

L型非定型牛海綿状脳症（BSE）の
発生機序に関する
数理モデルを用いた検証

2022年3月

岩手大学大学院

獣医学研究科

大快 峻輝

目次

緒言	3
第一章 数理モデルの検討	10
1.1. 序論	11
1.2. 材料及び方法	12
1.3. 結果	15
1.4. 考察	17
第二章 牛群の年齢依存的な生存率の推定	18
2.1. 序論	19
2.2. 材料及び方法	21
2.3. 結果	24
2.4. 考察	25
第三章 C-BSE 及び L-BSE の潜伏期間の推定	26
3.1. 序論	27
3.2. 材料及び方法	28
3.3. 結果	32
3.4. 考察	33
第四章 出生コホートごとの感染子牛の数の推定	35
4.1. 序論	36
4.2. 材料及び方法	38
4.3. 結果	39
4.4. 考察	40
結論	43
謝辞	45

引用文献.....	46
図表.....	53

緒言

牛海綿状脳症 (Bovine Spongiform Encephalopathy ; BSE) は、牛に致死性の神経変性疾患を引き起こす感染症である。BSE に感染した牛では、異常プリオンタンパク質 (PrP^{Sc}) と呼ばれる病原体が中枢神経系 (Central Nervous System ; CNS) に蓄積することによって神経細胞が壊死・空胞変性を起こし、脳組織がスポンジ状になる [Prusiner, 1991]。その結果、感染牛は、異常行動、運動失調等の中枢神経症状を呈し、死に至ると考えられている。PrP^{Sc} は、感染牛体内で CNS に生理的に存在する正常プリオンタンパク質 (PrP^C) を PrP^{Sc} に変換することにより増幅を繰り返し蓄積される。こうした機序により PrP^{Sc} に暴露された牛は、4.75 年から 5.5 年にわたる長期の潜伏期間を経て症状を発現する [Ferguson et al., 1997; Arnold and Wilesmith, 2004]。

BSE は 1986 年に英国で最初に報告され、その後、欧州諸国に拡大した [World Organisation for Animal Health, 2016]。これを受け各国は、感染防止対策を講じるとともにその効果を検証するための BSE 検査であるサーベイランスを開始した。当初のサーベイランスは、BSE 様の臨床症状を示す牛に対するパッシブサーベイランスであったが、2000 年代以降は、健康な状態でと畜される牛 (健康と畜牛) や農場で死亡した牛 (死亡牛) 等のリスク牛を対象としたアクティブサーベイランスも開始された [Department of Agriculture, 2021; European Commission, 2021]。これにより北米、ブラジル、イスラエル及び日本でも、感染牛が摘発された [World Organisation for Animal Health, 2016]。

また、BSE はヒトにも感染し、同じく致死性の神経変性疾患である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (variant Creutzfeldt-Jacob disease ; vCJD) と呼ばれる疾病を引き起こすことでも知られている [Ironsides, 2010]。vCJD は 1996 年に英国で初めて報告された [Ironsides, 2010]。通常のクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) が高齢者で発生するのに対し、vCJD は主に若年者で発生するという特徴を持っており [Centers for Disease

Control and Prevention, 2021], 1996 年当時, 世界保健機関 (World Health Organization ; WHO) などで BSE との関連が指摘された [食品安全委員会, 2016]。その後の研究によって食品を介した BSE の PrP^{Sc} への暴露が, vCJD の原因であったことが示された [Ironsides, 2010]。このため BSE は, 人獣共通感染症として認識され, 当時の発生国では牛肉消費の激減などといった甚大な影響をもたらした [高橋 直浩, 2014]。

日本では 2001 年に初めて BSE 症例が確認され [食品安全委員会, 2016; 厚生労働省, 2021a], 他の発生国と同様, BSE の発生は深刻な消費者不安を引き起こし, 牛肉の消費は激減した [高橋 直浩, 2014]。これを受けて国は牛海綿状脳症対策特別措置法を定め, と畜場でと畜される全ての牛を対象とした BSE のスクリーニング検査 (いわゆる全頭検査) が開始されることとなった [食品安全委員会, 2016; 厚生労働省, 2021a]。さらに, 2003 年に米国で BSE の発生が確認されると, 日本は米国からの牛肉の輸入を禁止したことから [食品安全委員会, 2019], 日米間の貿易問題にも発展した。これらの措置については, その後, 食品安全委員会のリスク評価を踏まえて規制対象となる牛の月齢が段階的に引き上げられたが, 全頭検査及び米国産牛肉の輸入禁止に係る完全な月齢規制の撤廃 (それぞれ 2017 年及び 2019 年) までにはいずれも 15 年以上の議論を要した [食品安全委員会, 2016, 2019]。このように BSE の発生は, 社会的混乱を引き起こしただけではなく, 食品安全基本法の制定によるリスクアナリシスの概念の導入といった我が国の食品安全行政体制を見直す契機ともなった。

BSE が牛の間で拡大したのは, 感染牛由来の PrP^{Sc} を含む肉骨粉の牛への給与が原因であったことが過去の疫学研究によって示されている [Ducrot et al., 2008]。このため英国及び欧州連合 (European Union ; EU) では, それぞれ 1988 年及び 1994 年から牛由来の肉骨粉の製造が禁止され, その後, 他の発生国でも同様の対策が実施された (部分飼料規制)。さらに, 飼料工場での, 牛以外の家畜向け飼料に使用される牛由来肉骨粉の牛用飼料への混入が問題となったため, 英国及び EU でそれぞれ 1996 年及

び 2001 年から、全ての動物に由来する肉骨粉の家畜用飼料としての製造が禁止された（完全飼料規制） [Department of Agriculture, 2021; European Commission, 2021]。日本でも 2001 年から同様の完全飼料規制が導入された [食品安全委員会, 2016; 厚生労働省, 2021a]。各国がこれらの飼料規制を講じた結果、BSE 感染牛の摘発頭数は世界中で著しく減少した [World Organisation for Animal Health, 2016]。近年では、飼料規制が功を奏しサーベイランスによって BSE 感染牛がほとんど確認されないまでに減少したことを踏まえて、欧州食品安全機関（European Food Safety Authority ; EFSA）などのリスク評価機関でサーベイランスや飼料規制といった措置の緩和が議論されている。

一方、2004 年にかつて欧州諸国を中心に感染拡大した従来型の BSE とは異なる特徴を持った新たなタイプの BSE が報告された [European Food Safety Authority, 2014]。新たなタイプの BSE は非定型 BSE と呼ばれ、定型 BSE（C-BSE）と呼ばれる従来型の BSE と区別される。非定型 BSE は、さらにウェスタンブロット法で確認される PrP^{Sc} の分子量や糖鎖付加のパターンといった分子生物学的な特徴の違いから、H 型（H-BSE）と L 型（L-BSE）とに分類される [Casalone et al., 2004; Buschmann et al., 2006; Biacabe et al., 2007]。定型 BSE、H-BSE 及び L-BSE には、それぞれ特有の PrP^{Sc} が存在する。PrP^{Sc} をウェスタンブロット法によって分析すると PrP^{Sc} に糖鎖が 2 つ若しくは 1 つ付加したバンド及び糖鎖が付加していないバンド（無糖鎖バンド）の計 3 つのバンドが観察される。C-BSE の無糖鎖バンドの分子量は 18 kDa 程度である一方、H-BSE 及び L-BSE の無糖鎖バンドの分子量は、それぞれ 20 kDa 及び 17 kDa 程度で検出されるため、ウェスタンブロットの電気泳動で観察されるバンドの位置が C-BSE と異なることにより識別できる [Dudas and Czub, 2017]。

2020 年 12 月末までに世界で確認された非定型 BSE は、H-BSE 75 頭、L-BSE 75 頭となっており、2003 年から 2014 年までに確認された L-BSE の症例数及び EU 加盟国における成牛の飼養頭数を踏まえると H-BSE 及び L-BSE の有病率は成牛 100 万頭当

たりそれぞれ 0.07 頭及び 0.09 頭とされている [European Commission, 2016]。日本では、現在までに 2 頭の L-BSE 症例が確認されており、H-BSE 症例は確認されていない [食品安全委員会, 2021]。L-BSE については、これまでヒトに感染した事例は知られていないもののヒト型のアミノ酸配列を持った PrP^C を発現する遺伝子改変マウスやサルといった、ヒトのモデル動物に PrP^{Sc} を投与する実験で感染が成立することが示されており、人獣共通感染症である可能性が示唆されている [Béringue et al., 2008; Kong et al., 2008; Mestre-francés et al., 2012; Comoy et al., 2015; Jaumain et al., 2016]。一方、H-BSE については、これらのヒトのモデル動物を用いた実験でもヒトへの感染性を示唆する結果は得られていない [Béringue et al., 2008; Torres et al., 2014] (表 1)。

これまでに確認された感染牛の特徴から非定型 BSE は高齢の牛を中心に摘発され、その頻度は極めて低いことが知られている [European Food Safety Authority, 2014]。こうした特徴から非定型 BSE は、C-BSE のような汚染飼料を介した感染の過程を経ずに、牛体内でタンパク質の折り畳み機能が不調となることで PrP^C が PrP^{Sc} へと変換され増幅・蓄積することで自然発生的に発生するのではないかと推測されている [European Food Safety Authority, 2014; European Commission, 2016; Dudas and Czub, 2017]。一方、H-BSE については検討されていないものの、L-BSE については、感染牛の脳組織を健康な牛に投与する実験によって経口的に牛から牛に感染し得ることも示されている [Okada et al., 2017]。しかしながら、これまでに確認された非定型 BSE 症例が、自然発生的に発生したものなのか、感染により生じたものなのか、あるいはその両方を含むのかについては、これまで検証がなされていない。

