

〔仮訳〕

米国で行なわれている BSE サーベイランスの標本サイズ推計についての
専門家検討に対する動植物検疫局 (APHIS) の対応

2006 年 7 月 20 日

APHIS の対応

この進行中の BSE サーベイランスの標本サイズ推計と題する文書は米国農務省動植物検疫局獣医サービスの全国サーベイランスユニットが準備し 2006 年 5 月 31 日に完成されたものである。この文書に述べてある現在進行中の BSE サーベイランス計画の基本目的は、以下の通りである。

1. 米国の家畜の BSE の状態を継続してモニターすること。
2. 米国の家畜の BSE 有病率の増加を検知するメカニズムを提供すること。

この文書には重要な科学情報が含まれていることから、情報の水準を確保し連邦の諸機関が最終的に普及するのに先立ち改善するガイドとなるように、行政管理予算局 (Office of Management and Budget、OMB) のガイドラインに従って専門家検討の対象となった。米国農務省の依頼を受けて、RTI インターナショナル (RTI) が専門家検討を行なった。RTI は独立した 3 人のレビューアーに検討を依頼し、RTI はその結果を報告書にまとめた。OMB のガイドラインは透明性にも触れており、専門家検討に対して組織として同意するか反対するかを説明し、組織としてとるべき対策を述べ、それらの対策が専門家の報告書で述べられた重要な関心事項や勧告を満足させるものであると信ずる理由を述べ、専門家検討への対応を用意することを助言している。

以下の RTI 報告書からの抜粋が、検討した 3 人の専門家 (レビューアー) のコメントの要約である。

3 人のレビューアーのうち 2 人は、年間推定 40,000 の標本は十分な大きさで、世界動物保健機構 (OIE) による「タイプ A」サーベイランスの要求を十分満たしていることに合意している。2 人は APHIS の立てた標本推計計画の仮定に、計画改善の若干の提言を除くと、概ね合意している。

3 人目のレビューアーのモリス博士は、米国の BSE 有病率推計の正確性について彼が留保していることを主な理由として、標本サイズの信頼性について議論をしている。全体として、モリス博士は計画が OIE の「タイプ B」のサーベイランス基準および可能であれば「タイプ A」の基準に合致することを期待している。彼の関心は主に動物の年齢の正確な決定と米国における BSE 規制の現状にある。

それぞれのレビューアーに対する APHIS の反応、とるべき措置、およびそのような措置をとる理由は以下に述べる通りである。

レビューアー スチュアート・C・マクディアルミド、獣医学士、医学博士

ニュージーランド農業森林省生物安全保障国際調整グループ主席国際顧問（リスク分析）

マクディアルミド博士のコメント

「今後7年間にわたり、3つのそれぞれのサーベイランスグループ（擬似症状、余儀なく屠殺するもの、および死亡牛）から採取される標本の構成がこれまでの7年間のものと基本的には同じであるというのは全く正当な前提である。これによれば年間見込みで40,000頭の動物の標本をとるというサイズは、100万頭につき1頭以上の割合でBSEが起きたときに、それを非常に高い確度で検知することができるであろう。」

「従って、計画している標本の大きさであれば、流行するには低すぎる度合いであってもBSEが発生しているかどうかを確実に知ることが可能となる。計画しているサーベイランスであれば、現在の管理法が万一不適切であったとしても、米国の家畜の中で増加しているBSE有病率を検出する効果的なメカニズムとなるであろう。」

「また、過去7年間の標本採取をもとにすると、計画しているサンプルの大きさであればOIEの「タイプA」サーベイランス基準をはるかにしのいで、サーベイランスは確実なものになるであろう。過去7年間の標本採取と同様の割合で3つのグループから選んで毎年10,500頭前後の標本を採取すれば、OIEの「タイプA」サーベイランス基準を満たすと、文書は適切に見積もっている。」

マクディアルミド氏はさらに続ける。

「これは合理的な見積もりであると考えられる。しかし米国農務省は、サーベイランス対象となっている3つのグループのそれぞれから採取する標本割合を変えて、現在行なっているサーベイランスプログラムの感度分析を増やすか、標本数の削減をすることができるのではないかと考える。」

