

## II.6. ヒツジ BSE—BSE 病原体に経口曝露したヒツジの組織のマウス接種生物学的検定

- II.6.1. 2000年4月13日・14日に採択された小型反芻動物特定危険部位に関するSSCの意見書(EC 2000年)に添付した報告書には、BSEのヒツジへの伝達に関する試験(英国動物保健研究所(IAH)が実施したヒツジBSE病原性実験)の早期の結果においてARQ/ARQ型感染ヒツジの一部においてPrP<sup>Sc</sup>が広範に認められ、曝露16ヵ月後にはリンパ網内系組織で検出されるようになったが、これに対応する感染性の結果はこれまでのところ生物学的検定からは得られていないと示されている。この報告書では、この結果は他の齢(より若齢を含む)で感染性又はPrP<sup>Sc</sup>が検出される可能性を除外するものではないという点も強調されている。この報告書では触れられていない他の情報(Somerville他1997年)において、BSEに感染したQQ<sub>171</sub>系チェビオット種ヒツジの一部から脾臓のPrP<sup>Sc</sup>が認められたことが示されている。

IAHのヒツジBSE病原性実験は現在も継続されている。組織の免疫細胞化学試験で得られたBSE罹患動物のデータが発表されている(Foster他2001年)。BSE症例7頭(6頭は現在も生存)すべてにおいてCNS及びLSR組織がPrP<sup>Sc</sup>免疫染色性を示したが、他の組織はこのような染色性を示さなかった。発表された結果からは得られた情報はARQ/ARQ型チェビオット種ヒツジにおける実験的BSEの臨床的症例に関するデータに限られているが(平均潜伏期間は、5g経口曝露後約25ヵ月)、心臓、肺、肝臓、胸腺を含む主要臓器の大半はPrP<sup>Sc</sup>免疫染色性を示さなかった点に注意する必要がある。腎臓系球体についてはごく弱い染色性が認められた。試験対象とした骨格筋及び生殖組織ないし皮膚についてはPrP<sup>Sc</sup>が存在する証拠は得られていない。

試験対象とした末梢神経(迷走神経、撓骨神経、坐骨神経)のうち、経口曝露によりスクレイピー病原性を示すことが多くの研究者によって示唆されているのは迷走神経のみであり、体性末梢神経はPrP<sup>Sc</sup>免疫染色性を示していない点も興味深い。このような動物から採取した一定範囲の組織に関する感染性生物学的検定が現在行われている。潜伏期間中の各時点で殺処分した動物に関する試験はまだ完了していない。暫定データは、動物によっては一部のリンパ組織から感染後早期にTSE感染性(PrP<sup>Sc</sup>免疫染色性など)の証拠を検出できるというJeffrey他(2001年)の所見を支持するものである。

- II.6.2. VLA(英国)が行ったPrP<sup>Sc</sup>組織分布に関する試験の暫定更新結果(Jeffrey他2001年)や、BSE病原体(罹患脳ホモジネート5g)に経口曝露したロムニー種(ARQ/ARQ)及びサフォーク種(ARQ/ARQ)のヒツジの感染性(マウス生物学的検定)(S. Bellworthy未発表データ)に基づく、組織中の病原体が最も早期に認められた例は以下の通りである。

ロムニー種（潜伏期間範囲 20～37 ヲ月に関する現在のデータ）

－ 咽頭後リンパ節(LN)	曝露 4 ヲ月後
－ ペイエル板	曝露 4 ヲ月後
－ 脾臓	曝露 10 ヲ月後
－ 腸間膜 LN	曝露 16 ヲ月後
－ 回腸盲腸 LN	曝露 16 ヲ月後
－ 縦隔 LN	曝露 16 ヲ月後
－ 扁桃	曝露 16 ヲ月後
－ 顎下 LN	曝露 16 ヲ月後
－ 遠位回腸（ペイエル板を除く）	曝露 16 ヲ月後
－ 腸間膜 LN	曝露 16 ヲ月後
－ 肩前 LN	曝露 16 ヲ月後
－ 気管支縦隔 LN	曝露 16 ヲ月後
－ 脳及び脊髄	曝露 16 ヲ月後
－ 肝臓（低レベルの感染性）	曝露 16 ヲ月後
－ 腸	曝露 16 ヲ月後
－ 迷走神経	曝露 16 ヲ月後
－ 噴門洞	曝露 22 ヲ月後
－ 第四胃	曝露 22 ヲ月後
－ 腹腔腸間膜神経節（交感神経）	曝露 22 ヲ月後

