有病率の感度を評価する。

サンプリングの影響

BSE サーベイランスデータは、国内の牛生産地域全体を網羅する、非常に大規模な目標標本である。BSurvE モデルは、観察の独立性のみを必要とし、標本の無作為抽出は必要としない (Wilesmith, et al., 2004)。だが、著者は「...規範を示しすぎずに、全国的な地理的範囲がふくまれていなければならないという要件を満たすことが重要である」と提案する (Wilesmith, et al., 2004)。BSE サーベイランスのサンプリング戦略は米国の全地域で標本を収集したため、私たちはこの戦略が BSurvE モデルの要件を満たすと仮定する。標本の範囲の詳細については、BSE 強化サーベイランスの要旨を参照されたい (APHIS 2006)。

BBC 法の事前分布

BBC 法は、サーベイランスデータ収集前の BSE 有病率は米国の牛の 0 ~ 100% のいずれの数値であってもおかしくないと仮定する。この事前分布は有病率に関する知識に基づくものではないが、データの前には無力であり、モデルが算出する結果への影響は最小となる (結果を参照のこと)。

BSurvE 有病率 B 法を用いた有病率推計

BSurvE の 06.03 版は、2006 年 3 月 22 日に、<http://www.bsurve.com> からダウンロードしたものである。BSurvE のウェブサイトには、現行の BSurvE モデル、同モデルの基礎をなす関数の詳細な記述、段階的な取扱い説明書がアップされている (Wilesmith et al., 2005; Wilesmith et al., 2004)。以下のパラグラフでは、BSurvE を裏付ける文書を使用して、同モデルについて説明し、同モデルが提供するより詳細な情報の概観を提供する。

BSurvE モデルは、米国サーベイランスに類似する目標サンプリング戦略に基づいて、国産牛群の BSE 有病率を推定する目的で設計されている。BSE 有病率の推定を目的として設計され、好評を博したため (EFSA, 2004) 2006 年 3 月 17 日に米国の成牛母集団の BSE 有病率を推定する方法として採用された。

BSurvE モデルは、英国とヨーロッパで BSE が発生した時期に蓄積された疫学的情報を使用して、BSE の潜伏期間、感染牛の推定寿命、感染牛における病気発現の力学といったパラメータを予測する。同モデルは、こうした情報とサーベイランス検査データを組み合わせ、異なるサーベイランスグループから採取した目標標本にポイントを割り振る。特定の

年齢で群を離れる牛に病気が検出される相対的確率と、特定のサーベイランスグループにおいて病気が検出される相対的確率に基づいて、BSE 検査を受けた牛にポイント割り振る。このスキームの下では、米国産牛群から無作為に抽出した牛 1 頭に 1 検査を行った場合に、1 ポイントを与える (Wilesmith et al., 2004)。

BSurvE モデルは、目的の異なる 2 つの推定方法を提供する。有病率 A 法と呼ばれる第 1 の方法は、抑制措置によって感染率が低下しているか否かを判断することを第 1 の目標とするため、流行性感染が発生している国に適している。この方法では、各年の出生コホートの BSE 有病率の差を評価するために、各出生コホートを別々に処理する。また、現時点で生存している各出生コホートの感染牛の数を推定し、この数を加えることで、現在の成牛集団における有病率を推定する。

有病率 B 法と呼ばれる第 2 の推定方法は、流行性感染が見られない国での使用に適している。流行性感染が見られない国とは、「継続的なサーベイランスプログラムの実施にもかかわらず、発生事例が 1 件も認められないか、BSE の病因がかなり国内に分散していることを示すには不十分な、非常に少ない数の有病事例が認められる」国をいう (Wilesmith et al., 2004, p.7)。この方法は、国内における感染率が適度に一定に保たれる期間があると仮定し、この間に蓄積されたサーベイランスデータ全体にわたる BSE 有病率を推定する。私たちは、私たちの分析と BSurvE モデルの考案者からのフィードバックに基づいて、2 つの方法のうち、有病率 B 法がより米国に適切であると判断した。したがって、ここでは有病率 B 法による推定結果を報告する。

年齢別の牛の階層化、死因 (正常な屠殺牛、死亡牛、屠殺を余儀なくされた牛、擬似症状) 様々な階層における BSE 検出の相対的確率の説明を含めて、BSurvE モデルの安定した疫学的構造は注目に値する (EFSA, 2004)。だが、欧州食品安全機関のレビューは、このモデルが必要とする国特有の BSurvE データ (例: 未感染牛の処理定数、感染牛の処理定数、各サーベイランスグループにおいて死亡する感染牛または未感染牛の割合) は、専門家の意見に基づいていなければならないことが多いため、個人の見解のばらつきが精度に影響する可能性があるとして指摘している (EFSA, 2004)。

BSurvE は、抽出した牛の年齢とサーベイランスグループを特徴とする BSE サーベイランス情報の解釈に役立つ。4 つのサーベイランスグループ (正常な屠殺牛、死亡牛、屠殺を余儀なくされた牛、擬似症状) は、米国のサーベイランスシステム全体に対する各対象区分の標本の貢献を表すポイント値に関して異なる (APHIS 2006)。³ 牛の年齢とサーベイランス

³ サーベイランスグループへの動物の割り当てについては、BSE 強化サーベイランスプログラムの要旨と題する文書に詳しく記述されている。

グループを組み合わせる場合は、標本に割り当てられたポイント数の計算に必ず BSurvE を用いる。観察された陽性標本の数を考慮して有病率を決定するため、これらのポイントは全標本にわたって蓄積される。有病率の 90%信頼区間も算出される。これは、未確定の有病率分布のパーセンタイル順位 5 位～95 位に相当する。

ポイント値の概念は、**目標サンプリング (targeted sampling)** を説明するために開発された。陽性である可能性が高い標本ほど、高いポイント値が割り当てられる。BSurvE 法は、Cannon が発表した、複数の情報源から採取したサーベイランスデータを結合するこの概念 (Cannon 2002) に基づいている。これらの方法は、標本検査で陽性とする可能性に基づいて標本にウェイトを加重する目的でさらに強化されている。

BSurvE 法は、標本のポイント値を計算後、次の数式を用いて有病率 B 法の有病率を推定する (Wilesmith et al., 2004)。この手法は、「想定される」検査陽性動物数と「観察された」陽性動物数を同等と見なす。

(数式)

この数式の記号の意味は、以下の通りである。

p = 有病率

j および t = 動物のサーベイランスグループと年齢カテゴリー

$x_{j,t}$ = サーベイランスグループ j と年齢 t に属する、観察された陽性動物の数

$n_{j,t}$ = サーベイランスグループ j と年齢 t に属する、検査済みの動物の数

$f_{j,t}$ = 年齢 t でサーベイランスグループ j を離れた感染動物の感染が検出される確率

$a_{j,t}$ = 比率：感染動物が年齢 t でサーベイランスグループ j を離れる可能性は、未感染動物の $a_{j,t}$ 倍である。

p の陽解はないが、方程式は反復によって簡単に解くことができる。この有病率推計は、2006 年までの生存を説明する目的で調整されている。また、調整後の有病率は、感染した成牛母集団の割合を示す。次に、真の有病率推計に成牛母集団に属する牛の数をかけて、その母集団に属している可能性のある感染牛の数を推定する。

Bayesian 出生コホート (BBC) 法を用いた有病率推計

前掲の BSurvE モデルに加えて、フィードバンの事前知識を含有するために、新たな分析を行った。サーベイランスデータとは無関係の BSE 発生事例の減少を説明する証拠が入手可能なことから (Schreuder 1997; Cohen et al. 2001)、Bayesian の統計的方法を用いてこの情報をサーベイランスデータに組み入れた。

出生コホートにおける有病率の推定は、反芻動物起源の副生成物の飼料への使用禁止の効果に関する知識を明らかにする。たとえば、この病気の力学とフィードバン以前の有病率の知識を理解することで、フィードバン後の有病率に関する予想に関する情報を得ることができる。英国の経験的証拠は、出生コホートの有病率が、フィードバン前に増加してフィードバン後に減少するという、予測可能なパターンに従ったことを示している。Harvard-Tuskegee の研究が提供する新たな情報 (Cohen et al., 2001) は、フィードバンの緩和効果によって、米国でも有病率が低下することを示している。米国の牛母集団における BSE の力学に関するこの知識は、抽出標本の証拠の考察に先立って、有病率に関する多くの情報を提供する。

前述の有病率 B 法は、出生コホートにかかわらず、BSE 有病率が不変であると仮定する。フィードバンには確立された感染の循環を断ち切る働きがあるため、疫学的な観点から見て、この仮定には問題がある。したがって、1997 年のフィードバン以降に出生した各出生コホートにおける有病率は、減少すると思われる。

Bayesian 出生コホート法は、BSurvE モデルの基礎を成す疫学と、フィードバンの有病率への影響に関する情報を結びつけることによって、米国における BSE 有病率をより正確に推定する。この方法は、有病率が 0~1 の少数値となるという推測的仮定に基づいて、サーベイランスのポイント値の合計を使用し、米国で抽出された各出生コホートの標本における有病率を推定する。これらのポイント値の決定には、BSurvE モデルを使用する。ポイント値は表 2 に示すとおりである。