APHISとしては標本の大きさが保守的であるという評価に同意し、またOIE地上動物コード（3.8.4.2条）に規定されているように、ポイント値の高い動物に的を絞り、感度分析を増やすとか標本数を少なくするという評価にも同意をする。現行サーベイランス計画の考え方は、サーベイランス対象グループの動物の割合と同じだけ今後7年間それぞれ採取され続けることを前提としている。しかし拡大サーベイランスの際に集められた標本の大きな部分がポイント値の低いソースから来たために（すなわち死亡獣畜取扱場の死亡した動物や、食品検査で撥ねられたもの、その他BSEに合うような特定の臨床的な症状のないもの）、現行サーベイランスの標本採集方針はこれらのソースからの動物の数をおよそ

15,000 に限定することになっている。APHIS は、これらのソースを限定しながら、値の大きなソースから動物をすべて集める努力を続けることによって、感度を高めるという勧告を実現できるものと信じている¹。そうではあるが、APHIS としては3つのサーベイランスグループのすべてから動物標本を採集することが、標本が母集団を代表するのに必要であると考えており、値の低い集団に属する動物から採取した標本の一部分から継続して集めていくつもりである

レビューアー イアン・ガードナー、獣医学士、獣医修士、博士
カリフォルニア大学デービス校獣医学校疫学教授

ガードナー博士のコメント

「有病率に関する以前の情報とフィードバンの影響が標本の大きさを推計する手続きに取り込まれていないことからすると、年間 40,000 標本の見込みは保守的である。まず本レビューアーは、これまでに開発されている手法を修正したうえで BBC モデルの使用を考慮することを勧告する（参考文献 1 および 2）。このようなアプローチは、以前の有病率に関する知識がモデル化されていれば、科学的に正当化することができ、標本のサイズを小さくすることができる。第 2 に BSE サーベイランスシステムの全体の感度を推測して、頻度法または BBC 法のいずれが用いられているかにかかわらず、計算に加えなければならない。第 3 に、現在行われている BSE サーベイランスの第 2 番目の目的を達成するためには、標本のサイズの計算を加えなければならない。」

APHIS は 40,000 という標本の大きさは保守的な見積もりであることに同意する。しかし標本採取の方針は全部で 7 年間にわたる蓄積した情報を提供することであり、必要があればそれに合わせて修正されるものである。さらに、サーベイランスの結果が毎年末に見直され、確実に米国の BSE 有病率を低く保つためには標本数が多いあるいは少ないことが必要であると示されるのであれば、APHIS は誤りであっても保守的であることを選択する。

APHIS は、標本の大きさについて BBC モデルが推定標本サイズを小さくすることができるということを認め、このアプローチを将来の分析において考慮することにする。

¹ 現在進めているサーベイランスでは、すべてのソースで擬似症状、公衆衛生診断の研究所において狂犬病検査が陰性となった動物、および BSE に相当する臨床的な兆候を示している動物が対象となる。