ニュージーランドサフォーク種（初期臨床症例の潜伏期間 24 ヲ月に関する現在のデータ）

－ CNS（脊髄を含む）	}	10 ヲ月
－ 咽頭後 LN		
－ 顎下 LN		
－ 肩前 LN		
－ 脾臓		
－ 腸間膜 LN		
－ ペイエル板		
－ 回腸盲腸 LN		
－ 扁桃		
－ 脳	1 ヲ月	

PrP 検出結果には動物間で大きなばらつきがあり、また感染性生物学的検定は複数の個体から得た組織のプールを使用して行われたことに注意する必要がある。特に、LRS の侵襲については一定のパターンは認められなかった。

この試験では、ロムニー種ヒツジの一部については消化管全体にわたり腸神経系(ENS)ニユーロンの PrP<sup>Sc</sup> 免疫染色性が認められたが（噴門洞の染色性が最も低かった）、ペイエル板については免疫染色性は認められないことも明らかにされた。

これまでのところ、臨床的症例でも胸腺の免疫染色性は検出されておらず、体性末梢神経幹（坐骨神経、横隔神経）や脊髄神経根の免疫染色性も検出されていない。

この試験からは、骨格筋感染性に関する新しいデータは得られていない。

同等の接種を行った ARQ/ARR 型 (BSE/スクレイピー感受性異型接合体) ロマニー種ヒツジでは、接種後約4年が経過したが、これまでのところ正常である。

試験で逐次殺処分した動物ではこれまでのところどの組織からも PrP<sup>Sc</sup> は検出されていないことから、これらの組織では曝露後最大2年間については確実に感染性が見られないと思われる。

これらのデータから、経口経路で比較的大量の BSE 病原体に実験的に感染させたウシとは異なり、ヒツジの場合、少なくとも ARQ/ARQ 型スクレイピー/BSE 感受性個体では、潜伏期間早期に広範囲のリンパ組織が侵襲される可能性があると思われる。新しく得られたデータは、ヒツジに経口曝露した BSE は特に感染性又は PrP<sup>Sc</sup> の組織分布の点でスクレイピーとほぼ同じ病原性を示すというこれまでの見解と一致する。

II.6.3 輸血によるヒツジへの BSE 伝達が1例報告されているが、この例からは感染性データはほとんど得られない (Houston 他 2000 年)。輸血を受けたこのヒツジ (ARQ/ARQ 型ニュージーランドチェビオット種) では、感染したヒツジから潜伏期間 (629 日) のほぼ中間において採取した血液 400mL を輸血したヒツジで 610 日後に臨床的疾患が発症し、両者の潜伏期間はほぼ同等であった。ヒツジにおける BSE 感染経路の相対的有効性に関する十分な情報は得られていないが、実験モデルでは接種経路によって有効性に差があることが一般的に認められており、この知見からひとつの解釈を導き出せるかもしれない。経口経路と脳内経路の有効性の差は、ウシの場合  $10^5 \sim 10^6$  の範囲である (G.A.H. Wells 及び S.A.C. Hawkins の未発表データ)。マウスについてもこれらの経路の有効性に差について同等の値がしばしば示されている。静脈内経路の有効性は脳内経路とほぼ同じであると仮定し、この仮定がヒツジにも適用できるとすると、以前に引用した試験 (Jeffrey 他 2001 年) において潜伏期間が 20 ヶ月と最も短かったのは  $10^{4.0} \times 5$  という経口用量を投与した場合であるが、潜伏期間がこれと同等となる血液 400mL の総感染性はマウス ID<sub>50</sub> 単位として 1~10 という低い値になると思われる。このような計算値はヒツジの品種によって異なるものの、マウス生物学的検定では検出されないことは確かであろう。

