



TAFS

家畜伝染病と食の安全に関する国際フォーラム
スイス非営利財団法人

(2009年2月改定)

牛の BSE 検査に関する TAFS¹ ポジションペーパー 目的および有効性

BSE を対象とした牛の大規模な検査は、1999 年にスイスで始まり、続いて 2001 年に EU でも開始され、今では多くの国々で確立しています。またその後、同様のプログラムが他の国々でも導入されています。このポジションペーパーでは、そうした検査の背景、特に目的および有効性、ならびに将来の発展の可能性について説明します。また、消費者保護のための最も重要な措置が、検査ではなく特定危険部位 (SRM) の除去であることを強調しています。SRM の規制とその背景に関する詳細については、別の TAFS ポジションペーパーをご参照ください。

本文書において、検査とは、死亡もしくは殺後の脳組織を試料として回収し、市販の“迅速検査”で検査することを意味します。

なぜ各国政府は牛の BSE 検査の実施を求められているのですか？

- ▶ 検査の主な目的は、国内での BSE の存在の有無を確認し、もし存在するならば感染見込牛の数を推定することです。BSE 検査は、臨床的に感染が疑われる牛を報告する義務を補うものであり、特に、農家や獣医師が BSE に気づかない場合に重要です。生体での BSE 診断には経験を要し、初期の異常徴候を見過ごしたり、その重要性を認識していなかったりする可能性があります。そのため、農家はそのような牛の BSE 感染など疑うことなく、と殺したり売却したりしています。BSE 検査は、これまで BSE は存在しないと考えられていた国々で 1 例目を確認する効果をあげてきました。国際獣疫事務局 (OIE)、別名世界動物保健機関 (World Animal Health Organisation) ⁽¹⁶⁾ を通じ、サーベイランスで得られた世界中の統計データは閲覧可能です。
- ▶ 特に、十分長期間にわたって監視を行い BSE の発生数を割り出すことで、BSE の規制のために導入した措置の有効性についての指標が得られます。つ

¹ TAFS は科学者、食品産業の専門家、動物用医薬品規制当局者、疫学者、診断医、食品製造業者、および消費者の団体によって作られた国際的プラットフォームです。家畜伝染病に関して食の安全への信頼を維持できるよう、人々に信頼できる情報を広めるための通信網を確立し、維持することを目的としています。

まり、感染率の減少は、規制措置が有効であることを示唆します。規制措置の導入後も長期間感染例が確認され続けるようなら、措置が十分に有効ではないことを意味しているかもしれません。

- ▶ 大規模な検査の実施によって、通称“非定型 BSE”と呼ばれる恐らく BSE の新型を少数例ながら検出することもできました。“非定型 BSE”については、別の TAFS ポジションペーパーをご参照ください。
- ▶ いくつかの国では、と殺時の検査が、牛肉や牛由来製品に対する消費者の信頼を増大させるためにも導入されています。陽性牛をフードチェーンから除去することは、ある程度消費者保護の効果があると言われています。臨床的に感染が疑われる牛は、検査の前にすでにフードチェーンから除外されています。