APHIS は、サーベイランスの感度は既に標本の大きさの計算に一体化されていると考えている。サーベイランスの感度は、与えられた有病率で感染が存在するとして（たとえば 100 万頭に 1 頭の感染）、個別のサーベイランスシステムを使っての感染検知の可能性と定義することができる。BSE のサーベイランス感度は推計の変数が複雑である。この複雑性から、採集した標本の価値を決定する分析を助けるために BSurvE モデルが開発された。BSurvE は、年齢やサーベイランスグループの異なる感染家畜を標本として採取することが可能で、そのような家畜が BSE の臨床的症状を呈し始めて（または既に呈している）1 年以内である可能性を考慮してある。またそのような家畜が標本となったときに検出できる（すなわち検査感度）ことも考慮してある。BSurvE では 3 つの試験感度が考慮されている。0%感度は感染した動物が BSE 感染の臨床症状を見せる 1 年以上前に標本とされた場合、40%感度は感染した動物が臨床症状を見せる前 1 年以内に標本とされた場合、および 100%は感染した動物が臨床症状を見せ始めてから標本とされた場合である。感染の状況は標本を採集した調査サーベイランスグループに依存すること（例えば、感染した動物は臨床的に疑わしい擬似症状グループにいる可能性が高い）、家畜が所属していたグループから異なる年齢で外されるという相違の可能性があること（例えば、感染した家畜は BSE の結果として外されるかもしれないし、潜伏期間が終わる前にそのほかの理由で選別されるかもしれないのである）、生後 1 年間に感染した家畜の潜伏期間が年齢に依存していること（例えば、感染した 5 歳牛が臨床症状を示す可能性は感染した 3 歳牛の約 6 倍になる）、および感染の段階に検知が依存することから、標本の大きさの計算をするのには、以前に見直しをしたモデルに基づいた、動物の健康に関する国際的コミュニティで認められている計算法を採用する方が、独自に別のモデルを開発するよりも受け入れられやすいと判断した。そうではあるが、将来の分析には別のモデルを使ってサーベイランスの感度を見積もることを考慮するつもりである。

APHIS としては、現在実施している BSE サーベイランスの 2 番目の目的として我々が述べているものについて関心があるということを知っている。推計した有病率が増加（または減少）するのを統計的に証明することがこのサーベイランスの目的ではない。そうではあるが、我々の表明していることからそのような目的があると解釈するのは理解できないわけではない。そうではなく、我々が 2 番目の目的と考えたのは、それ以前に述べていた 100 万頭に 1 頭の有病率という計画以上に感染を検知することであった。従って、我々は 2 番目の目的を「成牛 100 万頭について感染したものが 1 頭を超えるときに、BSE の有病率を検知するメカニズムを提供すること」と書き直すことにする。我々の報告書に既に述べた計算を前提にすると、前項のサーベイランス計画案がこの目的に合致していると考えられる。

レビュアー ロジャー・S・モリス、獣医学士、博士、F Amer CE、FACVSc、FRSNZ、CNZM

ニュージーランド、マッセイ大学疫学センター共同ディレクター

モリス博士は数値計算に関して次のような指摘をしている。

「7年間に必要とされたポイントの数は2,900,000であると述べられている。BSurvEでは必要とされているポイント数は2,995,730であるが、OIEは数字を切り上げて300万とし信頼性は95%となり、有病率は100万頭に1頭未満になる。検討の対象となった文書ではポイントの数値が2,973,804と誤って記述され、BSurvEではなくOIEのコードの章に誤って帰属されている。」

「文書はまた「2006年3月17日に先立つ連続7年間のうちに、米国は735,213のBSE標本を採取し・・・累計で2,973,804ポイント（APHIS、2006b）となった」と述べている（2ページ）。しかし3ページでは「有病率分析は・・・735,213の標本から6,745,010ポイントを報告している」と述べている（APHIS、2006a）。文書の信頼性を高めるためにそのような不統一は改める必要がある。」

7年間に必要とされるポイント数を得るのに、APHISはキャノンおよびローの公式を用いている（キャノンおよびロー、1982年）。牛の数の全体から2,900,000標本という数は、この公式から得たものである。しかしAPHISはOIEまたはBSurvEの基準が比較的保守的でありこの文書で用いるのにはより適していることを認める。それであるから、我々は再計算において300万ポイントを用いることとする。この修正により、年ごとに採集される必要とされるポイントの数は43,747から45,113に若干増加することとなる。

第2の点についてAPHISは同意しない。文書に記されている分析ポイント合計の違いは、単に計算方法の違いを反映したものにすぎない。米国サーベイランスの分析ポイント合計を計算するには2つの方法がある。1つの方法はOIEのポイント値を用い、もう1つはBSurvEモデルで得られたポイント値を用いるのである。2つの方法は異なる値を作り出し、OIEの表にある1「ポイント」が当該分析モデルの1「ポイント」と同じ値にはならないのである。同様にポイントの合計の解釈は、ポイントの値を作り出すシステムの文脈の中で行なわれなければならない。APHISは、その計算をこれら両方の方法を用いてこれまで報告を行なった。これらの計算は、検討を行なった文書の中で適切に言及されている。