1.表 2: 以下は、BSurvE を用いて算出した各出生コホートのポイント値である。右列の数字は、陽性牛が見つかった出生コホートの数を示す。

2.年齢コホート、合計ポイント値、陽性牛が見つかった出生コホート

1997 年のフィードバン規制の効果が見られるまで、各出生コホートにおける有病率は不変と仮定されていた。それ以来、各年の新感染数は減少すると見込まれている。米国で検出された BSE の発生事例は 2 件のみのため、各出生コホートにおける有病率に対するフィードバンの効果を推定する十分なデータがない。この欠点を補うために、各出生コホートについて、英国で観察されたのと同等の有病率の減少が見られるという仮定が採用された。このモデルは、1998 年以降の出生コホートにおける有病率推計を調整するために、この証拠を採用した。

フィード緩和の実施によって新たな BSE 事例の発生リスクが低下することについては、ほとんど議論の余地はない。図 1 の流行曲線に注目されたい。フィードバンが実施された 1988

年に上向きだった英国の BSE の流行が、フィードバン後の各出生コホートでは急速に減少したことがわかる。1998 年のフィードバン（反芻動物に反芻動物由来のたんぱく質を与えることを禁止する）前後の英国における BSE 流行のデータを利用すれば、下落率を簡単に定量化することができる（英国環境・食糧・農村地域省の統計：DEFRA 2005）。

図 1: 英国の 1 出生コホートに生じる BSE 発生事例の生涯累積発現率 (Schreuder et al. 1997)。 1988 年のフィードバン以降の出生コホートでは、直後から BSE 発生事例が減少したことがわかる。

1. 1 出生コホートに生じる BSE 発生事例の累積発現率
2. 出生年

米国の分析では、英国の減少率より控えめな仮定が採用された（すなわち、真の値と同等、または真の値より高い有病率を予測する）。英国で 1988 年 7 月に初めて実施された、反芻動物に反芻動物由来のたんぱく質を与えることを禁止するフィードバンの内容は、1997 年に米国が実施した、反芻動物に哺乳動物由来のたんぱく質を与えることを禁止するフィードバンほど厳しくなかった。英国のフィードバンが米国のフィードバンと同等の厳しさになったと考えられるのは、少なくとも、英国が反芻動物に哺乳動物由来のたんぱく質を与えることを禁止するようにフィードバンを修正した 1994 年以降である（DEFRA 2005）。

フィードバンの実施以降は利用可能な汚染飼料の量が減少したためか、北米における BSE 有病率は、英国と比較すると相対的に少なかった。Harvard-Tuskegee の研究は、米国におけるフィードバンの実施によって、汚染飼料の大量摂取後の新たな発生事例数が急速にゼロに近づくことを示す証拠を提示している（Cohen et al., 2001, Cohen and Gray 2004）。このことは、英国における流行のピーク後の減少と比較すると、米国において相対的に少量の汚染飼料が新たな発生事例を引き起こす可能性が英国よりも早くゼロ水準に達することを示唆している。

北米ではイネ科牧草地と牧草地での摂食が広範に行われており、子牛の舎飼い育成は英国やヨーロッパほど行われていないため、フィードバン後の汚染飼料への暴露の可能性は英国よりも低くなると考えられる。北米における有病率と畜産慣行は、禁止飼料への暴露の可能性を排除しないが、それでも、英国の小規模な牛群の場合と比較すると、禁止飼料への暴露の可能性はより低くなると考えられる。

米国のフィードバンの効果の定量化は簡単ではないが、前述の証拠は、米国のフィードバンによって BSE の新たな発生事例は急速に減少し、英国の新たな感染率と並ぶことを示唆している。

Schreuder et al. (1997) がまとめた各出生コホートの合計発生事例数 (図 1) は、最近になって、家畜衛生・疫学センター (CEAH) が分析した英国環境・食糧・農村地域省の統計に基づいて更新された。表 3 は、1988 年以前に英国で診断された発生事例の数と、フィードバン実施後の出生コホートにおける感染事例数の割合を表す。これらの割合は、米国の分析に用いられた。

1. 表 3 : 英国における出生コホート別 BSE 発生事例と、フィードバン直前に出生したコホートにおける発生事例数に対する、フィードバン後に出生したコホートにおける発生事例の割合

2. フィードバン実施後の年数、英国の出生コホート、英国の BSE 発生事例数、1987 年と 1988 年の英国の出生コホートにおける発生事例の割合、米国の出生コホート、フィードバン実施後の年数

BBC モデルでは、1997 年のフィードバン実施前の感染の確率が不変であると仮定する。フィードバンの実施後 5 年間の各年の減少水準は、表 3 から算出できる (例: ψ_k が減少の割合を表す場合、英国におけるフィードバン実施後に生まれた最初の出生コホートにおける発生事例の減少は $16,556 \div 39,201 = 0.42$ となる。また、 $\psi_{1997} = 1$ 、 $\psi_{1998} = 0.42$ 、 $\psi_{1999} = 0.28$ 、など)。フィードバン実施 5 年後には、フィードバンに関連する有病率の減少は見られなくなると考えられる。

モデルの残りの部分には、以下の公式を使用する。

各出生コホートにおける有病率の推定は、統計ソフト「WinBUGS」(2006 年 1 月に <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/contents.shtml> からダウンロードした「WinBUGS」1.4.1 バージョン) を用いて行った。このソフトウェア・パッケージは、Gibb のサンプリング技法を用いてモデルのパラメータを推定する。推定には、有病率パラメータ P の事前分布が必要となる。選択された事前分布は $P \sim \text{Beta}(1,1)$ で、このことは、サンプリングの証拠を考察した後に BSE 有病率に関する事前知識がモデルに組み入れられること、最初の有病率は 0 ~ 100% の数値であった可能性があることを暗示している。「WinBUGS」をよく知らない読者は、上記のウェブサイトで解説文書、チュートリアル、ダウンロード可能なソフトウェアを利用することができる。

私たちは、出生コホート k において観察された BSE 発生事例の数を x_k と仮定する。多くの病気ソフト (disease applications) は、感染牛の数のモデルを $x_k \sim 2$ 項 (n_k, p_k) で表す。この場合、有病率を p_k 、抽出した牛の数を n_k で表す (Vose 2000)。だが、標本規模が大きく有病

率が小さいため、このモデルでは $x_k \sim \text{Poisson}(\lambda_k)$ の数式を使うのが妥当である。この場合、 $\lambda_k = \psi_k \times p \times pts_k$ 、 ψ_k は出生コホートにおける有病率の減少、 p はフィードバン実施前数年のベースライン有病率、 pts_k は BSurvE モデルが算出した各出生コホートのポイント数を表す。BSurvE モデルの 1 ポイントは、一般集団から選択した標本牛 1 頭に相当するため、パラメータ λ_k は、出生コホート k における BSE 発生事例の想定数を表す。

各出生コホート（すなわち、 $\psi_k p$ ）の有病率の推定に加えて、（2005 年中の）各出生コホートにおける起立可能な動物の数を合計し、合計した数値に出生コホートの有病率をかけて、感染動物の数を推定した。

具体的には、（ $X = N$ 数式 $p_k \times r_k$ ）という数式を使用した。この数式では、 N は米国の成牛の総数（すなわち、最大 4200 万頭）、 r_k は 2006 年に依然として成牛母集団 k に属していた、出生コホート内の感染牛の割合を表す。 r_k に特定の数値は BSurvE を用いて推定する。1993 年の出生コホートの数値は 0.2%（すなわち、1993 年に生まれた感染牛が 2006 年以降も生存する確率は 0.2%である）、2003 年の出生コホートの数値は 61%と、幅がある。

（このモデルで用いられる「WinBUGS」コードは、添付資料 B に記載する。）

感度分析

感度分析は、BSE 有病率推計に対するモデルのデータと仮定の影響を評価するための仕組みを提供する。有病率推計の不確定さの原因と考えられるあらゆる情報源を包括的に評価するのは骨の折れる作業のため、この分析では行わなかった。その代わりに、私たちは、分析結果に最も大きく影響すると考えられる、分析の不確定さの原因を 3 つ特定した。これらの原因は以下の通りである。

1. BSurvE モデルを用いて算出した有病率推計と、より簡単なモデルを用いて生成した有病率推計の比較
2. 同じ量の陰性サーベイランスデータを有する新たな発生事例（たとえば、カナダ産動物の感染事例）の包括に対する、有病率推計の感度
3. BSurvE モデルの入力パラメータに代わるさまざまな方法に対する有病率推計の感度