すべての牛を検査するのですか？

- ▶ いいえ。ヨーロッパにおいて、食用のと殺牛のうち第一に検査対象となるのは、と殺時に 30 ヶ月齢超の牛です。英国での BSE 発生例において、30 ヶ月齢超の感染牛の脳と脊髄は若い牛の脳よりも感染性が高く、検査で陽性を示す傾向があったため、その月齢が定められました。
- ▶ いくつかの国（例：ドイツ、フランス、イタリア、スペイン）では、ときに、24 ヶ月齢超の牛を検査プログラムに含めたこともありました。一方、日本ではサーベイランスの早い段階において全ての月齢の牛を検査していました。2005 年から、日本政府は 21 ヶ月齢以下の牛の検査を必要としなくなりましたが、地方公共団体にはもし望むのであれば続けることも認めております。2009 年の初めの時点でも、その措置は続いております。
- ▶ 他にも 2 つの分類の牛が検査の対象になっています。1 つは死廃牛と呼ばれる、病死した牛や農場で殺処分された牛で、人のフードチェーンには入りません。これらの牛は通常、焼却もしくはレンダリングにより処分されるか、時には農場に埋められることもあります。30 ヶ月齢超の死廃牛の場合、BSE 検査に陽性となる割合が食用のと殺牛より高いことが分かっています。24 ヶ月齢超の死廃牛が検査の対象となっていました。下に述べる通りこの基準も変更されました。
- ▶ 次に、「病傷牛」と呼ばれる牛も BSE 検査の対象です。これらは、何らかの異常はあるものの食用に供してもよいと獣医師が判断した牛です。肢を骨折した牛がその 1 例です。肢の骨折やその他の病傷は、BSE 感染により牛がその部位を過剰に蹴ることで生じる場合があります。EU では、24 ヶ月齢超の病傷牛（緊急と殺もしくは生体検査で疾病が判明した牛）は BSE 検査の対象でした。病傷牛の消費を禁止している国もあり、そこでは病傷牛は廃棄処分され、死廃牛と同様に検査されます。
- ▶ 死廃牛と病傷牛の検査は、陽性牛 1 頭を発見するのに検査した全対象牛数が少ないという点で、BSE 感染牛を見つける手段としてもっとも対費用効果の高いものです。これらは共に現在ではリスク動物として一般的に見なされております。
- ▶ 上述の分類や月齢は絶対的なものではありません。これらの分類が適切であるか、ときには見直すことが重要です（下記参照）。

すべての月齢の牛を検査する必要がありますか？

- ▶ いいえ。時に、そうした政策を取っている国はありますが（例：日本）、陽性牛を発見する可能性はほとんど増えないにもかかわらず、莫大な費用がかかることが証明されています。
- ▶ 英国における感染例のデータでは、長生きする牛も少しはいるようですが、ほとんどの BSE 感染牛が 4～6 歳⁽¹⁹⁾、平均 60 ヶ月齢で死亡するとされています。スクレイピーといわれる類似疾患の自然感染した緬羊または実験感染マウスの研究で、潜伏期のほぼ中間点までに脳での感染が確認されることが示唆されました^(4,7,10,14)。牛に当てはめた場合、子牛が生後数ヶ月以内に感染したと仮定すると、これは約 30 ヶ月齢の時期にあたると考えられます。もちろんこの月齢に達する前に陽性を示す牛も少しはいるでしょう。ドイツにおけるサーベイランスでその可能性が示されたことから、ドイツでの検査対象月齢は 24 ヶ月齢に下げられました。日本でも同様の報告があります。実際、これまでに発見された BSE 症例で最も若かったのは、20 ヶ月齢で臨床症状を示した英国の牛でしたが、これは症状を発現した牛の月齢幅の中でも極端に位置する症例です。
- ▶ 英国で実施した 2 つの感染試験において、100 g の BSE 感染脳を実験的に感染させた牛の脳は、感染後わずか 32 ヶ月および、30 もしくは 33 ヶ月後の検査で陽性を示しました^(1,8,18)。うち 1 つの試験では、迅速検査で陽性を示す直前に脳が感染性を有することも示されています⁽⁸⁾。一方、ドイツの試験では、同じ月齢時に実験感染させた牛の間には結果に相当なばらつきがあること、また、30 ヶ月齢以前に陽性を示すこともあることが確認されました⁽¹⁰⁾。この試験では、100 g の経口投与後に最も早く陽性となったのは感染後 24 ヶ月でした。おそらくより現実的でより自然曝露量に近いと考えられるほんの 1 g の投与では、脳は感染後 44 ヶ月で陽性を示しました⁽¹⁾。
- ▶ 英国の BSE 感染牛の研究ではさらに、脳は実際には、スクレイピーに感染した緬羊とマウスでみられるより潜伏期のずっと遅い時期まで感染性を示さないことが示唆されています。感染性を示すのは、臨床症状が現れるほんの 6～12 ヶ月前のようです。このことから、検査対象とすべき月齢を 30 ヶ月齢超とするのは多くの感染牛にとって適切かつ慎重な判断であることが分かります。すなわち、その方法で、臨床症状の発現が近づきつつある感染牛のほとんどを検出できるはずです^(1,3,9,18)。
- ▶ 死廃牛、病傷牛、およびと殺時月齢が 30 ヶ月（もしくは 24 ヶ月）齢超の健康牛というように、一部の牛のみを検査の対象に選ぶことによって、大規模な検査プログラムの確立に際し、特に BSE 感染の低リスク国で、限られた財源を最大限に活用することができます。つまり、結果が陽性となる可能性が高い順に、BSE と一致する臨床症状を発現した牛、死廃牛や病傷牛、と殺時 30 ヶ月齢超の見かけ上健康な牛として、検査の焦点を絞ることができるかもしれません。検査すべき牛の理想的な構成は国によって異なるでしょうが、健康な牛の検査は、他の分類に属する牛の検査の代わりにはなりません。