モリス博士は用語に関して次のような示唆をしている。

「BSE に関しては無作為抽出という用語の使用を避けるのが最善である。それは理解を助けるものとはならないからである。」

「すべての「検知できる」有病率への言及は取り除かれなければならない。なぜならば文書の流れの上ではそれは不正確であるからである。」

APHIS はこれらの勧告に同意するものである。「無作為」は標本採取の性格をより正確に反映するために「総数」に変更し、「検知できる」という用語は文書から削除する。

モリス博士は標本抽出の方針に関して次のような示唆をしている。

「計画では、地理的および汚染された飼料に子牛がさらされる可能性などをもとにして、リスクの高い動物の含まれる小集団について特別に調べることに、さらに力を入れるべきである。」

APHIS はこの点を認めるものであるが、検討の文書は標本の大きさの問題を議論することだけを目的としたものであった。そのほかの文書が、標本採取の地理的な配分やリスクの高い小集団に関して、より詳しく述べている。

モリス博士はサーベイランス目的に関して次のような示唆をしている。

「現在提案されている計画は OIE のタイプ B サーベイランス基準およびおそらくタイプ A の基準を満たしているものと思うが、そのことを入手できる情報から直接確認することができない。」

APHIS の科学者は、提案された計画が OIE のタイプ A と B のサーベイランス基準を上回るものであることについて、疑いを抱いていない。OIE のタイプ A のサーベイランスでは、少なくとも 100,000 頭に 1 頭の有病率を 95% の信頼度で検知するのに、7 年間にわたり 300,000 の分析ポイントを集めることが必要とされている。OIE のタイプ B のサーベイランスでは、タイプ A のサーベイランスの半分の割合（すなわち 7 年間にわたり 150,000 のサーベイランスポイント）で標本を採集することが求められている。もし真に無作為に標本を集めたとすれば、それは感度が完全であるとして 1 つの標本に対して 1 つの分析ポイントということに等しいのであるが、1 年に 43,000 の無作為の標本を集めることで OIE のタイプ A のサーベイランスに合致していたであろう。しかし我々は目標を定めた標本を集めており、それは平均すると 1 つの標本について 1 つの分析ポイント以上になり、それであるから OIE のタイプ A のサーベイランスを上回ることになる。

モリス博士はまたサーベイランス目的に関して次のような指摘をしている。

「「100万頭につき1頭に満たない有病率を確実に達成するため」に、BSE試験を年間に40,000から43,747行なうという標本サイズの見積もりは、健全な疫学および統計学の原則に基づいたものではなく、上に述べたような理由から有効なものではない。それは過去の試験を将来の必要性に外挿した単なる算術計算である。」

APHISはこの見解には同意しない。第1にAPHISによって得られた40,000から43,737の標本サイズ見積もりは、APHISのサーベイランス目的として意図されたものではない。100万頭に1頭ないしそれ以上の有病率を検出するという目的は、標本の大きさと目標とする標本の採取で得られたポイント値とを結びつけた上で初めて達成されるのである。標本の大きさを計算するのは、実際の所単なる「算術計算」であるが、それは必要とされるポイント（すなわち300万）、期間（すなわち7年）、および標本当たりのポイント（すなわち9.5）のすべてが決定されてのことであり、従っておそらくコメントは、目標とする標本当たりのポイント値平均の不一致を明らかにするものであったと思われる。

標本当たりの分析ポイント推計は、APHISによる過去数年の米国での家畜の標本採取経験に基づくものである。BSurvEモデルから、我々が採集した総標本数で代表される分析ポイント数の合計を計算した。この標本当たりの分析ポイントは、これらの2つの数字の単なる比率である。標本とされた家畜の推定年齢の正確さに疑問を呈するコメントは、このレビューアーから寄せられたものであるが、コメントはレビューアーに求められたものの範囲外である。年齢が不正確であることによって標本当たりの分析ポイントが膨らむことになると、計算された分析ポイント総数の信頼性に疑問が生ずることになる。