非定型 BSE が自然発生的に発生するとすれば、効果的な飼料規制を徹底して実施したとしても非定型 BSE を完全に撲滅することは不可能となる。また、自然発生的に非定型 BSE が持続的に発生する場合、非定型 BSE が牛から牛へ飼料を介して感染し得ることも踏まえると、過度な飼料規制の緩和は、牛群内での非定型 BSE の拡大に繋

がる可能性がある。すなわち、今後の飼料規制等のリスク管理措置のあり方を検討するためには非定型 BSE が自然発生する可能性について明らかにする必要があることから、本研究ではこの仮説について疫学的な検証を行った。なお、非定型 BSE のうち H-BSE については、解析の実施に必要な条件を満たすデータが十分に得られなかったことから、本研究では L-BSE のみを解析対象とすることとした。

検証に当たってはまず、「L-BSE は PrP^{Sc} の経口摂取のみによって発生する」という帰無仮説を設定した。この帰無仮説の下では、感染牛の出生年はその牛の感染時期を示し、飼料規制は出生年ごとの感染牛の頭数を効果的に減少させると仮定できる。経口伝播する C-BSE の感染は 1 歳齢以下に特異的に起こるとされており [Arnold and Wilesmith, 2004], この理由は、この時期の子牛の腸管に PrP^{Sc} の取り込み口となるパイエル板と呼ばれるリンパ組織が多く存在するためと考えられている [Arnold and Wilesmith, 2004; St. Rose et al., 2006]。PrP^{Sc} を病原体とする病気の総称である伝達性海綿状脳症 (Transmissible Spongiform Encephalopathy ; TSE) については、その病原体の体内への取り込みにパイエル板が関与していることが示唆されており [St. Rose et al., 2006], C-BSE と同様に L-BSE の PrP^{Sc} についても、パイエル板から取り込まれると考えられることから、経口伝播する場合の感染時期は 1 歳齢以下に限定されると考えることができる。L-BSE の感染時期が 1 歳齢以下に限定されるとすれば、感染牛の出生年はその牛が感染した年を意味することになる。このため、有効な飼料規制が実施された場合、出生コホート (同じ年に生まれた個体集団) ごとの L-BSE の感染牛の頭数は、飼料規制が実施された年から明瞭な減少を示すと考えられる。この研究では、前出の帰無仮説が真であるという仮定の下で出生コホートごとの L-BSE 感染牛の頭数を欧州 9 か国のサーベイランスデータと数理モデルを用いて推定し、飼料規制により感染頭数が減少したかを検証した。

前述の仮説を検証するに当たって本研究では感染症数理モデルを応用した。感染症

数理モデルとは、ある集団における感染症の拡がりを数式を利用して記述したものであり [Suzuki and Nishiura, 2020], 近年では新型コロナウイルス感染症の流行状況の解析に応用され社会的に注目を集めた [厚生労働省, 2021b]。過去の BSE 研究でも感受性や潜伏期間の推定 [Ferguson et al., 1997; Arnold and Wilesmith, 2004; St. Rose et al., 2006], 検査年齢の変更の影響評価 [Tsutsui and Kasuga, 2006] や、感染頭数の推定 [Sugiura, Kikuchi and Onodera, 2009; Yamamoto et al., 2011] などに数理モデルが適用された例がある。一般に数理モデルの適用は、①検証すべき命題の設定、②データの収集、③適切なモデルの検討、④観測データを用いたモデルの調整、⑤観測データを用いたモデルの妥当性確認、⑥モデルを用いた推定、⑦結果の報告・対策への反映といった一連の流れに沿って行われる [Vanni et al., 2011]。感染症の数理モデルとしては、感染などの事象の発生を一意の確率として検討する「決定論的モデル」とこれらの確率の変動幅を考慮した「確率論的モデル」があり、また、生物集団を扱う単位の違いにより、感染などの事象を集団内の生起割合として考える「集団モデル」と、これらの事象を個体ごとに検討する「個体モデル」があるなど様々な手法が想定される。このため、これらの選択肢のなかから検証すべき命題にあわせて適切なモデルを検討する必要がある。仮に帰無仮説が真であれば、出生コホートごとの L-BSE の感染牛の頭数は、C-BSE と同様に飼料規制の実施によって明らかな減少を示すと考えられる。L-BSE に対する飼料規制の効果が限定的であった場合、L-BSE が経口感染によらずに発生する可能性が支持されると考えられる。

そこで本研究では、BSE の再流行を防止するために必要な対策の検討やこうした検討における行政機関、生産者、消費者といった関係者とのリスクコミュニケーションに資するため、第一章では本研究での検証に用いる適切な数理モデルを検討するとともに、第二章では各国における BSE 検査の対象となった牛の頭数を用いて 9 か国における牛群の年齢依存的な生存率を推定した。第三章では 9 か国で 2019 年までに確

認された BSE 症例の個体ごとの型，出生年及び摘発時年齢を用いて C-BSE と L-BSE の潜伏期間を，第四章では第二章及び第三章で求めた生存率及び潜伏期間と，出生年，摘発時年齢及び型別の摘発頭数を用いて出生コホートごとの感染牛の頭数をそれぞれ推定した。

第一章

数理モデルの検討

1.1. 序 論

これまでに世界で確認された L-BSE 症例数は 75 例であり，その発生頻度は非常に少ない[食品安全委員会, 2021]。このため，仮に L-BSE が汚染飼料の摂取を介した感染によらずに発生しうるとしてもその発生機序を実験的に検証することは困難である。そこで本研究では L-BSE の発生機序に関し数理モデルを用いた疫学的な検証を行うこととした。

感染症の数理モデルは，感染などの事象の発生に関しその確率の変動幅を考慮する必要があるか否か，また，それらの事象を個体ごとに検討する必要があるか否かによって様々な手法があり，選択肢のなかから検証すべき命題にあわせて適切なモデルを検討する必要がある。BSE についても先行研究のなかで様々な数理モデルが活用されており，感受性や潜伏期間の推定 [Ferguson et al., 1997; Arnold and Wilesmith, 2004; St. Rose et al., 2006]，検査年齢の変更の影響の評価 [Tsutsui and Kasuga, 2006] や，感染頭数の推定 [Sugiura, Kikuchi and Onodera, 2009; Yamamoto et al., 2011] などそれぞれ異なるモデルが採用されている。また，適切なモデルを検討するにはそのモデルを用いて検証すべき命題に加え先行研究で得られている知見や入手可能なデータも考慮する必要がある。

本章では L-BSE の発生機序を検証するための適切な数理モデルの構築を目的とし，検討を行った。

1.2. 材料及び方法

本研究では L-BSE の発生機序について検証を行うため、まず初めに L-BSE は C-BSE と同じ発生機序、つまり「L-BSE は PrP^{Sc} の経口摂取のみによって発生する」という帰無仮説を設定した。この帰無仮説が真であるとき、①牛の感染時期は 1 歳齢以下の若齢期にほぼ限られ、②出生年ごとの感染牛の頭数は、牛への PrP^{Sc} の経口的な暴露を低減させる飼料規制の実施によって効果的に減少すると仮定した。

①の仮定については、先行研究で C-BSE の感染時期はほぼ 1 歳齢以下の牛に限られるとされている [Arnold and Wilesmith, 2004] ことを根拠にしている。これは、若齢期の牛が PrP^{Sc} の体内への取り込み口となる回腸パイエル板を多く有しており、PrP^{Sc} への高い感受性を持つことに関連しているものと考えられている [Arnold and Wilesmith, 2004; St. Rose et al., 2006]。PrP^{Sc} を病原体とする病気の総称である TSE については、その病原体の体内への取り込みにパイエル板が関与していることが示唆されており [St. Rose et al., 2006]、C-BSE と同様に L-BSE の PrP^{Sc} についても、パイエル板から取り込まれると考えられるため、L-BSE が経口感染するとすれば、PrP^{Sc} を病原体とする L-BSE の感染時期も C-BSE と同様に 1 歳齢以下の若齢期に限られると仮定することには妥当性がある。なお、本研究の目的は L-BSE が経口感染するかの検証であり、L-BSE が経口感染するとは限らないとの立場をとっていることから、L-BSE の PrP^{Sc} の獲得過程を「感染」と呼ぶことは矛盾するが、本研究では便宜的に L-BSE を含めて BSE の PrP^{Sc} を獲得した牛を「感染牛」、こうした牛が 1 歳齢以下の若齢である場合は「感染子牛」と呼ぶこととする。

②の仮定については、感染時期が 1 歳齢以下の若齢期にほぼ限られるとき、出生コホートごとの感染子牛の数は、当該出生年における感染リスクの指標と見なすことができ、出生コホートごとの感染子牛の数は、PrP^{Sc} への暴露を低減させる飼料規制の実

施によって減少することが期待される。

そこで、本研究では上述の帰無仮説が真であるものとして、出生コホートごとの C-BSE 又は L-BSE の感染子牛の数を推定することでそれぞれのタイプの BSE に対する飼料規制の発生抑制効果を比較・評価することとした。

モデルを検討するに当たりまず入手可能なデータの収集を行った。我が国における食品のリスク評価機関である食品安全委員会が過去に行った輸入牛肉についてのリスク評価のなかで同委員会は評価対象とされた欧州 9 か国（オーストリア、デンマーク、フランス、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、スウェーデン、英国）で 2003 年から 2019 年までに摘発された個体ごとの BSE 症例に関するデータ（出生年月、死亡年月、死亡時月齢、BSE のタイプ、サーベイランス区分（健康と畜牛、リスク牛又は臨床症状牛））を各国の政府機関から入手している。本研究では、オーストリア及びスウェーデンについては食品安全委員会のリスク評価書に記載されている症例データを使用し、その他の 7 か国については症例データがリスク評価書に含まれていないため、在京大使館を通じて各国の政府機関から入手した。