不確定さの各原因については、以下に別々に提示する。結果の報告は、この文書のモデル結果の章で報告する。

BSurvE モデルを用いて算出した有病率推計と、より簡単なモデルを用いて生成した有病率推計の比較

この分析に用いる 2 つの分析方法は、全体的（有病率 B 法）または部分的（Bayesian 出生コホート）に、前述の BSurvE モデルの理論と仮定に依存している。BBC 法は、BSurvE モデルで生成したポイント値を使用して有病率推計を算出するため、BSurvE モデルを部分的に使用する。

比較のために、私たちは BSurvE モデルとは無関係の代替方法を用いて BSE の有病率を推定した。私たちが用いたのは Cohen および Gray (2004) が提案する方法である。私たちは、これを外挿法と呼ぶ。

外挿法は、内在する仮定が少ない、比較的単純な方法である。この文書の前項で説明したように BSurvE モデルの仮定を別々に直接評価するのではなく、前述の 2 つの分析方法の仮定に依存せずに、結果の正確性を検証する。BSurvE モデルと BBC モデルのアウトプットに匹敵する結果が得られたことは、有病率推計が、これら 2 つのモデルに用いられている仮定に敏感でないことを示唆していると考えられる。

外挿法では、サンプリング・データから直接、目標母集団における有病率を推定する。私たちは、有病率が目標母集団における有病率に比例するとの仮定に基づいて、非目標母集団の構成員間の有病率を推定する（すなわち、目標母集団から非目標母集団を推定する）。米国における有病率を推定するにあたっては、サーベイランスの検出感度が不完全であることを考慮した調整を行い、目標とする部分母集団と非目標とする部分母集団が混じり合った有病率を推定する。この方法の長所はその単純さである。目標母集団に属するすべての標本が類似しているの見なし、目標標本の種類や牛標本の年齢のばらつき、年齢や感染段階の関数に使用する検出感度の差を明白に説明しない。さらに、ヨーロッパと米国における「ハイリスク」母集団に属する牛の割合に大きな差はなく、健康な母集団に感染牛がいる確率とハイリスク母集団に感染牛がいる確率は、どの国でも同じであると仮定する。

外挿法ではまず、ハイリスクの部分母集団の外見上の BSE 有病率を推定する（すなわち、米国のサーベイランスプログラムは、BSE に感染しているリスクが最も高い牛を標的とする）。

1999 年 4 月から 2006 年 3 月までに、米国産牛 2 頭の BSE 感染が確認された。この間に BSE サーベイランスプログラムが検査した牛標本は、ハイリスク牛 711,891 頭、正常な屠殺牛 23,322 頭、合計 735,213 頭であった。

β 分布を用いて動物母集団における病気の有病率の不確定さ (p) を特徴付けた場合 (Vose 2000)、BSE サーベイランスデータの示すハイリスク母集団の標本平均は 2.8×10^{-6} 、標本

分散は 3.9×10^{-12} となる。モーメントマッチング法 (the method of matching moment) (Evans et al. 1993) を用いた場合は、よりリスクの高い部分母集団における外見上の BSE 有病率推計は、期待値どおりの 2.8×10^{-6} 、95 パーセンタイルは 6.7×10^{-6} となる。

感染動物の検出に失敗した場合の外見上の有病率を調整するには、サーベイランス感度を推定する必要がある。Wilesmith ら (2004) は、ヨーロッパのデータに基づいて「残りは検査結果が陽性になる年齢に達する前にと殺されるため、検出される BSE 感染動物の割合は最大で約 40% になると考えられる」と結論づけた。同様に、Harvard-Tuskegee の BSE リスクモデルのデータ、年齢、生産に特有の退出確率、潜伏期間分布 (Cohen et al., 2003) を使用し、生後 6 ヶ月で感染するとの仮定に基づいて私たちが行った計算では、米国において臨床的に顕在化するの感染動物の 39.97% であるという結果が出た。したがって、私たちは、よりリスクが高い部分母集団については、BSE サーベイランスの感度は約 40% であると仮定する。

ハイリスク部分母集団から通常の部分母集団を外挿するには、2 つの部分母集団における病気の相対的確率を推定する必要がある。2001 年～2004 年に EU15 各国で実施された BSE 検査 (http://europa.eu.int/comm/food/food/biosafety/bse/annual_reps_en.htm で閲覧可能) によると、ヨーロッパのよりリスクが高い母集団に属する牛 (緊急屠殺牛、擬似症状、死亡牛) の BSE の検査結果が陽性になる可能性は、正常な屠殺のカテゴリーに属する牛の 28 倍である。

成牛母集団全体における有病率を推定するには、部分母集団推計の加重平均を計算する。この計算では、成牛母集団に占めるそれぞれの部分母集団の割合に応じた加重を、部分母集団の数値に割り当てる。BSE のリスクがより高い動物の定義を満たす米国の成牛母集団については、その割合を直接推定するためのサーベイランスデータが入手できない。それにもかかわらず、APHIS (2004) は、BSE サーベイランスの対象となる牛母集団は、米国の成牛母集団の約 1% であると推定した。牛母集団の構造と慣行の異なるヨーロッパでは、欧州委員会 (EC) が欧州連合 (EU) の成牛母集団 (2 歳以下) の 3.26% (2003 年) と 3.42% (2004 年) をハイリスク牛 (死亡牛、死前調査での擬似症状牛、緊急屠殺牛) に分類した (EC, 2004, 2005)。そのため、ひかえめな推計を維持するために (例えば、高い有病率側での誤差)、よりリスクが高い部分母集団を成牛母集団全体の 3% と仮定する。すなわち、通常の部分母集団は成牛母集団全体の 97% を占めると仮定する³。

外見上の有病率分布を 40% の感度で割り、次に得られた β 分布の値を求めると、よりリス

³ よりリスクが高い部分母集団を成牛母集団全体の 3% 未満と仮定する場合は、母集団全体における有病率推計が減少することに留意する。したがって、私たちが設定したよりリスクが高い部分母集団が成牛母集団全体の 3% を占めるとするという仮定の下では、BSE 有病率は必然的にこれより高くなると考えられる。

クの高い部分母集団の推定有病率分布を得ることができる。感染リスクがより高い部分母集団の BSE 推定有病率分布に 1 : 28 の比率を適用し、その結果得られる β 分布の値を求めると、通常の部分母集団における有病率を推定することができる。よりリスクの高い部分母集団と通常の部分母集団の β 分布の加重をシミュレートすると、有病率分布の平均値、5 パーセンタイル、95 パーセンタイルが推定できる。

新たな発生事例に対する有病率推計の感度

本分析における有病率推計は、735,213 頭の標本のうち 2 頭が陽性動物と確認されたという事実に基づいている。私たちは、BSE の新たな発生事例に対する有病率推計の感度に関する考え方を提示するために、新たな陰性サーベイランスを含むことなく、有病率モデルのデータに新たな発生事例を付け加える。

たとえば、カナダ国産の陽性牛を除外（または含有）するという決定には問題がある。この牛がカナダで感染したこと、検査で陽性と出た牛は処分されるため、この感染牛は米国の牧畜業にとっての脅威とならなかったことを考えると、分析対象から当該動物を除外することは、一見したところ理にかなっている。さらに、国際獣疫事務局は、この発生事例をカナダからの輸入事例と考え、カナダにポイントを割り当てている（http://www.oie.int/eng/info/en_esbmonde.htm）。

同様に、1~2 件の新たな発生事例が検出されることはあり得る。カナダ産の陽性牛を除外（または含有）するという決定に内在する不確定さと、新たな事例が検出される可能性を考えると、陽性牛の新たな発生事例を含むデータに対する有病率推計の感度を評価するのが妥当である。この感度を考察するために、1997 年出生コホートの検査データに、1、2、または 3 つの新たな発生事例（すなわち、合計 3、4、または 5 つの発生事例）を反映するデータを追加し、BSurvE 法と Bayesian 出生コホート法を用いて、代わりとなる有病率推計を生成した。

BSurvE モデルの仮定と入力パラメータに代わる方法に対する有病率推計の感度

擬似症状牛の特定を目的とする尤度比推定量の変化に対する有病率推計の感度

強化サーベイランスから擬似症状サーベイランスグループに標本を割り当てるために使用する尤度推定量について、2 つの仮定を設けた。第 1 の仮定は、標本を擬似症状サーベイランスグループに割り当てるための閾値である。第 2 の仮定は、すべてのサーベイランスデータの尤度比の分母への含有に関係する。

強化サーベイランスは当初、BSE や狂犬病に感染している「疑いが高い」場合、または中枢神経系の徴候を示している動物や米国食品安全検査局の生体検査で中枢神経系の徴候が

確認された動物を、「擬似症状」と定義していた。BSE に関連する可能性のある徴候の病歴を持つ多くの標本が他のカテゴリーで報告されたが、標本の検査書類の「提出理由」欄にはそのようなものとしての記録がなかった。