本文書のレビューアーたちは、「米国のBSE有病率推計」は米国で過去採集された標本の年齢分布について疑問を投げかけることになると述べている。この質問に対する回答として、我々は最終有病率分析からの議論を繰り返しておく。

年齢決定

標本を採集した時点では、正確な家畜の年齢を示す書類が得られないことがしばしばであり、家畜の年齢は基本的に歯を調べることによって行なわれた。2004年の5カ月間を除いて、年齢は年数または月数により統一的に記録された。BSurvEのモデルは、1年刻みで1歳から17歳までの17の異なる年齢層を用いている（「1」は2歳未満の家畜を意味し、「17」は17歳以上を意味する）。この

ようにして我々のデータは、表 1 に示されているように BSurvE のモデルで使用するため 17 の年齢層のどれかに区分された。年齢不明の家畜の年齢と、年齢が区分として記録された 5 ヶ月の間に集められた家畜の年齢とは、「米国 BSE 拡大サーベイランス要約」(APHIS、2006 年)の文書に記述されているように帰属された。

歯の状態を調べることは 5 歳までの年齢を定めるのには比較的信頼できるが、5 歳以上の家畜の真の年齢を 1 歳以内の誤差で正確に定めるのは困難である。そこで 5 歳以上の家畜については、年齢が誤って区分されたことはあり得る。

BSurvE のモデルにおけるポイントは家畜の年齢に影響されることから、有病率推計の年齢に対する感度は、感度分析で検討される。

追加として、年齢区分を誤った可能性があることによる影響を試験するために、5 歳以上の家畜について記録された年齢は、現在の米国の総数に占める各年齢の家畜の蓋然性をもとにして調整された(すなわち表 A2 に示される 5 歳以上の家畜のデータを用いて、各年齢グループの数を、総数の中における動物の数に比例して再配分したのである)。この調整は年齢不明の家畜を帰属させる前に行なわれ、従ってこの帰属は新しい年齢分布に基づいてなされているのである。

有病率推計の感度分析の所では、上に述べた変更を行なった結果としては BSurvE モデルによる米国の有病率推計はごくわずかに増加しただけであったことが示された、と報告されている。推計有病率がわずかに増加しないということは、分析ポイントの総数は、標本を BSurvE の処分可能性と整合性のとれた年齢に配分し直した後で、幾分か減少するということを意味している。以前に採取された 735,213 の標本から作り出された計算上のポイント総数は 500 万(670 万ではなく)以下である。それにもかかわらずこの感度分析と標本サイズの計算との関連性は疑わしい。

APHIS は、標本当たりのポイントを推計する最善の方法は、過去の米国の標本による証拠から直接引き出すことであると考え。そのデータは、標本当たり 9.5 ポイントを支持している。もし過去の標本とされた家畜の年齢が誤っているとすれば、標本の大きさを決定する上で標本当たりのポイントを少なくすることが適切であろう。あるいは、現行サーベイランス中にサーベイランスの重点をポイント値の高い動物に移すことによって、標本当たりのポイントを大きく引き上げるということ、APHIS は予期している。標本当たりのポイントはデータの示唆する所よりも高くなる、あるいは低くなるべきであると議論するかもしれないが、APHIS は家畜の年齢を集める際の不正確性を証拠だてる書類を見ておらず、最良の予測は現在あるデータから得られるものと信じている。さらに我々は、歯を調

べるか動物の身分証明および生産の記録以外に、家畜の年齢を決定するのに有効な手段（例えば歯に沈着するカルシウムの年輪）を知らない。しかし、APHIS は全国的な動物身分証明システムが将来家畜の年齢を記録するのに役立つということに同意する。

以上のコメントは、標本の大きさを決定するには非常に保守的になる必要があることを示唆しているように見える。APHIS は、その計算が現段階のサーベイランスにおいて十分に保守的なものであると考えているが、我々のサーベイランス活動を常に監視し続け、必要があれば修正をする所存である。