個体ごとの症例のデータを集計することによって BSE のタイプ別に出生年ごとの摘発頭数を得ることができるが、この頭数は、実際に存在した出生年ごとの感染子牛の数とは一致しない。これは、BSE の潜伏期間が長期にわたるため、若齢時に BSE に感染しても発症する前にと畜されたり他の病気や事故等で死亡することがあることにより、感染していても BSE 症例として摘発されないまま淘汰される牛の存在が想定されるからである（図 1-1）。図 1-1 に示すように全体の感染子牛のうち実際に BSE 症例として摘発される感染子牛の数は、年齢依存的な生存率（と畜される場合及び BSE の発症以外の理由で死亡する場合を含む）や感染から発症に至るまでの潜伏期間に依存するため、これらのパラメータを考慮し出生コホートごとの感染子牛の頭数と摘発頭数の関係を示す数理モデルを検討する必要がある。

また、用いる数理モデルについては、入手可能なデータの範囲で効率的に研究を進めるため、命題の検証に必要な事象を適切に記述できる最も簡潔なモデルを検討する必要がある。感染症の数理モデルとしては、感染などの事象の発生を一意の確率として検討する決定論的モデルとこれらの確率の変動幅を考慮した確率論的モデルがあり、また、生物集団を扱う単位の違いにより、感染などの事象を集団内の生起割合として考える集団モデル（コンパートメントモデル）とこれらの事象を個体ごとに検討する個体モデルがあるなど様々な手法が想定される。本研究では、牛の年齢依存的な生存率や潜伏期間、当該症例が摘発された年に実施されていた BSE 検査の形態などのパラメータを考慮する必要があるが、これらが症例個体ごとの条件（摘発国、出生年月、死亡年月、死亡時月齢、サーベイランス区分）により異なるのか同一と見なせるのかで採用すべきモデルは異なる。

本章では以上を踏まえ適切な数理モデルの検討を行った。

1.3. 結 果

本研究では BSE のタイプ別，出生コホート別の個体群について解析を行うこととし，年齢依存的な生存率，潜伏期間及び摘発された年に実施されていた BSE 検査の形態といったパラメータについて，少なくともこれらの集団内では等しいものと仮定することで，個体モデルではなくコンパートメントモデルを採用でき，モデルをより簡潔にできると考えた。なお，BSE 検査の形態については，EU 加盟国は EU 規則によってサーベイランスの体制が規定されており，対象とした 9 か国間での違いはないものと考えた。また，これらのパラメータについて，モデルにおける仮定の不確実性による変動幅を考慮するために必要なデータが存在しないことから，確率論的なモデルではなく決定論的なモデルを採用することが適当と考えられた。

C-BSE 及び L-BSE のそれぞれに対する飼料規制の発生抑制効果を比較・評価するため，数理モデルを用いて出生コホートごとのそれぞれの BSE の感染子牛数を推定するために，実際のモデルの検討に当たりまず i 年の出生コホートに属する牛で a 歳で摘発された BSE 症例の頭数を $N(i, a)$ と定義し， i 年の出生コホートに属する感染子牛の頭数を $D(i)$ と定義した。このとき $I(t)$ を BSE の潜伏期間の確率密度関数，つまり感染時から臨床症状を示すまでの時間 t の確率密度関数と定義した。また，先行研究で C-BSE への感染リスクが 6 カ月齢までの時期に特に高いとされている [Arnold and Wilesmith, 2004] ことを踏まえ，BSE 症例は 4 カ月齢で感染すると仮定すれば， i 年の出生コホートに属する感染子牛のうち a 歳で BSE を発症する感染子牛の頭数は， $I(a-4/12) \cdot D(i)$ と表すことができる。しかし，実際にはと畜されたり BSE 以外の病気等で死亡して淘汰される牛が存在するため，これらの理由で淘汰されずに生存していた牛のみが， a 歳で摘発された BSE 症例の頭数 $N(i, a)$ として観測される。そこで，BSE の感染による影響がない場合の a 歳時点での生存率，つまり淘汰されずに生存している

牛の割合を $S(a)$ とした。また、と畜牛と農場で死亡した牛の全てについて BSE 検査が実施されていれば、BSE の発症牛は発症した年に全て摘発されると仮定することができる。これらの仮定に基づくと $N(i, a)$ は式 1 のモデルのように記述できる。

$$N(i, a) = S(a) \cdot I\left(a - \frac{4}{12}\right) \cdot D(i) \quad (1)$$

i 年の出生コホートに属する感染子牛の頭数 $D(i)$ を推定するうえで、式 1 の $N(i, a)$ については入手データから既に観測値が得られており、 $S(a)$ 及び $I(a-4/12)$ については、公表データ又は本研究で入手したデータから推定が可能である。したがって、これらの観測値と推定によって得られた値を式 1 のモデルに当てはめることで、 i 年の出生コホートに属する感染子牛の頭数 $D(i)$ を求めることが可能であるため、本研究では式 1 のモデルを用いて解析を行うこととした。

1.4. 考 察

数理モデルの適用に際してはまず①検証すべき命題の設定, ②データの収集を行った上で, ③適切なモデルの検討を行う。本研究では, 「L-BSE は PrP^{Sc} の経口摂取のみによって発生する」という帰無仮説を検証すべき命題として設定した。また, 解析の対象となる欧州各国からデータの収集を行った上で, 得られたデータを踏まえてモデルの検討を行った。

数理モデルについては, 入手データの範囲で効率的に研究を進めるため, 命題の検証に必要な事象を適切に記述できる最も完結なモデルを検討する必要がある。本章では採用すべきモデルを集団モデル (コンパートメントモデル) とすべきか个体モデルとすべきか, また, 決定論的モデルとすべきか確率論的モデルとすべきかについて検討を行った。検討の結果, 入手したデータを踏まえコンパートメントモデルかつ決定論的モデルとすることが適切と考えられた。得られた数理モデルは, 本研究で設定した命題の検証のための最も簡潔なモデルであり, 次章以降, 本モデル (式 1) を用いて感染子牛の数の推定を進めていくこととした。また, 牛の年齢依存的な生存率や潜伏期間といった式 1 に示す個別の要素が従うモデルについては, 次章以降の各章で適切なものを検討することとした。

第二章

牛群の年齢依存的な生存率の推定

2.1. 序 論

第一章で検討した数理モデルを用いて帰無仮説を検証するため、式 1 のモデルのうち年齢 a における牛の生存率 $S(a)$ 、つまり C-BSE 又は L-BSE の発症とは無関係に a 歳時点で生存している動物の割合を得る必要がある。 $S(a)$ は牛群における年齢別の飼養頭数から得ることができる。日本では牛の個体識別のための情報の管理及び伝達に関する特別措置法に基づき、国内で飼養されている全ての牛に個体識別番号が付され、独立行政法人家畜改良センターが運用するデータベースに登録されており、これらのデータを集計した年齢別の飼養頭数が公表されている [独立行政法人家畜改良センター, 2021]。一方、本研究の解析対象とした 9 か国が加盟する EU では、EC 規則 No. 1760/2000 に基づいた個体識別が義務付けられている [The European Parliament and the Council, 2000] もの、年齢別の飼養頭数を含めた詳細な集計値は公表されていない。

そこで本研究では、EU における牛の生存率を推定することにした。EU でと畜牛や死亡牛を対象とした BSE のアクティブサーベイランスが開始された 2000 年代には、2 歳齢以上でと畜されるか農場で死亡する（両者を合わせて、便宜的に「淘汰」とする。）全ての牛は BSE 検査の対象とされていたため、当時の年齢別の BSE 検査頭数は、2 歳齢以上の牛群における年齢別の淘汰された頭数と等しいと解釈できる。牛が淘汰される割合の年齢ごとの分布が分かれば、この割合を 1 (全体) から引くことで、各年齢で淘汰されずに生存している牛の割合を推定できる。そこで本章では、EU における 2003 年から 2010 年の牛の BSE 検査頭数のデータを用いて解析対象とした 9 か国における牛の年齢別の飼養頭数を求め、各国における年齢依存的な生存率 $S(a)$ を推定した。

また、EU 各国は、酪農や肉牛生産などの経営形態にそれぞれの特色を持っており、その違いによって乳用牛と肉用牛の比などが異なる。国ごとに推定した $S(a)$ について、

これらの違いが各国の年齢依存的な牛の生存率に与える影響についても検討した。

2.2 材料及び方法

EU の TSE のモニタリングに関する年次報告書 [European Commission, 2021] で公表されている BSE 検査頭数のデータを用いて国別の年齢依存的な生存率 $S(a)$ を推定した。1 つの国での年による $S(a)$ の違いは無視できるものと仮定した。

また、 $S(a)$ は 2 歳齢の牛の a 歳時点における生存率として推定することとした。これは、EU では 2 歳齢未満の牛がアクティブサーベイランスの対象とされていた期間がなく、推定に利用可能なデータがないためである。2 歳齢未満の牛はほとんど BSE の臨床症状を示すことはないとされており [Wells et al., 2007], 第三章以降で推定する出生コホートごとの感染子牛の数についても、2 歳齢時点での感染牛の数を推定すれば、真の感染子牛の数との差は無視できるものと考えられた。本研究における解析は統計ソフト R によって行った [R Core Team, 2021]。