どの組織を検査しますか？

- ▶ 検査に使用される組織は脳（特に脳幹と呼ばれる部位）で、ときには脊髄も使用されます。なぜなら、これらの組織は、目とともに自然感染牛で一貫して陽性となる唯一の部位だからです。また、検査そのものが脳の使用に沿って最適化されてきた、ということもあります。

- ▶ 実験的感染牛では、中枢神経組織に加え、小腸下部でも感染がみられます。ただし、一貫して陽性を示すわけではないので、確信をもってこの組織を検査することはまだできません。自然感染牛の小腸でこの感染体を実証できることはまだ証明されていません。微量の感染体の実験的感染牛の扁桃と骨髄で検出されましたが、これらの結果はいずれも検査の代替組織として適切ではありません。
- ▶ さらに近年、BSE の臨床症状を示した牛の末梢神経を用いた検査^(2,12,13,15) が実施され、潜伏期の後期に陽性を示す神経組織もありましたが、脳よりはずっと少ないことが確認されました。したがって、末梢神経も検査の対象として最適ではありません。

この検査で感染牛をすべて検出できますか？

- ▶ いいえ。脳の検査で発見される感染牛は一部のみです。検査する牛の月齢の選択については上述しましたが、感染体は潜伏期の比較的后期にようやく、脳や脊髄に到達するようです。したがって、潜伏期早期の牛は、感染しているにもかかわらず検査では陰性となるでしょう。
- ▶ もし小腸が上述のように検査できればこの問題は解決されるかもしれませんが、それは現在の検査法ではまだ不可能です。

この方法ですべての感染牛を検出できないのであれば、なぜわざわざ検査を行うのですか？

- ▶ 検査の第一の目的は、牛群にどれくらい BSE が存在するのかを把握することですので、臨床症状の発現した牛の発見に頼る以外にそうした方法で収集される情報は、検査方法の効率の悪さを補って余りあるものです。このような収集データを総合することで、問題の規模や、BSE 規制のために実施された措置の効果のほどについて、よりの確かな指標が得られます。理想的には、サーベイランス結果より、規制措置導入後に生まれた牛は感染していないか、感染する可能性が実施前に生まれた牛よりずっと低いことが示唆されるはずです。