II.6.4 エンドポイント感染性力価測定は行われていないが、BSE 病原体に脳内経路又は経口経路で曝露したヒツジ (ARQ 型チェビオット種) の脳及び脾臓に関する感染症一次伝達の潜伏期間データはどちらの組織でもほぼ同等であった (Foster 他 1996 年)。この潜伏期間は、ウシ BSE 病原体のマウスへの一次伝達で見られた潜伏期間より短く (Fraser 他 1992 年)、エンドポイント感染性力価測定の結果は ic LD<sub>50</sub>/g として  $10^{5.1}$  以上であった。ic 経路と ip 経路又は両経路の組み合わせが RIII 系マウスにおける潜伏期間に及ぼす影響を比較する試験 (Bruce 他 1994 年) では、両経路を組み合わせた場合にウシ BSE 感染検出の有効性が僅かに上昇した。従って、Foster 他 (1996 年) が試験したヒツジ BSE 症例の脳及び脾臓の感染性力価は ic/ip LD<sub>50</sub>/g 値として  $10^5$  の桁であったと結論付けられるであろう。263K 系ハムスターにスクレイピーを単一の経路で接種した場合、脾臓と脳では用量反応関係が異なることが示されていることから (Robinson 他 1990 年)、異なる組織/臓器を使用した潜伏期間アッセイを解釈する際には注意が必要がある。

BSE に実験的に感染させたヒツジから採取した組織の感染性力価データは得られていない。

ロムニー種及びサフォーク種ヒツジを BSE 病原体に対して経口曝露した VLA 試験 (Jeffrey 他 2001 年) において採取された組織のマウス生物学的検定は不完全なものであるが、曝露を受けたロムニー種 (ARQ/ARQ 型) のヒツジから得た一定の組織については、RIII 系マウス用量反応曲線から感染性力価の近似を得るに十分な潜伏期間データが得られている (S. Bellworthy、私信)。

曝露（マウス[ic+ip]ID<sub>50</sub>/g として 10<sup>4.0</sup>の接種材料 5g に対する曝露）16 ヶ月後までにヒツジの脾臓の感染性力価はマウス(ic+ip)ID<sub>50</sub>/g として 10<sup>2.8</sup>に接近すると思われる。曝露 10 ヶ月後の値はこれよりも低く、その後上昇する（データは不完全）。他のリンパ組織における曝露 16 ヶ月後の値はおそらく 10<sup>1.0</sup>であるが、その後上昇し、曝露 22 ヶ月後には（依然前臨床状態であるが）中枢神経系の感染性は 10<sup>3</sup>以上になる。

臨床的発症したヒツジ（潜伏期間 20～28 ヶ月）からはまだデータが得られていない（Jeffery 他 2001 年）。

2001 年 2 月 8 日・9 日に採択された本報告書の付属文書 3「飼育条件下で小型反芻動物から BSE が検出された場合に備えた先制リスク評価」（EC 2001 年 a）はこの試験の結果に基づくものであり、従って、BSE 病原体に実験的に曝露したロムニー種（ARQ/ARQ 型）ヒツジの組織感染性分類に関してこの付属文書は引き続き適用される（表 3）。

- II.6.5 ヒツジの実験的 BSE と自然感染スクレイピーとの間に組織感染性分布にこのような強い類似性が見られたことから、今後、各種組織における感染性の可能性と推定レベルに関する指針を小型反芻動物組織のスクレイピー感染性に関する既存の表に基づいて作成する必要がある（表 1 および付属文書を参照）。

## II.7 結論

### II.7.1. ヒツジ（及びヤギ）の TSE

#### 小型反芻動物（ヒツジ）のスクレイピー

表 1 及び付属文書のヒツジ組織スクレイピー感染性に関する内容の更新に使用できる新しいデータは得られていない。従って、表 1 及び付属文書はスクレイピー感染性分布に関する限り、引き続き有効である。

#### 小型反芻動物（ヒツジ）の BSE

ヒツジ組織感染性力価の表をスクレイピー病原体の及び BSE 病原体の感染に関して更新するために使用できるとされる新しいデータはきわめて少ない。BSE 病原体に実験的に曝露したヒツジについては、上記のデータから、臨床的段階における脳及び脾臓の感染性力価は同等であると解釈できるであろう。従って、BSE の場合、脾臓は（おそらくは他のリンパ網内系組織も）CNS 組織と共に高レベルの感染性を有するものとして考える必要があるという点を考慮に入れるべきである。この所見は、スクレイピーに感染したヒツジの脾臓の感染性を「中」に分類しているこれまでのデータ（表 1 及び表 2）とは異なる。この所見は、ヒツジの BSE 発生の可能性が存在する状況におけるヒツジ SRM の検討に対して明らかに影響を及ぼす。ただし、表 1 及び表 2 の内容をスクレイピー又は BSE のヒツジ組織感染性について更新できる程の新しいデータは得られていない。