2 歳齢以上の全てのと畜牛及び死亡牛が BSE 検査の対象とされていた期間では、 k 国で y 年に a 歳で検査された牛の頭数 $T_k(y, a)$ は、2 歳齢以上の牛については、その国でその年にその年齢でと畜又は死亡した牛の頭数と等しいものと解釈できる。年齢ごとの牛の検査頭数 $T_k(y, a)$ を、 a_{max} を最大の年齢として a_{max} 歳から a 歳までの総和を求めることによって、 k 国で y 年に a 歳時点で生存している牛の頭数 $S_k(y, a)$ の観測値を得ることが可能である (式 2)。

$$S_k(y, a) = \sum_{i=0}^{a_{max}-a} T_k(y, a_{max} - i) \quad (2)$$

式 2 で得られた年齢依存的な生存数の観測値は、過去の気象条件や食肉相場など牛

の飼養頭数の動向に影響する偶発的な要因の影響を受けて歪んでいる可能性がある。このため、本研究では各国の年齢依存的な生存率 $S_k(a)$ がワイブル分布に従うと仮定した。ワイブル分布は、「生存関数」として一般的に用いられるモデルで、時間経過とともに死亡する確率が単調に増加又は減少する場合に用いられる [Kleinbaum and Klein, 2005]。ワイブル分布は2つのパラメータを持ち、これを λ , p とすれば、年齢依存的な生存率の期待値 $\hat{S}_k(a)$ は式3のように表すことができる。

$$\hat{S}_k(a) = e^{-(\lambda a)^p} \quad (3)$$

各国のデータからこれらのパラメータの値を最尤推定法を用いて推定した。最尤推定法では、あるパラメータに依存する特定の事象の発生確率を尤度と呼び、尤度を最大にするパラメータを推定する。 k 国で y 年に生存している年齢 a の牛の頭数の観測値 (=式2で求めた検査頭数の総和) を $S_k(y, a)$, サーベイランス年によらない年齢 a の牛の頭数の期待値を $\hat{S}_k(a)$ とすると、 $\hat{S}_k(a)$ のパラメータセットを $\theta_{S_k} = (\lambda, p)$ で表すとき、サーベイランス年 y の観測値についての尤度は多項分布を用いて以下の式で表せる。

$$\text{Likelihood}(S_k(y)|\theta_{S_k}) = \frac{(\sum_a S_k(y, a))!}{\prod_a S_k(y, a)!} \prod_a \hat{S}_k(a)^{S_k(y, a)} \quad (4)$$

また、データが得られている全てのサーベイランス年についての尤度は以下の式で表せる。これを用いて R の `optim` 関数により、式5に最大値を与えるパラメータセット $\theta_{S_k}(\lambda, p)$ の値を推定した。

$$\text{Likelihood}(S_k|\theta_{sk}) = \prod_y \text{Likelihood}(S_k(y)|\theta_{sk}) \quad (5)$$

第三章以降では、解析対象となる 9 か国でこれまで摘発された BSE 症例のデータを用いて推定を行うが、これまでに確認された L-BSE 症例の数は限られており、各国個別の解析を行うには不十分であると考えられるため、本研究では 9 か国全体の牛群を単一の牛群と仮定して第三章以降の解析を行うこととした。このため、国別に推定した $S_k(a)$ を用いて 9 か国全体の年齢依存的な生存率 $S(a)$ を推定した。式 3 に最尤推定で得られた θ_{sk} の値を代入し、 k 国における年齢依存的な生存率 $S_k(a)$ を得た。これについて、9 か国全体の 2 歳齢以上の牛の飼養頭数（表 2-1）に占める k 国の割合 $R_k/\sum R_k$ で重みづけし、9 か国全体の牛群を単一の牛群と見なしたときの生存率 $S_{pro}(a)$ を得た [European Commission, 2021]。

$$S_{pro}(a) = \sum_k \left(\frac{R_k}{\sum_j R_j} \cdot S_k(a) \right) \quad (6)$$

最後に、2 歳齢の時点の生存率が 1（100%）になるよう、 $S_{pro}(a)$ を $S_{pro}(2)$ で割り、2 歳齢の牛の飼養頭数に対する年齢依存的な生存率 $S(a)$ を導出した。

$$S(a) = \frac{S_{pro}(a)}{S_{pro}(2)} \quad (7)$$

2.3. 結 果

各国における2歳齢以上の牛の年齢ごとの検査頭数を図 2-1 に示した。この検査頭数を用いて推定した各国における2歳齢の牛に対する年齢依存的な生存率を図 2-2 に、2歳齢の牛の95%が淘汰される年齢を表 2-2 に示した。年齢依存的な生存率はいずれの国も類似しており、明らかな違いは認められなかった（図 2-2）。

各国における2歳齢以上の雌牛のうち乳用牛が占める割合は、当該国で飼養されている牛のうち、酪農に供される牛の割合を反映しているものと想定される。各国における乳用牛の割合と2歳齢の牛の95%が淘汰される年齢には負の相関 ($r=0.43$) が認められた（図 2-3）。

9か国全体を単一の牛群と仮定した場合の2歳齢の牛の飼養頭数に対する年齢依存的な生存率を図 2-4 に示した。

2.4. 考 察

数理モデルを用いて国ごとに牛の年齢別生存率を得ることができた。また、各国における乳用牛の割合と 2 歳齢の牛の 95%が淘汰される年齢には負の相関が認められた。

牛の飼養形態は大別すると肉用牛（繁殖用牛も含む）と乳用牛に分けられる。本研究で解析対象とした 9 か国は、畜産業の経営形態にそれぞれ特色を持っており、それにより牛の飼養形態も異なる。これらの飼養形態の違いは、各国における年齢依存的な生存率に影響を与える可能性がある。雄牛は一般的に、繁殖に用いられる極少数の牛を除いて用途にかかわらずそのほとんどが早期にと畜されることから、本研究では各国における 2 歳齢以上の雌牛のうち乳用牛が占める割合を当該国における飼養形態の指標として用いた。乳用牛の割合と 2 歳齢の牛の 95%が淘汰される年齢の相関を見ると、全体の飼養頭数に占める乳用牛の割合が多くなるほど 2 歳齢の牛の 95%の牛が淘汰される年齢は低くなる結果となった。これは、乳用雌牛が乳生産効率の低下などの理由で一定の年齢で淘汰される一方、肉用の繁殖雌牛は比較的高齢まで飼養される傾向にあることを反映している可能性がある。一方、9 か国のうちポーランドについては、乳用牛の割合が 92%と高かったにも関わらず、95%が淘汰される年齢は 15.0 歳と比較的高齢であり、他国とは異なる傾向が認められた。これについては、ポーランドにおける乳用牛の供用年数が比較的に長いとする報告 [Dallago et al., 2021] があり、このような飼養形態を反映している可能性がある。

第三章以降の分析に利用するため、国別の生存率から 9 か国全体における標準的な生存率を求めた。国別の推定の結果、酪農生産が盛んな国ほど飼養牛が淘汰される年齢が早い傾向が認められたが、生存曲線に大きな違いはなく、調査対象国を一集団として扱うことは可能と考えられた。

第三章

C-BSE 及び L-BSE の潜伏期間の推定

3.1. 序 論

C-BSE の潜伏期間については、C-BSE 流行当時に行われた先行研究では、平均 4.75 年から 5.5 年程度とされている [Ferguson et al., 1997; Arnold and Wilesmith, 2004]。一方、L-BSE の潜伏期間についてはこれまで検証された例はない。L-BSE については、C-BSE と比較すると主に高齢の牛で検出されることが知られており [European Food Safety Authority, 2014]、これらの L-BSE 症例が C-BSE と同様に経口感染によって生じているとすれば、その潜伏期間は C-BSE よりも長期に及ぶことが予想される。

また、本研究では、最終的に式 1 のモデルに基づいて $D(i)$ を求める必要があるため、潜伏期間は単に平均値としてではなく、年齢を確率変数とした確率密度関数（全体の確率を 1 としたとき年齢ごとの BSE を発症する確率の分布）として得る必要がある。一方、定型 BSE、非定型 BSE のいずれについても、これまでに観測されている症例の数は限られており、症例データのみから年齢別の発症率を正確に推定することは困難である。このような場合、関心のある現象を数理的に解釈してモデル（数式）を当てはめ、そのモデルが従うパラメータを推定する方法がとられる（パラメトリック推定）。

そこで、本章でもいくつかのモデルを仮定して C-BSE 及び L-BSE の潜伏期間のパラメトリック推定を行った。

3.2. 材料及び方法

第一章で述べたように、本研究では、L-BSE は C-BSE と同様に「PrP^{Sc} の経口摂取のみによって感染する」と仮定している。また、この仮定の下では、第一章で述べたように、BSE への感染は 1 歳未満の牛に限って起こると考えることができる。つまり、これらの条件の下では、L-BSE の潜伏期間は、C-BSE の潜伏期間と同じ方法で推定することが可能となる。潜伏期間の確率密度関数 $I(t)$ は、EU で BSE の型判別検査が義務付けられた 2003 年から 2019 年までに 9 か国（オーストリア、デンマーク、フランス、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、スウェーデン、英国）で摘発された BSE 症例に関するデータ（出生年月、死亡年月、死亡時月齢、BSE のタイプ、サーベイランス区分（健康と畜牛、リスク牛又は臨床症状牛））を用いて推定した。推定するに当たって分析の対象とした各国における症例数は表 3-1 に示した。EU では摘発される BSE 症例の数が減少するに伴って、サーベイランスの対象とされる牛の年齢も徐々に引き上げられていった。そのため、表 3-2 に示すように健康と畜牛及びリスク牛に対するサーベイランスの対象となっていた年齢の期間は出生コホートごとに異なっている。あるサーベイランス年にサーベイランスの対象年齢以上に達している個体は全て検査されると仮定でき、この時点までに潜伏期間を過ぎた個体は全て摘発されると仮定することができる。また、EU は 2003 年以降のサーベイランス年に摘発された牛について、BSE のタイプ判別検査を実施しているため、C-BSE と L-BSE を分けて解析するためには、2003 年以降に摘発されたデータを用いる必要がある。そこで本研究では全ての畜牛と死亡牛がサーベイランスの対象となっており、かつ BSE のタイプ判別検査が実施されていた期間（表 3-2 の色付き箇所）に摘発された症例のみを解析対象とすることとした。なお、H-BSE については、これらの条件を満たす期間に摘発された症例数が合計 40 例と C-BSE 及び L-BSE と比べて少数であり、これら