一部の感染牛しか検出できないのであれば、検査で意味のある消費者保護を目的とした有効な検査ができるのでしょうか？

- ▶ 検査によってどこまで消費者保護を強化できるか、特に他の保護措置も実施された場合（下記参照）にはどうなるか、については疑問が残るところです。
- ▶ 研究が進めば、これまで感染が認められていなかった組織で感染が確認される可能性も残っています。そうした組織での感染体の量は極めて低いことが予想され、これまでの検査法では検出できません。この「感染の可能性があるが確認はされていない組織」がこのままでは消費者の口に入ることになるのであれば、その前にと体を処分してしまえば消費者を完全に保護することになるでしょう。その組織の感染性は健康へのリスクをもたらすほど高くないか、もしくは、最初から消費者の口に入ることはない、ということであるなら、それ以上の保護措置をとるのは無駄といえます。
- ▶ このことは、日本とドイツにおいて近年、通常 SRM として除去されない末梢神経で陽性もしくは感染性が確認されたことから裏付けられます^(2,12,13,15)。確認された感染体は少量で、脳で確認されるより 1000 倍も少ないと考えられ

ます。未公表のデータでは、末梢神経は脳と脊髄が陽性になってからのみ陽性になることが示されています。このことは、SRM 除去に加え、陽性牛の検査と除外によって、数値ではまだ表せないものの消費者保護の効果がいくらか高まることを裏付けます。末梢神経で陽性または感染性が確認される時期と、臨床症状の発現時期とが一致することを考えれば、そのような牛はと殺前に発見され、フードチェーンから除外されるでしょう。

食用にと殺する牛の検査に代わる方法としてどんな方法がありますか？

- 多くの国において、牛のと殺時の検査は消費者を保護するいくつかの防御線の一つに過ぎません。
- 最初の重要措置は、臨床症状が発現したすべての牛を人のフードチェーンから除外することです。これらの牛は当局に報告して、と殺・廃棄処分すべきです。食肉処理場へ搬入する際の生体検査では、農場では発見されなかった臨床的感染牛が何頭か確認されます。実際、食用と殺のために食肉処理場へ輸送することにより、発症牛では一層明らかな症状を示すようになります。これらの牛は廃棄処分されます。
- 最終的に、BSE が見つかった多くの国における最も重要な保護措置は、大量の感染体を含むと推測される組織をフードチェーンから排除することです。そのような組織は現在、特定危険部位 (Specified Risk Material) と呼ばれます。これについては、SRM に関する TAFS ポジションペーパーに詳細な説明を記載しています。
- SRM は除去後処分され、これにより動物用飼料としても利用されないようになっています。したがって、この措置は人と動物の両者を保護するものです。

どんな検査法が使われていますか？

- 1999 年に欧州委員会が初めて新しい迅速スクリーニング検査法を評価して以来、何回か評価を受け承認されました。さらに、検査法の使用を世界的に広めるため、OIE も評価の申請を始めています。
- どの検査法でも死後数時間以内に検査は終了するため、食肉処理場ではと体を食用に出荷する前に結果が判明します。これによって陽性牛のすべての部位を隔離し、処分します。
- 検査の開発メーカーは、それぞれに自社の検査法の優れた点を主張しますが、どのメーカーの検査法でも目的に適応できると考えられます。他の検査法より潜伏期間の早期に検出することを保証した検査法は今のところありません。したがって、ある特定の国で実施する検査法を選択する際の基準としては、検査実施のためにその国が要する技術と手腕、実施することになる検査の数、また予想される検査費用を考慮します。
- この分野は常に発展しており、検査法はすでに EU、日本、アメリカおよびカナダで承認されているので、本文書にすべての承認済み検査法を記載するのは不可能です。北米と日本で用いられる検査法のほとんどはヨーロッパで承認されたものと関連があり、本質的に同一です。そのため、英国獣医学研究所にある OIE の基準試験所 (National Reference Laboratory) ⁽¹⁷⁾ は、承認済み検査法の一覧もしくはアクセス可能な他国の承認サイトへのリンクを整備して

おり、読者は市場が導入している検査法についてさらに調べることができます。

- そうした検査法で陽性となった牛はすべて、国の基準試験所（National Reference Laboratory）で、国際的に認められた確認試験による詳細な検査を受けます。と体は、予防措置としてこの検査の前にフードチェーンから除外されています。

