

日本における牛海綿状脳症（BSE）対策について

中間とりまとめ

平成 16 年 9 月

食品安全委員会

目次

1 はじめに

2 背景

2-1 BSE

- 2-1-1 BSE 発生頭数
- 2-1-2 BSE の潜伏期間
- 2-1-3 牛生体内でのプリオン分布と感染性
- 2-1-4 BSE の発症メカニズム

2-2 vCJD

- 2-2-1 vCJD 患者発生数
- 2-2-2 vCJD の潜伏期間と発症最少量
- 2-2-3 牛と人の種間バリア
- 2-2-4 vCJD の感染に対する遺伝的要因

3 リスク評価

3-1 リスク評価の基本的な考え方

3-2 英国におけるリスク評価の事例（感染者の推計又は vCJD 患者の発生予測）

3-3 我が国のリスク評価

3-3-1 過去のリスクによる vCJD 発生数の推定

- 3-3-1-1 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
- 3-3-1-2 英国の vCJD 患者推定からの単純比例計算による日本における vCJD リスクの推定

3-3-2 管理措置によるリスクの低減

3-3-2-1 BSE 発生対策

- ・飼料の管理及び規制
- ・トレーサビリティ制度の導入
- ・リスク牛の検査

3-3-2-2 BSE 検査によるリスク低減と検査の限界・検査の意義

- ・迅速検査による BSE プリオンの検出限界
- ・迅速検査により検出可能な月齢
- ・検査の展望

3-3-2-3 SRM 除去によるリスク低減

- ・SRM 除去
- ・解体時における汚染

3-3-3 現在のリスク

3-3-4 管理措置オプションによるリスク増減

4 結論

5 おわりに

(略語集)

(参考文献)

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病原体（BSEプリオン）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ヶ月あまり経過した10月18日には、欧州各国より厳しいと畜される牛についての全頭検査及び特定危険部位（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）の第56回年次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発症牛のほとんどが発見されてきた。90年代終わりになって導入された迅速検査法を用いて、2001年からEUにおけると畜場でのBSE検査が開始されたこと等で、新たにBSE感染牛が見いだされる国の数が増加し、OIEの報告によれば、現在までに欧州各国を中心に23カ国（米国の1例はカナダに集計され、米国は23カ国に含まれていない。）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プリオンに感染した牛（以下「BSE感染牛」という。）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約3年が経過した。食用に供される牛の全頭検査の結果、9頭のBSE感染牛が、また、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により、1頭のBSE感染牛が摘発された。これらの検査によって我が国のBSEの汚染状況が短期間でおおよそ把握されたといえよう。しかし、BSEについては牛での発症メカニズムについての限られた実験成績が得られたものの、人でのBSE感染から発症にいたるメカニズムは未解明である。このように、現在までに得られた科学的知見は限られたものではあるが、それらの知見にもとづいて牛から人へのBSEプリオン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。

BSEに関するリスクには、①牛から牛、②牛から人、③人から人へのBSEプリオンの伝播経路に係るリスクがある。本調査会では、これらの3つの観点があることを認識した上で、通常の食習慣のもとでの②牛から人へのBSEプリオン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ことがきっかけとなって、同年10月18日からと畜場における全頭検査が開始された。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（厚生労働省集計；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頭が検査され、そのうち1頭がBSE感染牛と診断されている（農林水産省集計；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、牛の種類では、若齢2例が乳用種（ホルスタイン種）のオス（去勢）で、それ以外の9例は乳用種（ホルスタイン種）のメスである。

これらのうち、8例目（23ヶ月齢）のBSE感染牛は、免疫組織化学検査及び病理組織学検査で陰性、ウエスタンブロット法（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、異常プリオンたん白質の泳動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、「非定型的なBSE」と診断されている。

また、9例目（21ヶ月齢）のBSE感染牛は、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法による検査では、7例目までのBSE感染牛と同じ特徴を示した。

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く、500分の1から1,000分の1と推定されている¹⁾。これら2例については、BSEプリオンの性状解析のために牛型トランスジェニックマウスへ接種し、BSEプリオンを増幅する実験が現在行われており、その結果からこれら2例の感染性についても明らかになるものと考えられる。

なお、世界各国のBSE発生頭数については、OIEのサイト

(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

BSEの潜伏期間は、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にもとづけば、平均5年(60ヶ月)、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BSEプリオンの暴露量によって潜伏期間が異なると考えられている。英国では最も若い発症例として20ヶ月齢の牛、最も老齢の発症例として19歳の牛が報告されている²⁾。

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の典型的症状を示した発症牛は見いだされていない(表4)。

2-1-3 牛生体内でのプリオン分布と感染性

BSEプリオンは、感染個体の体内で数年にわたる長い期間の経過で増幅する。ある牛での感染性は、その牛がBSEプリオンに感染してからの年数、およびその感染線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。誕生後まもなく感染したのではないかとこの従来からの推定に従うにしても、感染年数もおおよそのことしか分からない。ただし、若い牛での異常プリオンたん白質の蓄積量は潜伏期間の終わりに達する牛よりはるかに少ないと推定されている³⁾。

BSE感染牛の生体内のBSE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⁴⁾。本実験では、BSE発症履歴のない農場から集められた4ヶ月齢の子牛40頭について、30頭にはBSE発症牛75頭から採取した脳組織を100gずつ経口投与し、残りの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され、それ以降は投与後40ヶ月に至るまで適宜殺処分された。採取された組織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)で調べられた。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 $20 \mu\text{l}$)及び腹腔(接種量 $100 \mu\text{l}$)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。

その結果は、投与後32ヵ月から40ヵ月経過した牛の脳(牛脳内接種50%感染価： $\leq 10^{3.2} \sim 10^{5.6}$ C.i.c.ID₅₀/g : ID₅₀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 $\leq 10^{3.2}$ C.i.c.ID₅₀/g)、同じく投与後6ヵ月から18ヵ月経過した回腸遠位部($\leq 10^{3.3} \sim 10^{5.6}$ C.i.c.ID₅₀/g)から感染性が確認されているが、投与後22ヵ月あるいは26ヵ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ヵ月の牛1例のみで、マウスバ

イオアッセイにより極めて低い感染性が検出されている⁵⁾。また、投与後10ヶ月の牛の扁桃で牛バイオアッセイにより感染性が認められた⁶⁾。臨床症状は投与35ヶ月後に認められた。しかし、本試験に用いられた牛の頭数は少なく、1頭ないし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⁹⁾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^{7,8)}、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多い⁹⁾。

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.ID₅₀) と推定されており、その99%以上をSRMが占めるとされている⁹⁾ (表6)。ただし、これは羊のプリオン病であるスクレイピ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始められている。これらの実験結果により、あるいは、さらに高感度のBSEプリオン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プリオンの最少量 (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

牛での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、スクレイピープリオンの経口投与後、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スクレイピープリオンの蓄積が認められ、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¹⁰⁾。しかしながら、スクレイピープリオン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。

BSEプリオン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は、BSEに感染後、BSEプリオンの動物体内での時間的、空間的な伝播様式について病理学的研究が行われている¹¹⁾。