のデータに基づいて出生年別の感染数の推定は困難と考えられたことから本研究の解析と対象としなかった。

また、潜伏期間を推定するためには、入手した BSE 症例データから発症年齢（各症例の潜伏期間が満了した年齢）の観測値が必要となる。リスク牛及び臨床症状牛のサーベイランスで摘発された症例は、摘発時点で臨床症状を示していたものと考え、発症年齢は摘発年齢と等しいと仮定した。一方、健康と畜牛サーベイランスで摘発された症例は、と畜前に獣医師が行う検査で異常が認められなかった症例であり、摘発時にはまだ発症していなかったと考えられる。このため、これらの症例については、先行研究で検査部位である延髄門部から PrP^{Sc} が検出される時期が臨床症状が現れる約 4 カ月前とされている [Kaatz et al., 2012] ことから、摘発時年齢から 4 カ月後に臨床症状を示すものとした。

潜伏期間の確率密度関数 $I(t)$ を示すモデルとして、先行研究で BSE の潜伏期間のモデルとして提案されている 3 つのモデル（メカニスティックモデル、ワイブル分布モデル、ガンマ分布モデル） [Ferguson et al., 1997] を式 8-10 に示した。まず、感染後の年数 t に従う C-BSE の潜伏期間の確率密度関数 $I_{\text{C-BSE}}(t)$ を推定するに当たり、これらのモデルを比較し、最適なモデルを決定した。

<メカニスティック分布モデル>

$$I(t) = \left(\frac{\alpha_2 e^{-\frac{t}{\alpha_1}}}{\alpha_3} \right)^{\frac{\alpha_2^2}{\alpha_3}} e^{-\frac{\alpha_2 e^{-\frac{t}{\alpha_1}}}{\alpha_3}} \quad (8)$$

<ワイブル分布モデル>

when $t \leq (1 - \alpha_1)\alpha_2$,

$$I(t) = 0$$

when $t \geq (1 - \alpha_1)\alpha_2$,

$$I(t) = (t - (1 - \alpha_1)\alpha_2)^{\alpha_3 - 1} e^{-\left(\frac{t - (1 - \alpha_1)\alpha_2}{\alpha_1\alpha_2}\right)^{\alpha_3}}$$

} (9)

<ガンマ分布モデル>

when $t \leq (1 - \alpha_1)\alpha_2$,

$$I(t) = 0$$

when $t \geq (1 - \alpha_1)\alpha_2$,

$$I(t) = (t - (1 - \alpha_1)\alpha_2)^{\frac{\alpha_1^2 \alpha_2^2}{\alpha_3 - 1}} e^{-\frac{(t - (1 - \alpha_1)\alpha_2)\alpha_1 \alpha_2}{\alpha_3}}$$

} (10)

上記モデルのパラメータ($\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$)の値を、最尤推定法を用いて推定した。 i 年の出生コホートに属する症例の年齢 a の観測値は $N_{C-BSE}(i, a)$ 、期待値は $S(a) \cdot I(a-4/12)$ である。 I のパラメータセット($\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$)を θ_I として、尤度関数は多項分布を用いて以下の式で表せる。

$$Likelihood(N_{C-BSE}(i)|\theta_I) = \frac{(\sum_a N_{C-BSE}(i, a))!}{\prod_a N_{C-BSE}(i, a)!} \prod_a \left\{ S(a) \cdot I_{C-BSE}\left(a - \frac{4}{12}\right) \right\}^{N_{C-BSE}(i, a)} \quad (11)$$

また、全ての出生コホート i に対する尤度は以下の式で表せる。これを用いて、式 12 に最大値を与えるパラメータセット $\theta_I(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3)$ の値を R の `optim` 関数を用いて推

定した。

$$Likelihood(N_{C-BSE}|\theta_I) = \prod_i Likelihood(N_{C-BSE}(i, a)|\theta_I) \quad (12)$$

L-BSE の潜伏期間の確率密度関数 $I_{L-BSE}(t)$ についても、式 8-10 のモデルを用いて、次式により $I_{C-BSE}(t)$ と同様に最尤推定法で推定した。

$$Likelihood(N_{L-BSE}(i)|\theta_I) = \frac{(\sum_a N_{L-BSE}(i, a))!}{\prod_a N_{L-BSE}(i, a)!} \prod_a \left\{ S(a) \cdot I_{L-BSE} \left(a - \frac{4}{12} \right) \right\}^{N_{L-BSE}(i, a)} \quad (13)$$

$$Likelihood(N_{L-BSE}|\theta_I) = \prod_i Likelihood(N_{L-BSE}(i, a)|\theta_I) \quad (14)$$

C-BSE 又は L-BSE の潜伏期間の確率密度関数として最適なモデルは、各モデルの最尤推定量とパラメータの個数 p から算出した赤池情報量規準 (Akaike's Information Criterion ; AIC) [Akaike, 1998] を用いて決定した。AIC は観測値に対するモデルの当てはまりの良さの指標として用いられており、値が小さいほどより適切なモデルと判定される。3 つのモデルのうち $I_{C-BSE}(t)$ 又は $I_{L-BSE}(t)$ の AIC が最も小さい値をとったモデルをそれぞれの潜伏期間の確率密度関数として最適なモデルとして採用した。

$$AIC = -2 \ln(Likelihood(N|\theta_I)) + 2p \quad (15)$$

3.3. 結 果

C-BSE の潜伏期間の確率密度関数については、3つのモデルについて得られた AIC を比較した結果、AIC が最小となったメカニスティック分布モデル（式 8）が最適なモデルと考えられた（表 3-3, 3-4）。このモデルで推定された C-BSE の潜伏期間の確率密度関数 $I_{C-BSE}(t)$ を図 3-1A に示した。分布の中央値及び 95%信用区間はそれぞれ 7.3 歳及び 3.0～17.6 歳となった。

L-BSE についても AIC を比較した結果、ガンマ分布モデル（式 10）が最適と考えられた（表 3-3, 3-5）。推定された L-BSE の潜伏期間の確率密度関数 $I_{L-BSE}(t)$ を図 3-1B に示した。分布の中央値及び 95%信用区間はそれぞれ 14.1 歳及び 9.6～19.3 歳となった。

3.4. 考察

本研究では、AIC の比較の結果、C-BSE の潜伏期間の確率密度関数としてメカニスティック分布モデルが最適なモデルと考えられたが、これは Ferguson らが行った先行研究 [Ferguson et al., 1997] と同様の結果となった。また、C-BSE の潜伏期間の確率密度関数の平均値は 8.1 歳（中央値：7.3 歳）であったが、これは先行研究で報告されている平均値 4.75～5.00 歳 [Ferguson et al., 1997] 又は 5.5 歳 [Arnold and Wilesmith, 2004] と比較すると高い値となった。牛へ PrP^{Sc} を経口投与する感染実験では、投与する PrP^{Sc} の量が少ないほど潜伏期間がより長期に及ぶことが示されている。前述の先行研究が C-BSE 流行当時の 1990 年代に摘発された牛のデータをもとに推定された結果である一方、本研究は、飼料規制が導入され C-BSE の流行が収まりつつある 2000 年代に摘発された症例のデータを用いており、これらの症例では 1990 年代の流行当時に摘発された症例に比べ PrP^{Sc} への暴露量が少なかったと考えられる。このことから、本研究で推定された比較的長い C-BSE の潜伏期間は、分析の対象とした症例が感染時に暴露された PrP^{Sc} の量が少なかったことに起因する可能性がある。また、C-BSE は潜伏期間が長期に及ぶことから、先行研究が行われた時期には、多くの C-BSE の感染が起こったと推定されている 1988 年前後 [Arnold and Wilesmith, 2004] から十分な時間が経過していなかったことで、より長い潜伏期間を示した感染牛のデータが含まれていなかったが、本研究のデータには含まれていたことで潜伏期間がより長く推定された可能性も考えられる。

L-BSE については、仮に第一章で設定した帰無仮説のとおり、L-BSE が経口感染の過程を介してのみ発生するとすれば、推定された L-BSE の潜伏期間の確率密度関数 $I_{L-BSE}(t)$ は潜伏期間、すなわち感染から発症までにかかる時間として解釈することができる。L-BSE の潜伏期間の確率密度関数の平均値は 14.2 歳（中央値：14.1 歳）と推定