ヒツジの BSE については、表 1 及び付属文書に示すスクレイピー感染性の組織分布とレベルに関する値が BSE も代表するものとみなし、最新の証拠として採用することが賢明であろう。ただし、重要な例外として、ヒツジ BSE ではリンパ網内組織も中枢神経系組織と同等レベルの感染性を有するとみなすことが、少なくとも当面は必要になる。

### II.7.2. ウシの BSE

ウシ組織感染性の表の BSE に関する内容を作成する基礎となる情報が新しく得られつつあるが、データは不完全であり、情報の多くは実験的経口曝露後の感染性分布に関する単一

の試験から得られたものである。実験的に曝露したウシで感染性を示した少数の組織について生物学的検定から得られた潜伏期間の値に基づくと、大半の感染組織の感染性は生物学的検定の検出限界に近く、中枢神経系組織もその例外ではないと思われる(表4)。ウシの生物学的検定で早期に得られたこのような組織評価結果(表5)はマウスのデータを補足するものであるが、この生物学的検定を完了させるには今後5年以上を要すると思われる。しかし、その間にも更に陽性の結果が得られると思われる。BSEに感染したウシに関して入手できる感染性データを暫定的に要約し、表6に示す。

表6 BSE病原体への実験的経口曝露又は自然曝露後の感染性に基づくウシの組織分類に関する予備推定の暫定的要約<sup>1</sup>

感染性力価 <sup>2</sup> (およその範囲)		実験的			自然発生 (臨床的症例)
		前臨床的症例 (曝露後経過月数)		臨床的症例 (曝露後経過月数)	
マウス	ウシ <sup>3</sup>	(6~14)	(18)	(32)	(36~40)
高 ( $10^{3.0} \sim 10^{5.0}$ )	高 ( $10^{5.7} \sim 10^{7.7}$ )				
中 ( $10^{1.5} \sim 10^{3.0}$ )	中 ( $10^{3.3} \sim 10^{5.6}$ )	遠位回腸 (10ヵ月)		脳	
低 ( $\leq 10^{1.5}$ )	低 ( $\leq 10^{3.2}$ )	遠位回腸	遠位回腸	脳、脊髄、 背根神経節	脳、脊髄、背根神経節、三叉神経節、遠位回腸、骨髄 (38ヵ月)
検出されず ? $(<10^0)$		組織一覧については表1、表5、付属文書参照			咽頭後LN、腸間膜LN、膝窩LN、試験対象とした他の組織については表2及び参考文献参照

<sup>1</sup> 詳細については表1、表5、付属文書参照。

<sup>2</sup> ウシ BSE 症例の感染性範囲はヒツジスクレイピー症例に比べ非対称的であったため、ここで使用した分類は暫定的で任意なものある。この分類は、表1及び付属文書のグループ又は分類とは一致しない。

<sup>3</sup> 太字で示した表の値はウシ生物学的検定に基づく。

### III. 反芻動物頭部の安全性

注一意見書及び報告書で使用した頭部及びその解剖学的部分に関する以前の定義に注意する必要がある。本報告書では、「頭部」と「頭部全体」という用語は同一のものとし、舌を含む頭全体を含めるものとする。「頭蓋」という用語は、ウシの場合、頬肉（咀嚼筋）及び舌を除く頭部を意味する。小型反芻動物の場合、「頭蓋」という用語は皮膚と舌を除いた頭部を意味する。