BSE 強化サーベイランスデータの分析では、英国において病理組織学的に感染が確認された発生事例においてこうした徴候が発見される可能性 (Wilesmith et al. 1992) を、強化サーベイランスの目標母集団の未感染動物にこうした徴候が見られる可能性 (動植物衛生検査局、2006) と比較し、これらの動物に擬似症状 (APHIS 2006) を確認した。たとえば、BSE 発生事例においては 30% の割合で 1 つ以上の徴候が観察されるが、徴候が見られるのが BSE 陰性動物 1,000 頭につき 1 回のみ (0.1%) だとすると、BSE 発生事例で徴候が観察される可能性は 300 倍である ($0.30 \div 0.001$)。強化サーベイランスの目標母集団よりも、徴候を示す可能性が少なくとも 807 倍高い動物から採取した標本を、擬似症状の区分に標本を割り当てる閾値に設定した。標本の割り振り方法の詳細な説明については、『米国における BSE 強化サーベイランスの要旨』 (APHIS 2006) を参照されたい。

807 という閾値に対する有病率推計の感度を検証するために、私たちは尤度比カットオフ値を 250、2000 に設定した。250 は (成牛母集団における年齢頻度別に加重した) 年齢別ポイント分布の約 25 パーセントイル、2000 は BSurvE モデルで擬似症状に割り当てられた最大ポイント値に、ほぼ等しい (APHIS 2006)。尤度比カットオフ値の変化によって、擬似症状の標本数が修正されたため、修正値を用いて、BSurvE 法と Bayesian 出生コホート法を用いた推定値を再計算した。

84% には、死亡前に「死因不明の死亡」が立証された以外の臨床的徴候が認められなかったが、尤度比に関する第 2 の仮定に、尤度比の分子は強化サーベイランスのために収集されたすべての陰性サーベイランスデータを含むという仮定を設けた。

私たちがベースライン分析に用いた手法は、「死因不明の死亡」と報告されたすべての牛は、より完全な病歴とともに提出すべき臨床的徴候を一切示さなかったという仮定に基づいている。この感度分析の手法は、「死因不明の死亡」と報告されたすべての牛は、より完全な病歴とともに提出された事例に臨床的徴候が観察される頻度と合致する臨床的徴候を示すと仮定する。これは、特異性推計 (尤度比の分子) から報告された「死因不明の死亡」を除外するのに等しい。唯一の臨床的徴候である「死因不明の死亡」を含まない報告事例については、強化サーベイランスのデータセットに属するすべての牛の尤度比を再計算した。

年齢の特定

標本収集時には、牛の正確な年齢を記載した文書が入手できないことが多かったため、主に歯の状態から年齢を推定した。2004年の5ヶ月間を除き、年齢や月齢を継続的に記録した。BSurvEモデルは、1歳~17歳まで各年齢のデータを使用する（年齢「1」は2歳未満の牛を、「17」は17歳以上の牛を表す。）そのため、BSurvEモデルに使用できるよう、表1のとおりデータをこれらの17の年齢カテゴリーに分類した。年齢不明の牛や、年齢がカテゴリー別に記録されている5ヶ月の期間中に収集された牛については、『米国におけるBSE強化サーベイランスの要旨』（APHIS 2006）と題する文書の説明されているとおりに年齢を補完した。

歯の状態は、5歳未満の牛については比較的信頼できる年齢指標である。だが、5歳以上の牛の年齢を実際の年齢より1年未満の誤差で正確に特定することは難しい。したがって、5歳以上の牛については、実際とは異なるカテゴリーに分類されている可能性がある。BSurvEモデルが割り当てるポイントは牛の年齢に影響されるため、年齢に対する有病率推計の感度の評価には感度分析を用いる。

さらに、5歳以上の牛の年齢は、米国の母集団に属する各年齢の牛の確率に基づいて（すなわち、表A2の5歳以上の牛に関するデータを用いて）調整した。この調整は、新しい年齢分布に基づいたインピューテーションが行えるよう、年齢が不明な牛のインピューテーションの実施前に行った。

母集団の年齢分布、臨床前検出、未感染・感染牛が各サーベイランスグループから退出する確率の影響を受ける退出パラメータに対する、有病率推計の感度

BSurvEモデルは、推定が困難な複数のデータに依存している。たとえば、感染牛の数が少ない米国については、4つのサーベイランスグループの各区分から退出する感染牛の割合を特定するのは不可能である。BSurvEモデルは、英国とヨーロッパにおける流行に関する科学文献やデータに基づいて、こうしたデータの数値を提供する。また、BSurvEモデルの考案者は、データの設定とモデルパラメータの変化に対する有病率推計の感度を評価するツールを開発している。BSensと呼ばれるこのツールは、表計算ソフトのエクセル（マイクロソフト社、米国ワシントン州レッドモンド）をベースにしている。（BSensは2005年8月にBSurvEモデルの考案者が提供した。請求すれば、<http://www.BSurvE.com>から入手できる。）

BSensは以下の感度分析を可能にする。

- a) 母集団の年齢分布の影響を受ける退出確率パラメータ（例： t 歳の未感染牛（BSurvE変数 D_t ）と感染牛（BSurvE変数 C_t ）の退出確率）
- b) 検出可能な臨床前死亡牛の割合
- c) t 時点で退出すると仮定したとき、未感染牛（BSurvE変数 d_{jt} ）・感染牛（BSurvE変数 c_{jt} ）

がサーベイランスグループ j から退出する確率

BSurvE 分析に用いられた米国の検査データは、米国の分析に使用された牛の年齢分布を含めて（添付資料 A の概略のように）、要約後に BSens に入力した。BSens は、有病率 B のアルゴリズムを用いて感度を分析する。BSurvE のデータは BSens では変更されるため、ベースライン結果に対する有病率の割合の変化を測定する。BSens は、回帰分析を用いて感度係数を推定する。これらの感度係数は、データ値の 1% の変化に合わせて、有病率の割合を変える。大きな係数はデータに対する有病率推計が相対的に敏感であること、小さな係数はデータの影響がより小さいことを示唆する。

a) 母集団の年齢分布の影響を受ける退出確率パラメータ: t 歳の未感染牛 (D_t) と感染牛 (C_t) の退出確率

BSurvE は、牛の年齢分布として、ユーザーが提供する米国の牛母集団における年齢別牛数を説明し、すべての整数年齢の牛が 1 年間に淘汰される割合 (D_t) を決定するデータを使用する。年齢に関連する淘汰の割合は、BSurvE が行う標本のポイント値の計算に不可欠なデータである。（牛の年齢分布から直接計算した）退出パラメータ D_t の変化に対する有病率推計の感度の評価に適した牛の年齢分布は、ガンマ分布である。ガンマ分布が米国における実際の分布を一番よく表すとはいえないが、感度分析が報告した相対的な差の計算で BSens が必要とするのは、妥当なフィットのみである。BSens は、適合したガンマ分布の平均、標準偏差、最頻値を体系的に修正し、有病率推計の変化を記録する。

同様に、感染牛 (C_t) の潜伏期間の変化に対する有病率推計の感度を評価するのに、BSens は BSurvE が用いる年齢分布にガンマ分布を適合する。BSens は、この適合したガンマ分布の平均、標準偏差、最頻値を体系的に修正し、このデータに対する有病率の感度を評価する。

b) 検出可能な臨床前死亡牛の割合

臨床疾患の発症から 1 年以内に検出可能な臨床前牛の割合を表すのに BSurvE が用いる数値は、40% である。BSens は、この数値を変更し、感度係数を計算することで、有病率の感度を評価する。

c) t 時点で退出すると仮定したとき、未感染牛 ($d_{j,t}$) ・感染牛 ($c_{j,t}$) がサーベイランスグループ (j) から退出する確率 (BSurvE の表 4・表 5)

BSens は、正常な屠殺牛、死亡牛、屠殺を余技なくされた牛が t 歳 ($c_{j,t}$) でサーベイランスグループから退出すると考え、感染動物がサーベイランスグループの 1 つから出る確率を修正することによって、これらすべてのデータに対する有病率の感度を決定する。各年齢

カテゴリーの退出確率の合計が 1 になるように、BSens を反復して擬似の症状の牛の確率を調整する。

BSens は、正常な屠殺牛、死亡牛、屠殺を余技なくされた牛が t 歳 ($d_{j,t}$) でサーベイランスグループから退出すると考え、未感染動物がサーベイランスグループの 1 つから出る確率を修正することによって、これらすべてのデータに対する有病率の感度を決定する。各年齢の確率の合計が 1 になるように、BSens を反復して擬似症状の値を調整する。

有病率分析の結果

有病率分析の結果

分析に使用された 2 つの方法の各々について予想される有病率および 90%の信頼性の限度値を表 4 にまとめた。米国の約 4,200 万頭の成牛についても、予想される有病率および 90%の信頼性に対応する罹病家畜数を推定した。

2 つの方法の結果は同等であり、罹病成牛の推定値は、BBC および BSurvE 有病率 B について、それぞれ 4 と 7 である。上限値では、罹病成牛数は、8 から 24 と推定される。下限値では、罹病成牛数は、1 から 3 と推定される。BBC 法は、予想有病率が最小で、上限有病率も最小である。このような結果は、予想できたことである。この方法は、フィードバンの有効性を証明する補足的なバックデータを使用するからである。