検査は永久に続くのですか？

- 検査には極めて多くの費用がかかり、実施方法が極めて複雑なため、検査が永久的に続くことはあり得ないでしょう。「TSE ロードマップ」という討議文書⁽⁵⁾の中で欧州委員会は、2001年から2004年の間に健康だったと殺牛から検査で感染例を1頭発見するのにかかった費用は156万ユーロと推定しています。しかし、48ヶ月齢未満の牛を対象にすると、1症例の発見にかかる費用は6400万ユーロに跳ね上がります。これは平均値ですから、BSE発生率の非常に低い国では、その費用はさらに上がります。
- 規制措置の効果が現れるにつれ、消費者に対するリスクはゼロに近づく一方で、月齢の高い牛の検査でもこれらの費用は上がるでしょう。
- したがって、TSE ロードマップは、リスクに応じた費用で消費者と動物両方に対する保護措置を維持する将来的戦略の立案についての、ヨーロッパにおける国民的論議の始まりでした。
- TSE ロードマップが示したように、2008年に欧州委員会が欧州食品安全委員会に代替の試験戦略の選択について相談をもちかけ、検査方法の再検討が進んでおります。2000年末から厳格な方策を敷いていたEUではBSEの流行が下火になってきたのを受けて、欧州連合はEFSAに健康牛およびリスク群の牛の両方の検査月齢を上げることの検討を依頼しました。EFSAは検査年齢の下限を12ヶ月毎、最大60ヶ月まで上昇させることによる影響の概算を提供しました。
- まとめると、EFSAは健康牛に関しては36、48、60ヶ月、リスク動物に関しては30、36、48、60ヶ月と検査月齢を上昇させる選択を検討しました。このポジションペーパーですでに認識されたように、EU15カ国においてBSEの流行が下降することで、2000年末から実施された方策の高い効果が確認されました。（EU15ヶ国と同じ方策を実行していなかった国は、その効果が確認されるまでもっと時間が必要であったため、除外されていました。）
- 健康牛については、EFSAの見解では、検査月齢を36ないし48ヶ月齢に上げるとしたら、EU全15ヶ国合わせても、検査で見逃すのは多くて2例であろうということであった。検査月齢を60ヶ月齢に上げれば、多くて3例だろうということでありました。
- リスク動物については、検査月齢を30、36、ないし48ヶ月齢に上げるとしたら、多くて1例が見逃され、検査月齢を60まで上げるとしたら多くて3例が見逃されるだろうということでありました。
- その結果、欧州委員会はEU15ヶ国に、2009年に健康牛およびリスク動物の両方で、検査月齢上昇を48ヶ月齢にまで上げることができることを推奨しました。それを受けて、欧州議会と各国の機関との協議を経て、2009年にEU15カ国での検査月齢を48か月まで引き上げることになりました。いくつかの

国ではこの検査月齢の変更を全てのサーベイランス検査に適用しないという結論を下すかもしれません。

- ▶ 将来的には、残りの EU 加盟国にも同じような変更が予想され、そして EU 加盟国ではさらに検査月齢が上がるかもしれません。しかし、すべての変更には、欧州全体のサーベイランスとそのデータの継続的検証が引き続き必要でしょう。