#### III.1. 感染性と潜伏期間との関係

##### III.1.1 ウシ

BSE に感染したウシの頭部に関しては、自然感染症例と実験的症例の両方において臨床的段階にある中枢神経系(CNS)から一貫して感染性が検出される。実験的に感染させたウシでは、臨床的徴候が発症する前に CNS の感染性が検出される。しかし、病原性試験では CNS（又は他の組織）で最も早期に検出される感染性とウシに BSE 病原体を実験的に経口感染させた後の潜伏期間との関係を解釈できるデータは得られなかった。自然発生 BSE では、脳部位の感染性が認められる年齢は不明であり、BSE 症例でいつ CNS 感染性が認められるようになるか予測することはできない。経口曝露によるウシ BSE の実験的試験では、潜伏期間の下限は曝露後 35 ヶ月であったが、（従来のマウス生物学的検定により）CNS の感染性の証拠は曝露後 32 ヶ月で見られ、曝露後 26 ヶ月の時点では見られなかった（Wells 他 1998 年）。ただし、（この試験では逐次殺処分プロトコールを使用したため）試験対象としたすべての個体に関する潜伏期間の範囲を求めることはできないことから、臨床的発症に関する所見と組織感染性に関する所見を直接比較することはできない。BSE に経口感染させたウシの用量反応データから暫定的に推定した感染性は、病原性試験において疾患を誘発するために接種材料を投与したときの用量反応データとほぼ同等であったことから（G. A. H. Wells、未発表データ）、平均潜伏期間はほぼ 45 ヶ月あると思われる（範囲 33～55 ヶ月）。組織の感染性を BSE の潜伏期間と関係付ける直接的な実験データがないことから、組織感染性の初期検出性を自然発生 BSE の潜伏期間との関係から計算するために適用できる式はない。しかし、スクレイピーに関する一定の実験的マウスモデルでは、末梢経路で曝露した場合、CNS の感染性の初期検出と潜伏期間との間に一定の関係が見られる。使用されたモデルの範囲では、感染性は潜伏期間の約 54%において検出可能であった（Kimberlin 及び Walker 1988 年、Kimberlin 及び Walker 1989 年）。このような一定の関係がウシの BSE にも適用できるかは不明であるが、自然発生ヒツジスクレイピーで得られたデータでは感染性が検出される潜伏期間は約 50%であり、上記の値と同等のものであることが示唆されている（2000年4月13日・14日に採択された小型反芻動物の SRM に関する意見書）。従って、TSE 自然発症例から得られた知見全体及び入手できるデータに基づくと、自然発症 BSE は臨床的発症に先立ってまず CNS で感染性が検出可能になると思われる。従来のマウス生物学的検定で感染性が検出できるようになるのは臨床的徴候が生じるわずか3ヶ月前かもしれないが、野外症例の平均推定潜伏期間は60ヶ月であることから、少なくとも理論的には曝露30ヶ月後には感染性が検出可能になると思われる。BSE 感染性の測定はマウス及びウシを使用して行われており、ウシ・マウス間には約 500 倍( $10^{2.7}$ )の種障壁があることが示されている（G.A.H. Wells、未発表データ）。ウシ・ヒト間種間障壁は不明であることから（EC 1999 年）、検出可能なウシ CNS 感染性の発生が推定されても、そこからヒトの感染性リスクを計算することはできない。

以前に示されたように、実験的に誘発した BSE において三叉神経節（解剖学的に頭蓋底に位置する）の感染性が検出されるのは臨床的段階に入ってからであり、おそらく CNS 中の病原体が複製した結果であると思われる。

### III.1.2. ヒツジ

新しい情報はまだほとんどないが、ヒツジ BSE（感染性脳組織 5g という比較的少量の病原体に曝露して誘発）に関する VLA の実験的試験から、曝露後、潜伏期間の 17%（この試験では 4 ヶ月）という早期に頭部リンパ節（咽頭後リンパ節）の侵襲が生じることがあり、CNS の侵襲は潜伏期間の 40～66%を経過した時点（この試験では 10～16 ヶ月）から生じると思われる。ヒツジ（おそらく感受性の異なる種々の PrP 遺伝子型を有するヒツジが含まれると思われる）の BSE 流行において野外で生じる曝露範囲は明らかにこれよりもはるかに低いことから、それに比例して潜伏期間が大幅に延長し、CNS の侵襲が遅れると思われる。しかし、広範囲のリンパ系部位への病原体の播種はどの曝露量でも比較的一貫してスクレイピー/BSE 潜伏期間の早期に生じる事象であると考えなければならない。ただし、この事象はヒツジの遺伝子型に影響される可能性がある。

### III.2. 齢に関係する因子

ウシ、ヒツジ及びヤギの頭蓋、中枢神経系、眼及び扁桃がどの齢から危険になるかは、動物種、感染性と潜伏期間の関係、屠殺プロトコールに関連する因子、原産国及び原産地域の地理的リスクに関する基準を考慮に入れてケースバイケースで判断する必要がある。