いずれの方法も、米国の成牛の BSE 有病率を考察している。方法の選択は、ユーザーがどのようにフィードバンの有効性の仮説を評価し、受入れるかによって異なる。

表 4：有病率の推定結果

推定方法

成牛個体群の BSE 有病率 (90%の信頼性範囲)

約 4,200 万頭の成牛個体群の BSE 罹病成牛数 (90%の信頼性範囲) *

BSurvE 有病率 B

ベイジアン子牛群

*数値は、概算整数値である。

感度分析の結果

感度分析のセクションで取り上げた係数の影響の分析結果は、90%の信頼性範囲内の罹病数として示した (表 6)。基本分析の結果も、比較しやすいように、この表に示した。感度分析の結果は、4,200 万頭の成牛個体群について、最低 1 罹病家畜から最高 32 罹病家畜までの範囲となっている。

BSurvE モデルおよび仮説の有病率の推定感度

この感度分析は、大抵、BSurvE モデルの変化の影響を調べるため、BSurvE モデル、あるいはBSurvE モデルに固有な仮説を使用しない方法を使用して推定された有病率を検討すると役に立つ。比較するため、外挿法を使用し、基本分析の仮説またはアルゴリズムに依存しないで、有病率推定値を計算した。この計算は、BSurvE モデルまたはBBC モデルの仮説および入力データを直接認証しないが、結果が同等であることから、分析に使用する方法、仮説および入力データが妥当で、米国の BSE 有病率を正確に反映されていることを示唆している。

外挿法の結果は、平均有病率が 4.5×10^{-7} で、下限値と上限値はそれぞれ 4.5×10^{-8} と 7.2×10^{-7} である。米国の 4,200 万頭の成牛個体群の BSE 罹病成牛数は、したがって、19 と推定され、下限値と上限値はそれぞれ 2 と 32 である。

1 頭、2 頭、または 3 頭の追加陽性家畜の罹病率の推定感度

有病率の推定のためのテストデータに 1 ケース（例えば、カナダのケース）を追加すると、BSurvE 有病率 B 法およびベイジアン子牛群法を使用した有病率の推定値がわずかに大きくなる。基本的な推定にカナダのケースを含めないことを正当化しようとする（例えば、カナダで罹病例が発生したが、米国の畜牛に対する脅威とはならなかった、等々。）のは、含めるべきという論拠より無理があるように思われる。しかしながら、米国の罹病牛の推定数は、そのケースを含めたとしても大差はない。米国の約 4,200 万頭の成牛個体群における BSE 罹病成牛数は、ごくわずかに増加するが、BSurvE 有病率 B 法を使用した場合には、11 と推定され、下限信頼限度値と上限信頼限度値はそれぞれ 5 と 29 である。ベイジアン子牛群法の結果は 5 で、下限値と上限値はそれぞれ 2 と 10 である。

さらに、2 つのケースまたは 3 つのケースを追加しても、有病率の差異は比較的小さい（表 6、図 2 と 3）。分析の入力パラメータとして合計 5 ケースを使用すると、有病率の推定値は、ベイジアン子牛群法の場合には 100 万頭に対して 0.2 ケース、BSurvE 有病率 B 法の場合には 0.5 ケースだった。個体群は 4,200 万頭なので、これは、いずれの推定方法の場合も、8 頭または 19 頭の罹病牛と推定される。推定有病率は、検出できる罹病家畜と検出できない罹病家畜および 90% の信頼性範囲を表していることを注記しておく。追加ケースは、比較だけを目的として分析に含めた。

図 2：BSurvE の入力データとして使用した陽性 BSE 試験数に対する米国の有病率分析の感度。陽性データ入力数は、有病率に対してプロットしている。陰性サーベイランステスト数は、各分析について一定だったことを注記しておく。

合計 2、3、4、あるいは 5 ケースおよび 735,211 回の陰性テストの場合の BSE 有病率の推定値 (BSurvE ; 有病率 B 法)

有病率/100 万頭の畜牛 陽性数

有病率 B

5 番目

95 番目

図 3 : ベイジアン子牛群モデルの入力データとして使用した陽性 BSE 試験数に対する米国の有病率分析の感度。陽性データ入力数は、有病率に対してプロットしている。陰性サーベイランステスト数は、各分析について一定だったことを注記しておく。

合計 2、3、4、あるいは 5 ケースおよび 735,211 回の陰性テストの場合の BSE 有病率の推定値 (ベイジアン子牛群法)

有病率/100 万頭の畜牛 陽性数

ベイジアン子牛群法

5 番目

95 番目

BSurvE モデルの仮説および入力パラメータ代替案の有病率の推定感度

尤度比

拡大サーベイランスのサンプルをサーベイランス項目に指定するために使用した方法の技術的説明は、「米国の拡大 BSE サーベイランスの要約」(APHIS 2006 年) と題された文書に記述した。BSE に適合する徴候をそなえた家畜を擬似症状サーベイランス項目に割り当ててる尤度比のレビューは、有病率分析の不確実性に 2 つの潜在源があることを明らかにした。

第 1 は、拡大サーベイランスの擬似症状カテゴリーの陰性サンプルより、807 倍以上も BSE のケースによく見られる症状の徴候を指定する閾値である。尤度比の切捨 (cutoff) 値を 250 に減少しても、2000 に増加しても、罹病成牛の推定数は大差ない。尤度比の切捨値の変化に対する感度は、(807 に対する) 増加よりも減少の場合の方が大きい (図 4)。米国のサーベイランスデータでは、切捨値が 807 から増加されたため、擬似症状畜牛の比率はわずかに減少しているが、擬似症状畜牛の比率は、尤度比が 807 から減少するにつれて大きく増加している。これらの結果は、切捨値が変化しても、BSE 有病率の推定値が強固であることを示唆している。

尤度>1 の場合の畜牛の比率 尤度値 (ログスケール) 図 4 : 米国の拡大 BSE サーベイランスデータベースにおける畜牛の尤度比の値のプロット。推定尤度比が 1 より

大きい場合。

尤度比の不確実性の第 2 の潜在源は、比率の分母に一切の陰性サーベイランスを含めることである。擬似症状数は、唯一、「死亡原因が不明」という家畜だけを分母から除外して、再計算を行なった。再計算した尤度比は、基本分析で計算された比率より一様に小さかったため、擬似症状と認定するために必要な 807 の閾値を超えるサンプル数は、ごくわずかだった。基本分析では、5,771 サンプルが擬似症状として分類された。この感度分析では、数値は 5,013 に見直された。再計算値に対する有病率感度は、低かった。

年齢の判定

歯の状態の変化によって畜牛の年齢を判定するのは、5 歳を経過すると、著しく不正確になるため、サーベイランスデータで報告された畜牛の年齢は、誤って記録されている可能性がある。報告された畜牛の 5 歳以上の年齢を、個体群の 5 歳以上の畜牛の分布に対応させて再分布すると、5 歳から 17 歳までのサンプルの分布がより均等になった。しかしながら、これは、有病率の推定に対してはほとんど影響がなく、有病率は、ごくわずかに上昇しただけである。

処理パラメータに対する有病率の推定感度は、年齢分布 (BSurvE 変数 $D_{j,t}$ と $C_{j,t}$)、症状発現前検出および非罹病畜牛と罹病畜牛が各サーベイランス項目から出る確率 (比率) によって異なる。

非罹病畜牛と罹病畜牛の処理定数 ($D_{j,t}$ と $C_{j,t}$)

米国の BSurvE の年齢分布入力データは、付属資料 A に詳述した。この入力データは、BSurvE で使用して、非罹病家畜の処理定数 (D_t) を計算した。Bsens 感度係数は、小さな変化が有病率の小さな変化を引き起こすことを示唆している。我々は、この米国の畜牛個体群に関する入力データが正しく、この不確実性の潜在源が分析結果に大きく影響している可能性はないと考える強い確信がある。

D_t の Bsens 係数は、BSurvE によって推定した BSE 有病率が D_t を表す γ 分布の平均値および標準偏差の変化にほぼ比例して変化することを示唆している。例えば、 D_t の γ 分布の平均値が 1% 増加すると、有病率は、1.5% 増加する。非罹病畜牛の平均年齢が増加すると、サンプルごとのポイントは、一般的に低下する。このような変化は、米国のサーベイランス証拠資料の価値を幾分低下し、有病率が幾分高いことを暗示する。反対に、 D_t の γ 分布の標準偏差が 1% 増加すると、有病率は、1.9% 低下する。したがって、選別分布が広がると、畜牛の中間年齢の選別係数は、低下する傾向がある。このような変化は、中間年齢 (例えば、4 歳から 6 歳) の畜牛の尤度比率を増加するので、かかるサンプルのポイント値が増加し、