引用文献：

1. Arnold, M.A., Ryan, J.B.M., Konold, T., Simmons, M.M., Spencer, Y.I., Wear, A., Chaplin, M., Stack, M., Czub, S., Mueller, R., Webb, P.R., Davis, A., Spiropoulos, J., Holdaway, J., Hawkins, S.A.C., Austin, A.R., and Wells, G.A.H. (2006) Estimating the temporal relationship between PrPSc detection and incubation period in experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE) of cattle. *J. Gen Virol.* Submitted.
2. Buschmann A., Groschup MH. Highly BSE-sensitive transgenic mice confirm the essential restriction of infectivity to the nervous system in clinically diseased cattle. *J Infect Dis.* 2005 Sep 1;**192**(5):934-42.
3. Deslys, J.P, Comoy, E, Hawkins, S, Simon, S, Schimmel, H, Wells, G, Grassi, J and Moynagh, J. (2001). Screening of slaughtered cattle for BSE. *Nature.* **409**, 476-478.
4. Dickinson, A.G. and Outram, G. (1979). The scrapie replication-site hypothesis and its implications for pathogenesis. In: *Slow Transmissible Diseases of the Nervous System. vol.2.* S.B.Prusiner and W.J.Hadlow, eds. Academic Press, New York, pp 13-31.
5. EC. 2005. The TSE Roadmap – available at http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/roadmap_en.pdf
- 6 Eklund, C.M, Kennedy, R.C. and Hadlow, W.J. (1967). Pathogenesis of scrapie virus infection in the mouse. *J. Infect Dis.* **117**. 15-22.
7. Espinosa, J-C., Morales, M., Castilla, J., Rogers, M. and Torres, J.M. (2007) Progression of prion infectivity in asymptomatic cattle after oral bovine spongiform encephalopathy challenge. *J. Gen. Virol.* **88**. 1379-1383
- 8 Grassi, J, Comoy, E, Simon, S, Creminon, C, Frobert, Y, Trapmann, S, Schimmel, H, Hawkins, S.A.C, Moynagh, J, Deslys, J.P and Wells, G.A.H. (2001). Rapid test for the preclinical postmortem diagnosis of BSE in central nervous system tissue. *Vet Rec.* **149**, 577-582.
9. Hadlow, W.J, Kennedy, R.C. and Race, R.E. (1982). Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus. *J Infect Dis.* **146**, 657-664.

10. Hoffmann, C., Ziegler, U., Buschmann, A., Weber, A., Kupfer, L., Oelschlegel, A., Hammerschmidt, B. and Groschup, M.J. (2007) Prions spread via the autonomic nervous system in cattle incubating bovine spongiform encephalopathy. *J. Gen. Virol.* **88**. 1048-1055.
11. Iwamaru Y, Okubo Y, Ikeda T, Hayashi H, Imamura M, Yokoyama T, Shinagawa M. (2005) PrP^{Sc} distribution of a natural case of bovine spongiform encephalopathy. In: Kitamoto T, ed. *Prions. Food and Drug Safety*. Springer Verlag, New York.
12. Iwata, N., Sato, Y. Higuchi, Y. Nohtomi, K. Nagata, N. Hasegawa, H. Tobiume, M. Nakamura, Y., Hagiwara, K., Furuoka, H, Horiuchi, M. Yamakawa, Y & Sata.T (2006). Distribution of PrP(Sc) in Cattle with Bovine Spongiform Encephalopathy Slaughtered at Abattoirs in Japan. *Jpn J Infect Dis.* **59**:100-7.
13. Kimberlin, R.H. and Walker, C.A. (1988). Pathogenesis of experimental scrapie. In: *Novel Infectious Agents and the Central Nervous System*. Ciba Foundation Symposium. 135. G.Boack and J. Marsh, Eds. Wiley, Chichester.pp 37-62.
14. Masujin, K., Matthews, D., Wells, G.A.H., Mohri, S and Yokoyama, T. (2007). Prions in the peripheral nerves of bovine spongiform encephalopathy (BSE) affected cattle. *J. Gen. Virol.* (in press)
15. OIE, World Animal Health Organisation, BSE statistics: available at :- http://www.oie.int/eng/info/en_esb.htm
16. Veterinary Laboratories Agency (VLA) – TSE science home page for references on approved rapid tests, available at:- <http://www.defra.gov.uk/corporate/vla/science/science-tse-rl-intro.htm>
17. Wells, G.A.H, Hawkins, S.A.C, Green, R.B, Austin, A.R, Dexter, I, Spencer, Y.I, Chaplin, M.J, Stack, M.J, and Dawson, M. (1998). Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE):an update. *Vet Rec.* **142**, 103-106.
18. Wilesmith, J.W. (1998). *Manual on Bovine Spongiform Encephalopathy*. FAO. Rome.