齢に特異的な BSE 発生率に関しては、ウシ頭部組織のリスク情報の変更につながると思われる新しいデータは得られていない。30 ヶ月齢未満のウシにおける臨床的疾患の発生率は約 0.05%であることがこれまでに明らかにされている。実験データからも、BSE 感染源への経口曝露により約 30 ヶ月を最小値とする潜伏期間範囲を得るには高力価脳部位を 100g 単位で使用する必要があることが示唆されている（G、A、H、Wells 及び S.A.C. Hawkins の非発表データ）。ウシの組織感染性と齢との関係については、頭部関連の SRM に関する以前の推奨事項に影響を及ぼすと思われる他のデータは得られていない。

ヒツジ又はヤギの BSE 自然発生症例の証拠はなく、実験的に誘発したヒツジ BSE の病原性に関する情報は暫定的なものであることから、このような情報から齢に関連する因子及び頭部の相対的感染性に関する明確な推定は行えない。飼料を通して、又はヒツジ BSE 流行により BSE 病原体に対する自然曝露が生じた場合には、平均潜伏期間は自然発生スクレイピーの潜伏期間に近くなる可能性のほうがはるかに高く、現在いくらかのデータが得られている BSE 感染源への実験的経口曝露（Foster 他 1993 年、上記の Bellworthy の私信データ）で生じた BSE の潜伏期間よりも長くなると思われる。ただし、用量と宿主遺伝子との相関関係が曝露の有効性に影響することから、これまでのところ、ウシ BSE で行われてきたような評価は行えない。このように不確定な部分があり、また BSE 感染ヒツジでは潜伏期間早期でも頭部リンパ組織侵襲の可能性があることから、BSE が確認された小型反芻動物の頭部 SRM に関する齢下限を推奨するには基礎となる情報が欠けている。ヒツジ BSE の地理的リスクとの関係で齢下限という問題も考慮に入れる必要があるのは明かであり、特に頭部由来の MRM やくず肉（舌を想定）などの一定の未加工肉製品に関しては、以前に示唆されたように（作業部会の意見書及び報告書—小型反芻動物の特定危険部位、2000 年 4 月 13 日・14 日採択の意見書）（EC 2000 年）、リスクの分類によっては齢下限を適用できると思われる。



### III.3. 屠殺プロトコールに関する因子

この問題は、2002年1月10日・11日にSSCが採択したスタンニング法とTSEリスクに関する科学的意見書及び報告書（EC 2002年）で詳しく検討されている。

ウシ頭蓋の定義（頭部全体から頬肉と舌を除いたもの）と、この定義に関連しウシの舌をSRMに分類しないという判断は（表2参照）、特定の屠殺法に関しては引き続き適切と思われる。現在の規制では、頭蓋からの舌の分離は、舌が汚染されていないことを条件に（また、食肉処理場の施設内で他の動物の頭部との接触が生じる前に分離できることを条件に）許可されている。この規定は引き続き妥当であり実際的であるが、大後頭孔からの漏れや、貫通スタンニング法を使用した場合にはこの処理によって生じた孔からの漏れにより舌とCNS部位との交差汚染が生じるリスクがある。

更に、衛生関連規制では、頭部の肉は専用精肉場で除去しなければならない。多数の頭部を食肉処理場から精肉場に輸送するときに頭部が相互に接触することが多いため、肉表面とCNS部位との交差汚染リスクが高くなる。貫通スタンニング法を使用した場合にはこのリスクが更に高くなるが（報告書に示したリスクと同じレベル）、貫通スタンニングを使用しない場合でも大後頭孔からCNS部位が漏れる可能性があるため、リスクはゼロではない。なお、目に見える神経及びリンパ組織すべてを消費者に販売する前に除去しなければならないが、ウシの自然発生BSEでも実験的BSEでもこれらの組織（リンパ節及び末梢神経）からはこれまでどこも感染性は検出されていない。

このように、現在の状況では、ウシの舌（頭部全体）をSRMに含めるのほうが賢明であろう。非貫通スタンニング法を使用するのであれば、齢及び各国のBSE流行状況によってはこの条件を除外できると思われる。すなわち、流行鎮静の証拠が得られ、必要な措置のすべてが一貫して講じられている場合には（下記参照）、疾患発生率は低く（従って感染率が低く）、齢が若いほど更に発生率は低くなるため、舌をSRMに含めるという条件を免除できると思われる。