有病率が幾分低くなることを暗示している。

罹病家畜 (C_1 入力データ) の処理確率も、年齢分布の影響を受けるが、米国のデータからは推定することができない。陽性家畜が不足しているからである。疾病に固有なパラメータ、例えば、潜伏期間などは、国ごとに変化することは考えられないので、BSurvE に使用した値は、最適な処理定数と考えられる。 C_1 の感度係数は、潜伏期間の平均値が 1% 増加すると、BSurvE によって推定された BSE 有病率が約 3.3% 増加することを示唆している。罹病畜牛が個体群を出る平均年齢 (潜伏期間) を増加すると、一般的に、サンプルのポイント値が低下し、サーベイランス資料は、幾分、大きな有病率を支持することになる。一方、標準偏差を 1% 増加すると、分布の広がりが大きくなり、有病率はほぼ 1% 低下する。これらの入力データの感度係数は低いので、これらの入力データを変更しても、有病率が不釣り合いなほど大きく変化することはない。

検出できる処理症状発現前畜牛の比率

症状の徴候が発現する前 1 年以内に症状発現前畜牛を検出できる確率は、非常に小さな感度係数であり、有病率の推定値に対する影響は無視できる程度である。このパラメータについては、BSens によって推定される感度係数は、 -2.3×10^{-11} である。

非罹病畜牛 (BSurvE 変数 $d_{j,t}$) および罹病畜牛 (BSurvE 変数 $c_{j,t}$) が t 時に出るとした場合に、これらの畜牛が各サーベイランス項目 (j) から出る確率 (比率) (BSurvE 表 4 と 5 を参照)

BSens によって推定された感度係数は、罹病畜牛 ($c_{j,t}$) および非罹病畜牛 ($d_{j,t}$) について、サーベイランス項目の処理確率が 1% 変化すると、有病率の比率が変化することを示している。

$c_{j,t}$ パラメータの係数は、BSE 有病率がこれらのパラメータに対して感度が低いことを示唆している。例えば、正常な屠殺項目から出る罹病畜牛の比率が 10% 増加すると (例えば、5% から 5.5%)、有病率は約 0.5% ($\sim 10 \times 0.05\%$) 増加する。ただし、 $c_{j,t}$ に対する BSurvE の値 (一般的に、健全牛、死亡牛、傷害による屠殺および擬似症状サーベイランスの各項目について、それぞれ 5%、10%、10% および 75%) は、英国と E.U. のデータの組み合わせから導き出されている。専門家の意見 (D. Prattley、個人的な報告、2006 年) も、同様である。米国の有病率分析については、これらの値は、症状を示す BSE 罹病畜牛が出るサーベイランス項目の妥当な概算値であると思われる。

最近の E.U. (英国をのぞく) の BSE サーベイランスデータのレビューは、罹病畜牛の処理個体群の比率が擬似症状としては BSurvE の値より小さいことを示唆している。英国は、E.U.

諸国とは異なり、罹病疑似症状のケースが数多く、過去、疑わしい BSE のケースについては受動的報告に依存していたため、この E.U.のサーベイランスデータのレビューからは除外されている。罹病家畜がもし米国にいたとして、米国の放牧地から出る可能性があるというサーベイランス項目は、疫学、管理および選別方法に基づいて議論の余地がある。ただし、各サーベイランス項目から出る罹病畜牛の E.U.の比率を使用することは、 $c_{j,t}$ の BSurvE 値の妥当な代替案であると思われるので、感度分析に含めることにした。2004 年 E.U.データ（英国の結果を差し引いた後）に基づくと、正常な屠殺、死亡牛、傷害による屠殺および疑似症状の項目の処理画分は、それぞれ 29%、49%、2%および 20%だった。 $c_{j,t}$ には、正常な屠殺、死亡牛、傷害による屠殺および疑似症状について上述した、それぞれ 5%、10%、10%および 75%の代わりに、これらの値を使用した。 $c_{j,t}$ 値は、家畜が罹病し、症状の徴候を示している場合に、その家畜がどのようにして個体群を離れるのかを表す推定値となる。各サーベイランス項目の家畜テストの陽性結果を見ると、臨床的に、また、症状発現前に罹病している家畜が含まれている（疑似症状項目はのぞく）。つまり、各サーベイランス項目の家畜テストの陽性比率は、直接、 $c_{j,t}$ に使用することはできないということである。しかしながら、E.U.データを使用すると、この入力データに対する有病率の感度をテストする、数量化されたシナリオが得られる。

ただし、この代替シナリオで疑似症状項目から出る罹病畜牛の画分を縮小しても、結果的に推定有病率は、ごくわずかに増加するだけである。

$d_{j,t}$ パラメータの係数は、BSurvE によって推定された BSE 有病率の方が、このセクションで評価した他の有病率よりも、これらのパラメータに対して敏感であることを実証している。例えば、正常な屠殺項目から出る非罹病畜牛の比率が 1%増加すると（例えば、87.8%から 88.7%）、有病率は、約 $3\frac{1}{2}$ 倍低下する。しかし、正常な屠殺項目のこのような増加は、他の処理確率も約 -7%変化させ、全体的に影響を及ぼし、有病率は約 $2\frac{1}{4}$ 増加することになる（例えば、100 万に対して 0.2%から 0.5%）。死亡牛、傷害による屠殺および疑似症状の処理定数が大きく低下するからである。しかしながら、この結果は、魅力のあるものではない。というのは、期待されているのは、とりわけ、疑似症状の処理定数を小さくして、有病率を小さくすることだからである⁵。 $d_{j,t}$ の BSens アプローチの 1 つの問題は、正常な屠殺項目の処理定数が 1 に近い数値であるため、この値の小さな変化でも、他の処理定数値に大きな変化を要求することである。この感度を明確にするには、米国の状況に固有な不確実性にしたがって、BSurvE のセッティングを変更して、有病率の変化を直接的に観察してもよい（例えば、米国のサーベイランス資料が暗示する $d_{j,t}$ の値がどのような値かを確認する）。

$d_{j,t}$ の値は、畜牛の年齢によって変化する。例えば、正常な屠殺項目から出る非罹病畜牛の確率は、1 歳の 97%から 16 歳の 87.8%と変化する。同様に、かかる畜牛が疑似症状項目か

ら出る確率は、1年目の0.01%から16年目では0.1%と高くなる。

米国のサーベイランス措置は、正常な屠殺畜牛をターゲットにはしていないので、我々のサンプルからこのパスの確率を評価するのは不可能である。しかしながら、死亡牛、傷害による屠殺および擬似症状項目からのサンプリングに条件付けられた $d_{j,t}$ 確率を計算しなおすと、BSurvE のセッティングにしたがって各項目について予想されるサンプルの画分を評価することができる。同様に、これらの対象項目の各々について、米国のサーベイランス措置のサンプルの相対的頻度を計算することができる。この比較結果は、正確にはオーバーラップしないが、サンプリングされた擬似症状の全体的頻度は、BSurvE 値が $d_{j,t}$ について予測する値と同等となる（表5）。

⁵ 年齢サーベイランス項目 j の家畜から採取されたサンプル当たりのポイント、 t は次のように計算する。

$v_{j,t} = g_{j,t} / d_{j,t}$ （付属資料 A と B を参照）。擬似症状項目のこの式の分母を小さくすると、サンプルごとのポイント値が増加し、サンプル規模が大きくなることが暗示されるので、個体群の推定有病率が小さくなると予想される。

表5：4つのサーベイランス項目のうち3つから出る非罹病畜牛の条件付き確率は、BSurvE 値および米国のサーベイランスサンプルから計算する。

BSurvE 値	米国のサーベイランスサンプル		
年齢	死亡牛	傷害による屠殺	擬似症状
死亡牛	傷害による屠殺	擬似症状	

死亡牛、傷害による屠殺および擬似症状の BSurvE 確率を、米国のサーベイランスサンプルの年齢別頻度に置き換えて（つまり、正常な屠殺項目をのぞき）、推定された有病率の感度を評価することができる。BSurvE 確率を正常な屠殺項目に使用するか、あるいは別の比率を正常な屠殺項目から出る非罹病畜牛に使用するかを決定することが重要である。

前提条件：

1. 米国は、約 1.75 年の拡大サーベイランスの間に約 646,682 対象サンプルをサンプリングした。
2. 毎年、約 640 万頭の成牛が（毎年、成牛個体群に入る 2 歳の成牛数に基づき）、米国の個体群からのぞかれる。

21 ヶ月で、米国は、毎年、米国の個体群から出る成牛の $6\% \approx 646,682 / [640 \text{ 万} + (0.75 \times 640 \text{ 万})]$ をサンプリングしたと計算することができる。これらのサンプリングされた成牛は、死

亡牛、傷害による屠殺および擬似症状の項目である。したがって、正常な屠殺項目の BSurvE 確率の代替案として、米国の畜牛の正常な屠殺項目の平均的確率が約 94%であると推定できる。

正常な屠殺項目の BSurvE 確率を米国のサーベイランステストの結果に使用する場合には、死亡牛、傷害による屠殺および擬似症状の年齢別無条件確率を計算しなければならない。この場合には、有病率推定値は、我々の基本的推定値より多少大きくなる。正常な屠殺項目および米国のサーベイランスサンプルの結果に 94%の確率を使用すると、BSurvE 有病率 B 法およびベイジアン子牛群法は、我々の基本的推定値より小さな有病率を予測する。