され、C-BSE の潜伏期間と比較して長期に及んだ。この違いは、CNS における L-BSE の PrP^{Sc} の蓄積のペースが C-BSE と比較して遅いことに起因している可能性がある。子牛に L-BSE の PrP^{Sc} を経口投与する先行研究では、C-BSE に比べ、L-BSE の潜伏期間が長期に及ぶことが示されている [Okada et al., 2017]。一方、L-BSE が自然発生的に発生するとすれば、腸管の解剖学的な特徴により病原体の獲得が若齢時に限られる C-BSE とは異なり、L-BSE の PrP^{Sc} は腸管の解剖学的な特徴に左右されず、より高齢でも獲得される可能性もある。仮に PrP^{Sc} が 1 歳以上の年齢でも獲得されるとすれば、図 3-1B に示す潜伏期間は L-BSE の真の潜伏期間の確率密度関数を表していない可能性が考えられる。

第四章

出生コホートごとの感染子牛の数の推定

4.1. 序 論

C-BSE と L-BSE がともに経口感染すると仮定すると、子牛の腸管の解剖学的特性から、その感染は1歳齢以下の牛で起こると考えられる（第一章）ため、出生コホートごとの感染子牛の数は、その出生年における C-BSE の感染リスクの指標と見なすことができる。このため、「出生コホートごとの摘発症例の数」は飼料規制などの感染防止対策の効果を評価する際に用いられている。例えば、国際獣疫事務局（World Organisation for Animal Health ; OIE）は、国際基準である陸生動物衛生規約で国の BSE リスクステータス（無視できる BSE リスク／管理された BSE リスク／不明な BSE リスクの3分類）を認定するための評価基準を定めており、清浄国に当たる「無視できる BSE リスク」の条件として過去11年以内の出生コホートに C-BSE が摘発されていないこととしている [World Organisation for Animal Health, 2021a]。また、EU も、OIE と同様に出生コホートごとの摘発頭数に基づくステータス評価を行っている [The European Parliament and the Council, 2001]。日本でも、食品のリスク評価機関である食品安全委員会は、輸入牛肉の安全性や国内対策の妥当性の評価を行う際に出生コホートごとの摘発頭数を指標の一つとしている [食品安全委員会, 2016]。

このように、C-BSE のリスクを評価する際には出生コホートごとの感染頭数ではなく摘発頭数が有効な指標として用いられている。これは、これらの手法では評価される観測期間を通じて一定水準以上のサーベイランスが行われていることを前提としており、出生年コホートごとのサーベイランス対象年齢の違いを考慮する必要がないこと、現在の BSE 対策の有効性及び BSE の浸潤状況が評価対象であり、一定の出生年以前の状況と比較する必要性に乏しいことによると考えられる。一方、本研究では、各タイプの BSE について、飼料規制による効果の時間的推移を明らかにしたいことから、出生コホート間でのサーベイランス強度の違いも考慮して、出生コホートごと

の摘発頭数から出生コホートごとの感染頭数をできるだけ正確に推定する必要がある。

そこで本章では、L-BSE が C-BSE と同様に PrP^{Sc} の経口摂取を介した感染によって発生すると仮定して、EU9 か国（オーストリア、デンマーク、フランス、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、スウェーデン、英国）を単一の牛群と見なしたときの出生コホートごとの C-BSE と L-BSE の感染子牛の数を推定し、飼料規制の影響を比較した。

4.2. 材料及び方法

i 年の出生コホートにおける C-BSE 又は L-BSE の感染子牛の数 $D_{C-BSE}(i)$ 又は $D_{L-BSE}(i)$ を最尤推定法を用いて推定した。年齢 a で摘発される i 年の出生コホートにおける感染子牛の数の観測値は $N_{C/L-BSE}(i, a)$ 、期待値は $S(a) \cdot I(a-4/12) \cdot D(i)$ である。 i 年の出生コホートにおける感染子牛の合計頭数が $D(i)$ であったとき、 a 歳で摘発される頭数が $N_{C-BSE}(i, a)$ 又は $N_{L-BSE}(i, a)$ である確率を示す尤度関数はポアソン分布を用いて以下の式で表せる。

$$Likelihood(N(i, a)|D(i)) = \frac{\{S(a) \cdot I(a - \frac{4}{12}) \cdot D(i)\}^{N(i, a)} e^{-S(a) \cdot I(a - \frac{4}{12}) \cdot D(i)}}{N(i, a)!} \quad (16)$$

したがって、出生コホート i に対する尤度は以下の式で表せる。これを用いて式 17 に最大値を与える $D(i)$ の値を R の optim 関数を用いた最尤推定法で推定した。

$$Likelihood(N(i)|D(i)) = \prod_a Likelihood(N(i, a)|D(i)) \quad (17)$$

4.3. 結 果

推定された i 年の出生コホートにおける、EU9 か国の C-BSE 感染子牛の頭数 ($D_{C-BSE}(i)$) を図 4-1A に示した。C-BSE 感染子牛の数は 1992 年に最も高く 12,865 頭であったが、その後著しく減少し、2005 年には 7.9 頭となった。推定された C-BSE 感染子牛の数を式 1 に代入して得られた出生コホートごと、サーベイランス年ごとの摘発頭数と実際に摘発された C-BSE 症例の頭数を図 4-2A で比較したところ、各コホートにおける推定値と実測値はよく一致していた。また、最適と判定されなかった他の 2 つの潜伏期間のモデルに基づいて推定された C-BSE 感染子牛の頭数もメカニスティック分布モデルを用いたものと同様の結果となった (図 4-3)。

L-BSE について、推定された i 年の出生コホートにおける L-BSE 感染子牛の頭数 ($D_{L-BSE}(i)$) を図 4-1B に示した。推定された L-BSE 感染子牛の数を式 1 に代入して得られた、出生コホートごと、サーベイランス年ごとの摘発頭数と実際に摘発された L-BSE 症例の頭数を図 4-2B で比較したところ、各コホートにおける推定値と実測値はよく一致していた。推定された 1992 年から 2001 年までの L-BSE 感染子牛の数は、26.7 から 163 頭までの間に収まっており、その間飼料規制が実施されていたにも関わらず C-BSE で認められたような顕著な減少は認められなかった。一方、1998 年以降の出生コホートにおける L-BSE 感染子牛の数は、それ以前と比べやや減少する傾向が認められた。また、最適と判定されなかった他の 2 つの潜伏期間のモデルに基づいて推定された L-BSE 感染子牛の頭数もガンマ分布モデルを用いたものと同様の結果となった (図 4-4)。

4.4. 考 察

本研究では、「L-BSE は PrP^{Sc} の経口摂取のみによって発生する」という帰無仮説を設定した。この帰無仮説の下では 1) 感染時期はほぼ 1 歳齢以下に限定され、2) 飼料規制は出生コホートごとの感染子牛の頭数を効果的に減少させると考えられる。飼料規制の効果を評価するため、C-BSE と L-BSE の感染子牛の頭数を推定し比較した。その結果、C-BSE 感染子牛はコホートの出生年が遅くなるにつれて顕著に減少していた。この結果は、UK で 1988 年以降 [Department of Agriculture, 2021]、EU で 1994 年以降 [European Commission, 2021] 段階的に強化されてきた飼料規制の効果を反映しているものと考えられる。一方、推定された L-BSE 感染子牛の頭数については、出生コホート間で C-BSE で認められたような顕著な減少傾向は確認されなかった。飼料規制の効果が L-BSE で明らかでなかったことは、L-BSE では PrP^{Sc} の経口的な取り込みは主要な感染経路ではないことを示唆している。この結果は、前述の 2) 飼料規制は出生コホートごとの感染子牛の頭数を効果的に減少させるとの仮定に反することから、「L-BSE は PrP^{Sc} の経口摂取のみによって発生する」との帰無仮説は支持されず、「少なくとも一部の L-BSE は PrP^{Sc} の経口摂取を介さずに発生しうる」という対立仮説が支持された。

一方、1998 年以降の出生コホートにおける L-BSE 感染子牛の頭数は、それ以前と比較してやや減少する傾向が認められた。先行研究でも L-BSE の牛—牛間経口感染が起こりうることが確認されている [Okada et al., 2017] ことから、この減少傾向は、飼料規制が L-BSE に対しても一定程度の拡大防止効果を発揮している可能性を示していると考えられる。つまり、L-BSE についても、部分的には PrP^{Sc} に汚染された飼料への暴露を通じた経口感染によっておこる可能性を示唆していると考えられる。

本章の結果から、L-BSE は経口摂取による感染の過程を介さずに発生しうる可能性

が示されたが、この結果のみからでは「L-BSE が自然発生的に発生する」と結論することはできない。これは、L-BSE が遺伝的な変異によって発生する可能性や経口以外の感染経路の存在を否定できないからである。ヒトの遺伝性プリオン病として知られるゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（Gerstman-Sträussler-Scheinker : GSS）や致死性家族性不眠症（fatal familial insomnia : FFI）では、これらの疾病に罹患した人の PrP^C に先天的な変異があり、これが遺伝することが知られている [Mastrianni, 2010]。一方、これまでに確認された L-BSE 症例では、牛の PrP^C の遺伝的な変異は確認されていない [Dudas and Czub, 2017]。また、L-BSE の PrP^{Sc} が動物体内や環境中で C-BSE と異なる物理化学的特性を示す証拠はなく、C-BSE と異なる感染経路が存在するとは考えにくい。さらに、EU 科学運営委員会の報告書でも、EU でこれまでに摘発された L-BSE 症例の地理的分布に大きな偏りがないことから、L-BSE は自然発生する可能性が示唆されている [European Commission, 2016]。これらの点を踏まえると、少なくとも一部の L-BSE が自然発生的に発生しうるとの仮説は、現時点における最も妥当な仮説であると考えられる。