通常肉処理場の手順では、腸組織（実験的に誘発したBSEの潜伏期間中に感染性が検出されている他の唯一の組織）と頭部との接触は生じない。

小型反芻動物の場合も頭蓋（皮膚及び舌を除いた頭部）のSRM指定において一貫して舌がSRMリストから除外されるが、屠殺場の作業上、小型反芻動物の頭部全体を齢にかかわらずSRMに含める必要があると思われる。特に、BSEが確定しているかBSEが発生している可能性があると思われるヒツジ集団については、この措置が必要であろう。

ヒツジでは頭部の皮膚が除去されるため、貫通スタンニングによる孔又は大後頭孔から漏れたCNSと舌との交差感染が生じる確率はウシよりも高い。更に、CNSに感染性がある場合には、頭部のすべてのリンパ節及び扁桃が感染性を有する可能性が高く、末梢神経にも感染性があると思われる。

貫通スタンニングを行わない場合でも、汚染リスクはやや低減する程度である。

### III.4. 結論

BSEに感染したかBSEを誘発させたウシの組織感染性試験からは、すでに指定されている組織以外の頭部組織をSRMとみなす必要性を示唆する新しい証拠は得られていない。一方、ウシを使用した感染性生物学的検定の結果は、BSEの臨床的段階でも、少なくともマウス生物学的検定では頭部リンパ節を含む局所リンパ節の感染性は検出されないという見解を裏付けている。下垂体、CSF、前頸神経節、顔面神経、舌、唾液腺及び頭部リンパ節に関する完了済みのマウス生物学的検定からはこれらの組織の感染性は明らかにされていない。更に、三叉神経系の生物学的検定に基づくと、臨床的段階においてのみ、おそらくCNS侵襲に続発すると思われる低い感染力価がこの組織に存在すると思われる。

経口曝露後のBSE潜伏期間にウシから採取した一定の組織に関するウシ生物学的検定の結果を待たなければ結論は下せないが、今までのところマウス生物学的検定で感染性が検出された組織でのみ感染性が確認されている。このように、ウシの骨格筋、舌又は関連の神経を齢にかかわらずSRMとみなす必要性を示唆する新たな感染性データは得られていない。

ウシの舌又は頬肉をSRMから除外するという判断は、屠殺時におけるCNSによる汚染を避けられるのであれば引き続き妥当である。

BSEリスクが存在する場合のウシ頭部SRMリストは引き続き適切である。

ヒツジについては実験的BSEの潜伏期間早期において頭部リンパ組織に侵襲が認められており、ヒツジのBSEは感染性組織分布の点で自然発生スクレイピーと同等の病原性を示すという見解と一致する。体性末梢神経幹の感染性はスクレイピーでは「低」に分類されるが、臨床的段階になると屠殺体に広く分布する可能性がある。これが推定されるようにCNSからの「遠心性」の広がりによるものであり、実験的ヒツジBSEの潜伏期間のおよそ40～50%を通してCNSの感染性を検出できるのであれば、この段階の体性末梢神経線維に感染性が存在すると言えよう。これらの所見が得られたことから、任意の集団においてBSEが確認されるか可能性があると思われる場合には、齢の下限推奨値を提言し、その齢未満のヒツジの頭部組織のいずれかをSRMから除外することは困難となる。また、潜伏期間及び組織分布に対してヒツジの遺伝子型が影響を及ぼす可能性も、このような推奨を困難にしている。更に、以前に報告したように、小型反芻動物の屠殺実施法から考えても、齢にかかわらず頭部全体をSRMとして廃棄する必要があると思われる。

また、小型反芻動物では貫通スタンニング法の使用の有無にかかわらずBSE潜伏期間早期において感染性を示す可能性がある組織と舌との交差感染が生じるリスクが高いと思われる。

従って、ヒツジでBSEが発生したと考えられる場合には、屠殺実施法に関係なく、すべての齢のヒツジの舌を含む頭部全体をSRMリストに含める必要がある。この条件に関する例外を設けるには、ヒツジBSE流行の発生について更にリスク評価を行い、地域別に(ヒツジ)BSEリスク評価を適用することが必要になる。

#### IV. 謝辞

SSC は、本報告書の基礎となった詳細な報告書 2 件について報告者として活動された G. Wells 博士に感謝の意を評する。

#### V. 参考文献

付属文書 自然発生スクレイピーの臨床的段階にある最大9頭のサフォーク種ヒツジ(34~57ヵ月齢)及び最大3頭のヤギ(38~49ヵ月齢)から採取した組織の感染性力価(マウス生物学的検定)と、BSE確定症例1例以上から採取した感染性力価との比較(Kimberlin 1994年から修正せずに再録)