表 6：分析不確実性源を確認した後の、基本的推定値および感度分析結果のまとめ
不確実性源 約 4,200 万頭の成牛個体群における罹病頭数（90%の信頼性範囲）*
BSurvE ベイジアン子牛群
基本的推定値（感度分析結果の比較のための表 4 を参照）

米国の BSE 有病率推定結果

BSurvE モデルおよびその仮説に対する有病率の推定感度

外挿法の結果

追加ケース（例えば、カナダのケース）および同数の陰性サーベイランスの算入に対する有病率の推定感度

追加 1 ケースの算入（例えば、カナダの家畜、2003 年 12 月）

追加 2 ケースの算入（例えば、仮に 4 頭の罹病畜牛が発見された場合）

追加 3 ケースの算入（例えば、仮に 5 頭の罹病畜牛が発見された場合）

BSurvE モデルの入力パラメータの代替案に対する有病率の推定感度

尤度比の切捨値を 807 から 250 にする。

尤度比の切捨値を 807 から 2000 にする。

「死亡原因が不明」と記録された家畜の陰性サンプルデータをのぞく。

5 歳以上の畜牛の年齢を成牛個体群に対応するように再分布する。

2004 年 E.U.データにしたがって $c_{j,t}$ 値を変更する。

米国のサーベイランスデータを d_{jt} 比率に統合するが、正常な屠殺項目の BSurvE 比率は維持する。

米国のサーベイランスデータを d_{jt} 比率に統合し、正常な屠殺項目の比率を 94%と想定する。

*数値は、概算整数値である

分析の結論

1990 年以来、米国は BSE に関するサーベイランスを行っており年々調査強度を上げてきたが、2003 年にカナダで 1 頭の乳牛で陽性判定を得た後は特に詳細に検討してきた (APHIS 2006)。今回の分析では 2006 年 3 月 17 日までの 7 年間に収集したサーベイランスデータを用い、米国における BSE の有病率を推定した。

有病率分析の第 1 部では、BServE モデルに沿ったサーベイランスグループに割り付ける検査標本を必要とした (Wilesmith et al. 2004, Wilesmith et al 2006)。標本の収集と割付の手技と限界については、『米国における BSE 強化サーベイランスプログラムの要旨 (Summary of Enhanced BSE Surveillance in the United States)』で詳細に論じた (APHIS 2006)。

我々は、有病率の推定値の根拠として BSurvE モデルを用いた (Wilesmith et al. 2004)。BSurvE モデルは、良好な疫学的構造をもち、牛を年齢と死因で層別し、各層において BSE を検出する相対尤度を求めるなどの手順をとる (EFSA 2004)。同モデルはサーベイランスデータ、個体数統計 (population demographics) および BSE の病因に関する知識を各種亜集団での感染力に関する相対尤度についての根拠を総合し、米国の牛全体における BSE の有病率を推定する。また、BSE 有病率の推定には、臨床徴候の有無や BSE 検査の実施の有無を問わず感染牛を全て含めている。

有病率は、2 種類の方法で推定した。第 1 の推定値は BSurvE モデルの有病率 B ワークシートより得たもので、これは有効なフィードバンに関する追加情報を加えない状態でのサーベイランスの検査データにのみ基づいている。第 2 の方法 (Bayesian 出生コホートモデル) は BServE からのポイント割付を用いており、米国におけるフィードバンは英国で当初 (1988 年) 行われた規制と同等以上の有効性があり、有病率は比例的に低下すると想定している。本モデルで用いる数学的手法は、米国で考えられる有病率をより正確に推定できるよう、英国での代理データをサーベイランスデータと組み合わせている。

これらの分析に対する入力も多くは、想定や推定を必要とするか、不確実性分布を用いる必要がある。本稿では、これらの不確実な値の影響を詳述している。不確実性パラメータの決定は、正当化できる「最尤値」、つまり可能性があり妥当と考えられるが控えめな推定値に基づいている。また、モデルに有意の影響を及ぼす可能性のあるパラメータについては、感度分析を行った。いずれの場合も、不確実性パラメータによる変化は大きくなく、BSE の有病率は成牛 100 万頭中 1 頭未満であるとの結論を変えるものではなかった。呈示した分析結果は、入手可能な最善のデータと未知のパラメータに対する最も確からしい想定に基づいた有病率の推定値を示すことを目的としている。

サーベイランスでは 2006 年 3 月 17 日までの 7 年間にサンプルを採取した 735,213 頭の牛から 2 頭の米国産の感染牛が特定され、2003 年にはカナダから輸入された牛の 1 頭で感染を認めた。2 種類の分析法の結果は、米国内での感染牛はきわめて少数であることを示唆している。これら分析法で算出した BSE 感染牛数の 90% 信頼区間は、約 4200 万頭の成牛のうち 1~8 頭および 3~24 頭であった。

データを再分析し、有病率の推定値の下記に対する感度を求めた。

1. BSurvE モデルとその想定
2. 陰性サーベイランス数を変更しない状態で追加症例 (カナダ産の感染例) を追加した場合

3. BSEvE モデルに対する想定と入力パラメータを変更した場合

これらの分析の結果では、感染牛数は 1~32 頭であった。⁶ 推定値の上限と下限（範囲：1~32）はいずれも牛全体のごく一部にとどまり、米国における BSE の有病率は成牛 100 万頭あたり 1 頭未満であるとの結論を強固に裏付けている。また、陰性サーベイランスデータに追加がない状態で感染牛を 5 頭加えて分析を行った場合でも、強固な結論が得られた。

⁶ 表 6 に感染牛の上限を 32 頭超とした 2 つの分析の結果を示す。ただしこれは米国内で BSE を 3 頭以上に認めるとの仮説に基づく条件である。分析結果は、収集したサーベイランスデータの量からみて、有病率の推定値が頑強であることを示している。

添付資料 A：米国産牛の年齢分布 米国産牛群の年齢分布

牛の年齢分布は、BServE モデルの入力パラメータの一つである。このパラメータは健全牛を群れから除外する率を推定する際に用いるもので、有病率の推定に大きな影響を及ぼす。米国は米国動物識別システム（NAIS）を開始したが、牛の年齢分布に関する資料は十分ではない。BSE の分析に用いた年齢分布の算出法を下記に示す。

肉牛の年齢分布

Rohrer ら（1988）は、純粋種と雑種の牛から構成される群れについて、一生にわたり追跡を行い、生殖障害、死亡や疾病により群れから除外する時点の年齢を調査した。乳牛とは異なり、肉牛は子牛を産む能力が失われるまで群れの中で維持されることが一般的であるため、群れの年齢はかなり高い。Rohrer の研究では、屠殺時の平均年齢は 9.5 歳であった。これら牛について生存分析を行ったところ、データにはワイブル分布が最もよく当てはまると考えられた。"t"の時点で生存している確率は、下記の関数で表される。

$$p(t) = \exp(-(\lambda t)^\gamma)$$

報告されたデータを得た牛全てに関するパラメータの平均値は、次の通り。

尺度 = $\lambda = 0.086$, 形状 = $\gamma = 2.69$

米国の繁殖用牛における 1 歳牛の頭数は、2005 年 1 月の頭数として NASS データベース（NASS 2005）に報告された更新用雌牛の数である 5,746,000 頭と等しいと推定した。2 歳牛の数は、1 歳牛の頭数から 1 歳の更新用雌牛が処分とされる確率を差し引いた数となる。成熟中の更新用雌牛は繁殖・妊娠中に処分するためにこの数は比較的多数であるが、発表文献では容易には得られない。ただし、2 歳の成熟した繁殖用牛の頭数に関する妥当な推定値は、NASS で報告された出産を控えた更新用雌牛の数（NASS 2005）として得られる。2005 年では、3,568,000 頭での出産が予測された。このことは更新用雌牛として確保した子牛の約 38%が成牛の群れに入らないことを示唆している。

最終的に更新用雌牛のコホートに入ることになる子牛の頭数は、更新用雌牛の頭数と 1 年目に死亡した牛の頭数を反映すると考えられる。USDA/NAHMS は肉牛が離乳前に死亡する割合を 5.5%と推定した（NAHMS 1998）。離乳後、更新用として選択するまでの期間にも、少数の子牛が死亡すると予測される。Harvard-Tuskegee 研究では、牛の年間死亡率は一生を通じて 1.2%であるとした（Cohen et al. 2001, 2003）。NAHMS 研究では、年間死亡率は 1.5%であると報告した。処分する更新用雌牛を選択する時期は決まっていないため、離乳から更新用雌牛の処分までの期間の死亡率は 1%と推定する。このため、0~1 歳のコホートは $5,746,000 + (0.065 \times 5,746,000) = 6,119,490$ となると考えられる。これ以外の年齢群の牛数は上記の生存関数を用い、成牛のコホート（2 歳）は 3,568,000 頭から開始するとして推定する。