近年では、BSE 感染動物の減少に伴い BSE 再流行のリスクが減少したことを踏まえた関連対策の緩和の可能性が議論されている [World Organisation for Animal Health, 2021b]。しかし、L-BSE は人への感染源となりうる可能性が示唆されている [Béringue et al., 2008; Kong et al., 2008; Mestre-francés et al., 2012; Comoy et al., 2015; Jaumain et al., 2016] ことから、将来の BSE 対策の在り方を議論するに当たっては、将来における L-BSE の流行を防止することが重要な論点の一つとすべきであろう。L-BSE が、自然発生を含む経口感染以外の機序によって発生しうることを、ならびに経口感染を介しても伝達しうることを踏まえると、飼料規制を始めとする L-BSE（及び C-BSE）の感染拡大防止のための対策を完全に廃止することには慎重な議論が求められる。さらに、本研究の結果は、BSE が再流行した際にそれを検出できる水準のサーベイランスを維

持することの重要性を示唆している。

BSE の感染傾向及び対策の有効性は、国によって異なる可能性があるが、本研究では、これまでに摘発された L-BSE 症例の数が限られていることから、国ごとの解析を行うことができなかった。この際、第二章で 9 か国全体の牛群を単一の牛群と仮定して 9 か国全体の牛の生存率を推定したが、国ごとの飼養形態の違いが推定結果に影響を与える可能性も考えられる。今後、より多くのデータが得られた際には国ごとの推定を行う必要がある。また、本研究では BSE のアクティブサーベイランスが近年緩和されていることから、最近の出生コホートを解析に含めることができなかった。非定型 BSE のうち H-BSE は L-BSE と異なる特徴を持つことが報告されている [Béringue et al., 2008; European Food Safety Authority, 2014; Torres et al., 2014] が、これまで摘発された H-BSE 症例は L-BSE よりもさらに少なく、解析に耐えうる十分なデータが得られなかったため、本研究では H-BSE を解析の対象とすることができなかった。H-BSE が L-BSE と同じ感染傾向を持つとは限らないため、今後 H-BSE のリスクについても検証を行う必要があると考えられる。

結 論

近年 BSE 症例はほとんど検出されないまでに減少してきており、今後 BSE の感染が再拡大する可能性やヒトの vCJD が再発生するリスクも大きく低下している。こういった現在のリスクを踏まえ、我が国のみならず国際機関等では、今後の新たな BSE 対策の在り方が議論されている。L-BSE は人獣共通感染症である可能性が示唆されているため、L-BSE の再流行を防止することは、BSE 関連対策の見直しの議論の際も最も重要な論点の一つである。

本研究では「L-BSE は PrP^{Sc} の経口摂取のみによって発生する」という帰無仮説を設定し、感染症数理モデルを用いて仮説の検証を行った。検証の結果、C-BSE 感染子牛の頭数は、飼料規制の効果を反映して、コホートの出生年とともに顕著に減少していた。一方、L-BSE 感染子牛の頭数については、C-BSE で認められたような顕著な減少傾向は確認されなかった。これは、L-BSE では PrP^{Sc} の経口的な取り込みは主要な感染経路ではないことを示唆しており、「L-BSE は PrP^{Sc} の経口摂取のみによって発生する」との帰無仮説は支持されず、「少なくとも一部の L-BSE は PrP^{Sc} の経口摂取を介さずに発生しうる」という対立仮説が支持される結果となった。また、L-BSE が経口摂取を介さずに発生すると考えた場合、その発生機序の特定は難しいが、ヒトの CJD の発生機序や過去に確認された L-BSE 症例の地理的分布に偏りが無いことを踏まえると、少なくとも一部の L-BSE が自然発生的に発生しうるという仮説は、現時点における最も妥当な仮説であると考えられる。

L-BSE が汚染飼料の経口摂取を介さずに発生すること、またその機序が自然発生的である可能性があること、L-BSE が牛—牛間で経口的に拡大しうることを考慮すれば、飼料規制をはじめとする L-BSE（及び C-BSE）の感染拡大を防止する対策を完全に廃止することについては、慎重な議論を要する。さらに、本研究の結果は、BSE の再流

行を検出できる程度のサーベイランスを継続することの重要性を示唆している。また、今回解析を行ったのは非定型 BSE のうち L-BSE であったが、H-BSE が L-BSE と同様の発生動態を示すとの根拠はないことから、今後、H-BSE の発生動態に関する検証も行っていく必要があるであろう。

近年、BSE 感染動物の減少に伴い対策の緩和の可能性が議論されている。本研究の成果は、BSE の再流行を防止しつつ対策の緩和を検討するために必要な情報を提供するとともに、こうした検討における行政機関、生産者、消費者といった関係者とのリスクコミュニケーションに資することが期待できる。

謝 辞

本論文の執筆にあたり、ご校閲とご指導を賜りました国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門疫学・昆虫媒介感染症グループグループ長補佐 兼 国立大学法人岩手大学大学院 獣医学研究科 山本 健久 教授，国立大学法人岩手大学大学院 獣医学研究科 村上 賢二 教授，国立大学法人東京農工大学 農学研究院動物生命科学部門 大松 勉 准教授，国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門 部門長 兼 国立大学法人岐阜大学大学院 連合獣医学研究科 筒井 俊之 教授，国立感染症研究所獣医科学部 兼 国立大学法人岐阜大学大学院連合獣医学研究科 井上 智 教授に深謝致します。

また，本研究を遂行するに当たりデータの使用許可をくださった内閣府食品安全委員会事務局ならびにデンマーク，フランス，イタリア，オランダ，ポーランド，スペイン及び英国の政府当局及び在京大使館に深謝致します。

最後に，社会人大学院生としての研究活動をご理解・ご支援いただいた農林水産省消費・安全局及び内閣府食品安全委員会事務局の関係者の皆さまに感謝致します。

引 用 文 献

Akaike H. (1998) Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle. in Sel Pap Hirotugu Akaike. 199–213.

Arnold ME and Wilesmith JW. (2004) Estimation of the age-dependent risk of infection to BSE of dairy cattle in Great Britain. *Prev Vet Med.* **66**: 35–47.

Béringue V, Herzog L, Reine F, Le Dur A, Casalone C, Vilotte JL and Laude H. (2008) Transmission of atypical bovine prions to mice transgenic for human prion protein. *Emerg Infect Dis.* **14**: 1898–1901.

Biacabe A-G, Jacobs JG, Bencsik A, Langeveld JPM and Baron TGM. (2007) H-Type Bovine Spongiform Encephalopathy. *Prion.* **1**: 61–68. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/pri.1.1.3828>.

Buschmann A, Gretschel A, Biacabe AG, Schiebel K, Corona C, Hoffmann C, Eiden M, Baron T, Casalone C and Groschup MH. (2006) Atypical BSE in Germany-Proof of transmissibility and biochemical characterization. *Vet Microbiol.* **117**: 103–116.

Casalone C, Zanusso G, Acutis P, Ferrari S, Capucci L, Tagliavini F, Monaco S and Caramelli M. (2004) Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: Molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci.* **101**: 3065–3070.

Centers for Disease Control and Prevention. (2021) *Classic CJD versus Variant CJD*.

Available at: <https://www.cdc.gov/prions/vcjd/classic-variant.html> (Accessed: 16 September

2021).

Comoy EE, Mikol J, Luccantoni-Freire S, Correia E, Lescoutra-Etcheagaray N, Durand V, Dehen C, Andreoletti O, Casalone C, Richt JA, Greenlee JJ, Baron T, Benestad SL, Brown P and Deslys JP. (2015) Transmission of scrapie prions to primate after an extended silent incubation period. *Sci Rep.* **5**: 1–11.

Dallago GM, Wade KM, Cue RI, McClure JT, Lacroix R, Pellerin D and Vasseur E. (2021) Keeping dairy cows for longer: A critical literature review on dairy cow longevity in high milk-producing countries. *Animals.* **11**: 1–26.

Department of Agriculture E and RA. (2021) *BSE feed controls*. Available at: <https://www.daera-ni.gov.uk/articles/bse-feed-controls> (Accessed: 4 March 2021).

Ducrot C, Arnold M, Koeijer A De, Heim D and Calavas D. (2008) Review on the epidemiology and dynamics of BSE epidemics. *Vet Res.* **39**.

Dudas S and Czub S. (2017) Atypical BSE: Current Knowledge and Knowledge Gaps. *Food Saf.* **5**: 10–13.

European Commission. (2016) *Report on the Monitoring and Testing of Ruminants for the Presence of Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSEs) in the EU in 2014*. Available at: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/b93e4634-31fa-11e6-b497-01aa75ed71a1/language-en#document-info>.

European Commission. (2021) *Control of TSEs (including BSE and scrapie)*. Available at: <https://ec.europa.eu/food/safety/biological-safety/food-borne-diseases-zoonoses/control->

tse_en (Accessed: 29 July 2021).

European Food Safety Authority. (2014) Protocol for further laboratory investigations into the distribution of infectivity of Atypical BSE. *EFSA J.* **12**: 3798.

Ferguson NM, Donnelly CA, Woolhouse MEJ and Anderson RM. (1997) The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of transmission dynamics. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* **352**: 803–838.

Ironside JW. (2010) Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Haemophilia.* 175–180.

Jaumain E, Quadrio I, Herzog L, Reine F, Rezaei H, Andréoletti O, Laude H, Perret-Liaudet A, Haïk S and Béringue V. (2016) Absence of Evidence for a Causal Link between Bovine Spongiform Encephalopathy Strain Variant L-BSE and Known Forms of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in Human PrP Transgenic Mice. *J Virol.* **90**: 10867–10874.

Kaatz M, Fast C, Ziegler U, Balkema-Buschmann A, Hammerschmidt B, Keller M, Oelschlegel A, McIntyre L and Groschup MH. (2012) Spread of classic BSE prions from the gut via the peripheral nervous system to the brain. *Am J Pathol.* **181**: 515–524.