組織	力価(平均値±SEM、括弧内はサンプル数) <sup>a</sup>			力価 <sup>a</sup>
	スクレイピー(ヒツジ)	スクレイピー(ヤギ)	BSE(ウシ)	
分類 I				
脳	5.6 ± 0.2 (51)	6.5 ± 0.2 (18)	5.3	
脊髄	5.4 ± 0.3 (9)	6.1 ± 0.2 (6)	+ve	
分類 II				
回腸	4.7 ± 0.1 (9)	4.6 ± 0.3 (3)	<2.0	
リンパ節	4.2 ± 0.1 (45)	4.8 ± 0.1 (3)	<2.0	
近位結腸	4.5 ± 0.2 (9)	4.7 ± 0.2 (3)	<2.0	
脾臓	4.5 ± 0.3 (9)	4.5 ± 0.1 (3)	<2.0	
扁桃	4.2 ± 0.4 (9)	5.1 ± 0.1 (3)	<2.0	
分類 III				
坐骨神経	3.1 ± 0.3 (9)	3.6 ± 0.3 (3)	<2.0	
遠位結腸	<2.7 ± 0.2 (9)	3.3 ± 0.5 (3)	<2.0	
胸腺	2.2 ± 0.2 (9)	<2.3 ± 0.2 (3)	実施せず	
骨髄	<2.0 ± 0.1 (9)	<2.0 (3)	<2.0	
肝臓	<2.0 ± 0.1 (9)	--	<2.0	
肺	<2.0 (9)	<2.1 ± 0.1 (2)	<2.0	
膵臓	<2.1 ± 0.1 (9)	--	<2.0	
分類 IV				
血餅	<1.0 (9)	<1.0 (3)	<1.0	
心筋	<2.0 (9)	--	<2.0	
腎臓	<2.0 (9)	<2.0 (3)	<2.0	
乳腺	<2.0 (7)	<2.0 (3)	<2.0	
乳*	--	<1.0 (3)	実施せず*	
血清	--	<1.0 (3)	<1.0	
骨格筋	<2.0 (9)	<2.0 (1)	<2.0	
精巢	<2.0 (1)	--	<2.0	

上記データの典拠-ヒツジスクレイピーについては Hadlow 他 (1982年)、ヤギスクレイピーについては Hadlow 他 (1980年)、BSEについては Fraser 他 (1992年)、Fraser 及び Foster (1994年)、Kimberlin (1994年)。組織分類は CPMP ガイドライン (EC、1991年) に従う。表は Kimberlin (1994年) によるもので、特定危険部位一覧 (1998年1月23日再編集) を含む 1997年12月9日付けの SSC 意見書の表3及び1994年 SEAC 報告書 (表5.2修正) に再録した。唯一の陽性ウシ組織の力価値(脳)は Fraser 他 (1992年) による。陰性であった他のウシ組織については、使用した接種材料の量を考慮に入れた最小検出可能力価の標準計算法に従う生物学的検定の感度限界を示す。表に示した「<1」及び「<2」は、報告書原典に示された値である。「<1」という値は血餅及び血清を希釈せずに接種したことを意味すると思われるが、この点は BSE 臨床的症例から得た組織の生物学的検定に関する原典 (Fraser 及び Foster 1994年、Kimberlin 1994年) では言及されていない。

<sup>a</sup>力価は、組織 1g 又は 1mL 当りのマウス i/c LD<sub>50</sub> の log<sub>10</sub> 値の算術平均として現す (+ve>2.0)

+ve= 感染陽性であるが、力価測定は行わなかった。

注一 分類 II 及び分類 III のウシ組織及び分類 IV の全組織については感染性は検出されなかった。表に示した値は、マウス生物学的検定の検出限界に基づく最大値である(接種材料 30µL の腹腔内投与に関する計算値)。

\* BSE に感染したウシから採取した乳に関する生物学的検定は陰性として示したが、このデータは Kimberlin (1994年) の報告からは得られなかった。後に、マウスマイ生物学的検定で陰性の結果が得られ、Kimberlin (1996年) の報告書で発表された。報告書の表2参照。