上述した肉牛の年齢分布を表 A2 に示す。8 歳以降は、約 3 分の 2 が処分されると予測される。これは、NAHMS の処分理由に関するデータと一致する（NAHMS 1997）。調査結果は、

肉牛の 39%が年齢または歯の劣化を理由として処分されたことを示している。32.9%は繁殖に関する理由や子牛が不良であるとの理由で処分されており、処分理由は大部分の例で高齢牛の場合と同様である。また、この年齢分布で予測される肉牛の総数(33,038,725 頭)は、NASS データときわめてよく近似する (2005 年 1 月時点で 33,055,000 頭)。

乳牛の年齢分布

乳牛の頭数分布は、Dairy Herd Improvement Association (DHIA) が示したノースカロライナ州ローリーとユタ州プロボの泌乳記録の要約データを用いて再構成した。乳牛は 2 歳より泌乳を開始し、その後は処分されるまで 1 年に 1 回泌乳期があると想定した。これらの酪農地帯から、地域以外の米国における乳牛頭数の適切な予測が行えると想定し、各年齢の頭数を NASS 2005 で報告された乳牛の総数 (9,005,000 頭) に外挿した。更新用雌牛の頭数は NASS データより得て、更新用雌牛は 1 歳であると想定した。1~2 歳で処分する乳牛の頭数は、更新数 (NASS 2005) の差と、DHIA の記録から予測される 2 歳牛の割合としてとらえた。

乳牛頭数として数えられる牛の数は分布に大きな影響を及ぼすため、更新数と出産が予測される更新用雌牛の数との比は、NASS データ (NASS 2005) と NASS/NAHMS の歩行不能牛に関する研究で報告された初回泌乳がみられた雌牛の頭数との比較でクロスチェックを行った。NAHMS の歩行不能牛の研究ではこの比は 0.312 (表 A1)、NASS 統計では 0.315、年齢分布の推定に用いた DHIA の比は 0.317 であった。また、1 歳時に処分される牛の頭数と死亡による減少の和は、毎年群れに入る 2 歳牛の数と近似すると考えられる。2002 年の NAHMS 乳牛研究 (NAHMS 2002) は、毎年処分される乳牛は 25.5%、死亡による減少は 4.8% と報告している。これらの率の和は 30.3% となり、乳牛集団における 2 歳牛の割合は成牛の約 30% を占めるとの推定値の裏付けが得られる。

歩行不能牛の研究では年齢別の詳細な検討を行わなかったが、泌乳期が 2 回目、3 回目、4 回目および 5 回目以上の 4 群に分けて検討したところ、DHIA の分布で予測される頭数とよく近似した。しかし、DHIA に基づくデータは、NAHMS の断面調査よりやや年齢が低い。この差はいくつかの要因で生じたと考えられる。第 1 に、頭数はやや異なる尺度を表したもので、NAHMS の研究では断面調査より得た群中の牛の割合を報告しており、結果が泌乳する牛がより少なく、より集約的ではない方向にバイアスがかかる。第 2 の可能性として、調査に参加した生産者に想起バイアスがあり、各泌乳期における群の実際の比率について記録を参照することなく回答した可能性がある。また DHIA の分布は、群がより大きく、より若い集団で報告されるように生産量が高くなる方向でバイアスがかかっている可能性がある。

下記の理由より、DHIA に基づく分布を補整せずに用いた。第 1 に、分布は調査の回答ではなく実際の記録データより得ている点が挙げられる。第 2 に、差は比較的小さい。また年齢分布がより若いことは BSE のポイント値を計算する際の逸脱が小さくなる。

(1)

表 A1 BSE 分析に用いた分布の推定に用いた NAHMS 研究の泌乳期に関するデータの比較。NAHMS 研究で報告された群の約 80% が第 1 カラムに示されている。

- (2)
泌乳期
歩行不能牛の割合
対照群の割合
BSE 分析における分布

- (3)
第 1 回
第 2, 3, 4 回
第 5 回以降

飼育牛数と処分・死亡牛数との比較

表 A2 に示す推定の年齢分布は、処分牛数と死亡牛数に基づき国内飼育群に入ると予測される牛の数の適切なモデルを形成している。例えば、連邦政府が監督した屠殺牛数は、2004 年では 5,069,000 頭と報告されている。上記の通り、肉牛の死亡による損失率は 1.5%とすると $0.015 \times 33,038,725 = 495,580$ である。乳牛の死亡による損失率は $0.048 \times 9,004,976 = 432,239$ と概算される。合計数は、約 600 万頭となる。表 A2 に示した 2 歳牛の合計数 6,439,494 頭との差は、NASS では「農場での屠殺」(154,000 頭)や、「その他(商業的な)」屠殺(587,000 頭)などのカテゴリーで報告されたことに起因すると思われる (NASS 2005)。

- (1)
表 A2 2005 年の BSE 分析に用いた米国内の牛の年齢分布

- (2)
年齢 肉牛 乳牛 合計

- (3)
BSE 分析に用いた分布から得た合計数

* NASS の報告による 2005 年 1 月の合計数

* NASS 2005

添付資料 B Bayesian 出生コホートモデル (WinBUGS)のコード

本モデルを実行するコードは、Vose Consulting⁷ が契約に基づき米国の分析を検討した際に提出されたものである。#で始まる行は、読者にモデルの構造を説明するコメントである。生成した 100,000 個の標本のうち、最初の 20,000 個は廃棄した。この処理は、モデルの収束性を得るには十分以上であることが確定された。

Bayesian 出生コホートに関する WinBUGS モデルのコード

```
#####  
#米国における BSE の予防にフィードバンが及ぼす影響を含めた Bayesian アプローチ#  
#####  
model{  
# 有病率については無情報性事前分布を使用  
P ~ dbeta ( 1,1) #米国でのフィードバン施行前の米国内動物における有病率  
  
# 各年の感染の確率を計算する。感染の確率は、1997 年のフィードバンの実施までは一定  
# であると想定する。規制施行後の 5 年単位の低下レベルは、Schreuder ら (1997)のデータに  
# 基づく。低下は、規制施行後の 5 年間にのみ適用する。5 年後以降は規制に関連する低下は  
# ないと想定する。  
  
P1993 <- P  
P1994 <- P  
P1995 <- P  
P1996 <- P  
P1997 <- P  
P1998 <- P*0.42  
P1999 <- P*0.28  
P2000 <- P*0.128  
P2001 <- P*0.11  
P2002 <- P*0.08  
P2003 <- P*0.08 # 控えめな推定をするため 5 年単位の低下レベルを 0.08 とする。  
P2004 <- P*0.08  
  
# 各年の累積ポイント数について感染の予測数を算出する。  
  
L1993 <- P1993*8830  
L1994 <- P1994*52263  
L1995 <- P1995*115128  
L1996 <- P1996*346751  
L1997 <- P1997*923217  
L1998 <- P1998*1062070  
L1999 <- P1999*1482719  
L2000 <- P2000*1563402  
L2001 <- P2001*810504
```

⁷ Vose Consulting U.S. LLC, 14 Green Street, Princeton, NJ, 08542, USA. www.risk-modelling.com

```
L2002 <- P2002*281496
L2003 <- P2003*81573
L2004 <- P2004*17057
```

```
# 観察された感染をポワソン分布に当てはめる(各年の累積ポイントに対する予測感染数)。
```

```
S1993 ~ dpois(L1993)
S1994 ~ dpois(L1994)
S1995 ~ dpois(L1995)
S1996 ~ dpois(L1996)
S1997 ~ dpois(L1997)
S1998 ~ dpois(L1998)
S1999 ~ dpois(L1999)
S2000 ~ dpois(L2000)
S2001 ~ dpois(L2001)
S2002 ~ dpois(L2002)
S2003 ~ dpois(L2003)
S2004 ~ dpois(L2004)
```

```
#感染動物数の推定を次式で行う：Sum [各年の有病率×2006年の米国内動物として存在することが予測される各コホートにおける感染牛の比率]×出生コホートの牛頭数
```

```
InfectedNow <- (.002*P1993+0.00521*P1994 + 0.01138 * P1995 + 0.0217 * P1996 + 0.03736 *
P1997 + 0.06457 * P1998 + 0.1131 * P1999 + 0.19488 * P2000 + 0.32288 * P2001 + 0.46705 *
P2002 + 0.56003 * P2003+ 0.6144 * P2004) * 10459140
```

```
# 2006年の成熟牛における有病発生率を推定
```

```
AdultPrev<-InfectedNow/42043702
```

```
}
```

```
#データ
```

```
# 各年に認められた BSE 症例のリスト
```

```
list(S1993 = 1, S1994 = 0, S1995 = 0, S1996 = 1, S1997 = 0, S1998 = 0, S1999 = 0, S2000 = 0,
S2001 = 0, S2002 = 0, S2003 = 0, S2004 = 0)
```

```
#初期値
```

```
# 初期値を入力。別法として、WinBUGS ソフトウェアで初期値を無作為に発生させてもよい。
```

```
list(P=0.01)
```

```
#出力ノードは InfectedNow と AdultPrev
```