Kleinbaum DG and Klein M. (2005) *Survival Analysis. Statistics for Biology and Health. 2nd edition.* Springer.

Kong Q *et al.* (2008) Evaluation of the Human Transmission Risk of an Atypical Bovine Spongiform Encephalopathy Prion Strain. *J Virol.* **82**: 3697–3701.

Mastrianni JA. (2010) The genetics of prion diseases. *Genet Med.* **18**: 187–195.

Mestre-francés N, Nicot S, Rouland S, Biacabe A, Quadrio I, Perret-liaudet A, Baron T and Verdier J. (2012) of L-type Bovine Spongiform Encephalopathy in Primate Model **18**: 142–145.

Okada H, Iwamaru Y, Imamura M, Miyazawa K, Matsuura Y, Masujin K, Murayama Y and Yokoyama T. (2017) Oral transmission of L-type bovine spongiform encephalopathy agent among cattle. *Emerg Infect Dis.* **23**: 284–287.

Prusiner SB. (1991) Molecular biology of prion diseases. *Science* (80-). **252**: 1515–1522.

R Core Team. (2021) *R: The R Project for Statistical Computing*. Available at: <https://www.r-project.org/> (Accessed: 19 April 2021).

St. Rose SG, Hunter N, Matthews L, Foster JD, Chase-Topping ME, Kruuk LEB, Shaw DJ, Rhind SM, Will RG and Woolhouse MEJ. (2006) Comparative evidence for a link between Peyer’s patch development and susceptibility to transmissible spongiform encephalopathies. *BMC Infect Dis.* **6**.

Sugiura K, Kikuchi E and Onodera T. (2009) Updated prediction for the BSE epidemic in dairy cattle in Japan. *Prev Vet Med.* **89**: 272–276.

Suzuki A and Nishiura H. (2020) 感染症の数理モデルと対策. *日本内科学会誌.* **109**: 2276–2280.

The European Parliament and the Council. (2000) Regulation (EC) No 1760/2000 of the European Parliament and of the Council of 17 July 2000 establishing a system for the identification and registration of bovine animals and regarding the labelling of beef and beef

products and repealing Council Regulation.

The European Parliament and the Council. (2001) *Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2001 laying down rules for the prevention, control and eradication of certain transmissible spongiform encephalopathies.*

Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02001R0999-20210907&qid=1631629222077> (Accessed: 14 September 2021).

Torres JM, Espinosa JC, Aguilar-Calvo P, Herva ME, Relanõ-Ginés A, Villa-Diaz A, Morales M, Parra B, Alamillo E, Brun A, Castilla J, Molina S, Hawkins SAC and Andreoletti O. (2014) Elements modulating the prion species barrier and its passage consequences. *PLoS One*. **9**.

Tsutsui T and Kasuga F. (2006) Assessment of the impact of cattle testing strategies on human exposure to BSE agents in Japan. *Int J Food Microbiol*. **107**: 256–264.

Vanni T, Karnon J, Madan J, White RG, Edmunds WJ, Foss AM and Legood R. (2011) Calibrating models in economic evaluation: A seven-step approach. *Pharmacoeconomics*. **29**: 35–49.

Wells GAH, Konold T, Arnold ME, Austin AR, Hawkins SAC, Stack M, Simmons MM, Lee YH, Gavier-Widen D, Dawson M and Wilesmith JW. (2007) Bovine spongiform encephalopathy: the effect of oral exposure dose on attack rate and incubation period in cattle. *J Gen Virol*. **88**: 1363–1373.

World Organisation for Animal Health. (2016) *Number of reported cases of bovine spongiform encephalopathy (BSE) in farmed cattle worldwide*. World Organ Anim Heal.

Available at: <https://www.oie.int/animal-health-in-the-world/bse-situation-in-the-world-and-annual-incidence-rate/number-of-reported-cases-worldwide-excluding-the-united-kingdom/>
(Accessed: 7 January 2021).

World Organisation for Animal Health. (2021a) *Terrestrial Animal Health Code Chapter 11.4. Bovine Spongiform Encephalopathy 1–16.*

World Organisation for Animal Health. (2021b) *Terrestrial Animal Health Standards Commission (Code Commission) Meeting Reports.* World Organ Anim Heal. Available at: <https://www.oie.int/standard-setting/specialists-commissions-working-ad-hoc-groups/code-commission-reports/meetings-reports/> (Accessed: 27 February 2021).

Yamamoto T, Nishida T, Nishiguchi A, Kobayashi S, Hayama Y and Tsutsui T. (2011) Future Course Prediction of the BSE Epidemic in Japan Using a Simulation Model. *獣医学雑誌*. **15**: 22–31. Available at: https://jglobal.jst.go.jp/en/detail?JGLOBAL_ID=201102227530295960 (Accessed: 21 September 2021).

厚生労働省. (2021a) 国内対策について. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/bse/02.html> (Accessed: 14 September 2021).

厚生労働省. (2021b) 政府の取組. Available at: https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/seifunotorikumi.html#h2_3 (Accessed: 14 September 2021).

独立行政法人家畜改良センター. (2021) 牛の個体識別情報検索サービス. Available at: <https://www.id.nlbc.go.jp/top.html?pc> (Accessed: 14 September 2021).

食品安全委員会. (2016) 牛海綿状脳症 (BSE) 国内対策の見直し (健康と畜牛のBSE検査の廃止) について. Available at:

<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20151218480> (Accessed: 14 September 2021).

食品安全委員会. (2019) 米国、カナダ及びアイルランドから輸入される牛肉及び牛の内臓について. Available at:

<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20121219002> (Accessed: 14 September 2021).

食品安全委員会. (2021) スペインから輸入される牛肉及び牛の内臓について.

Available at: <https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190320050> (Accessed: 14 September 2021).

高橋 直浩. (2014) BSEリスク下における政府と消費者の行動分析. 日本経済研究.

No.71: 78–106.

図 表

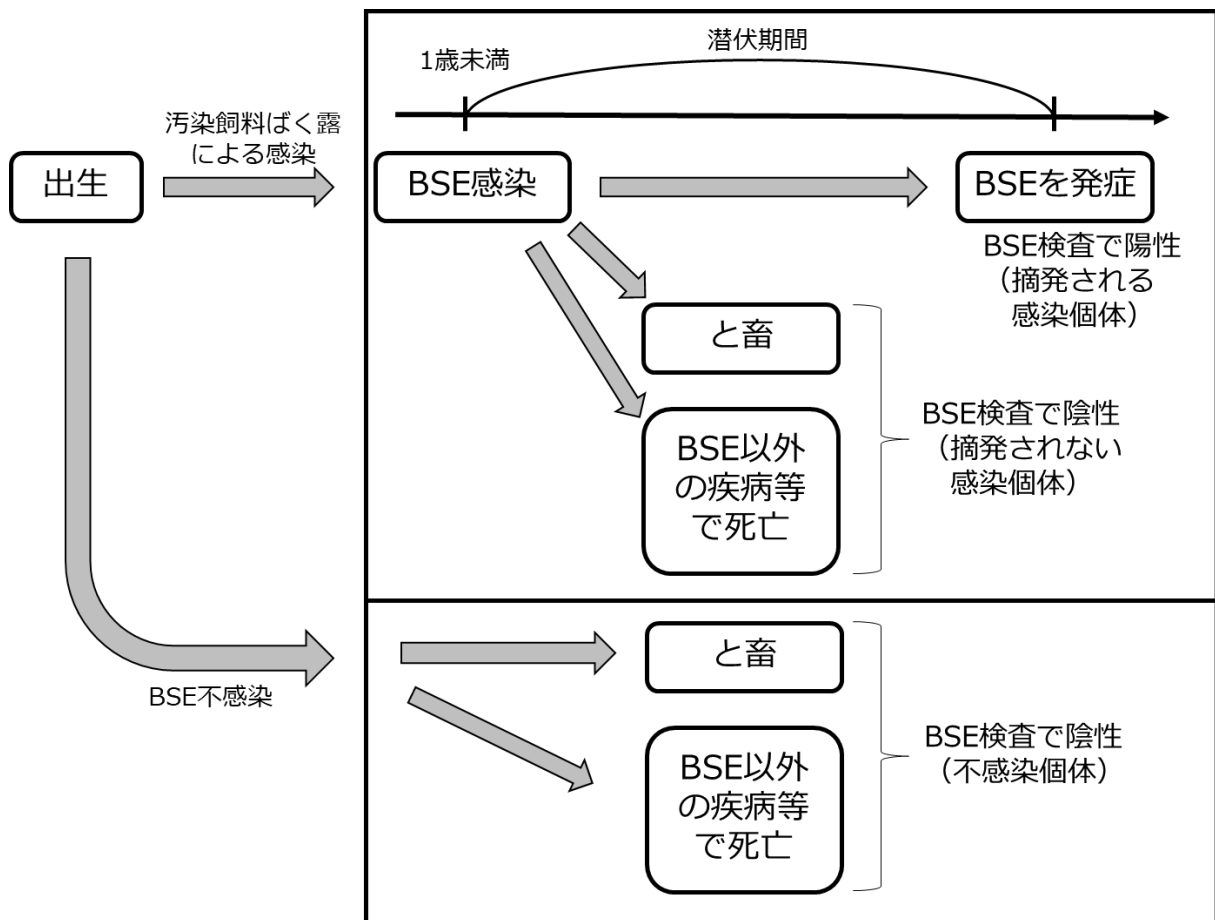


図 1-1 モデルの概念図

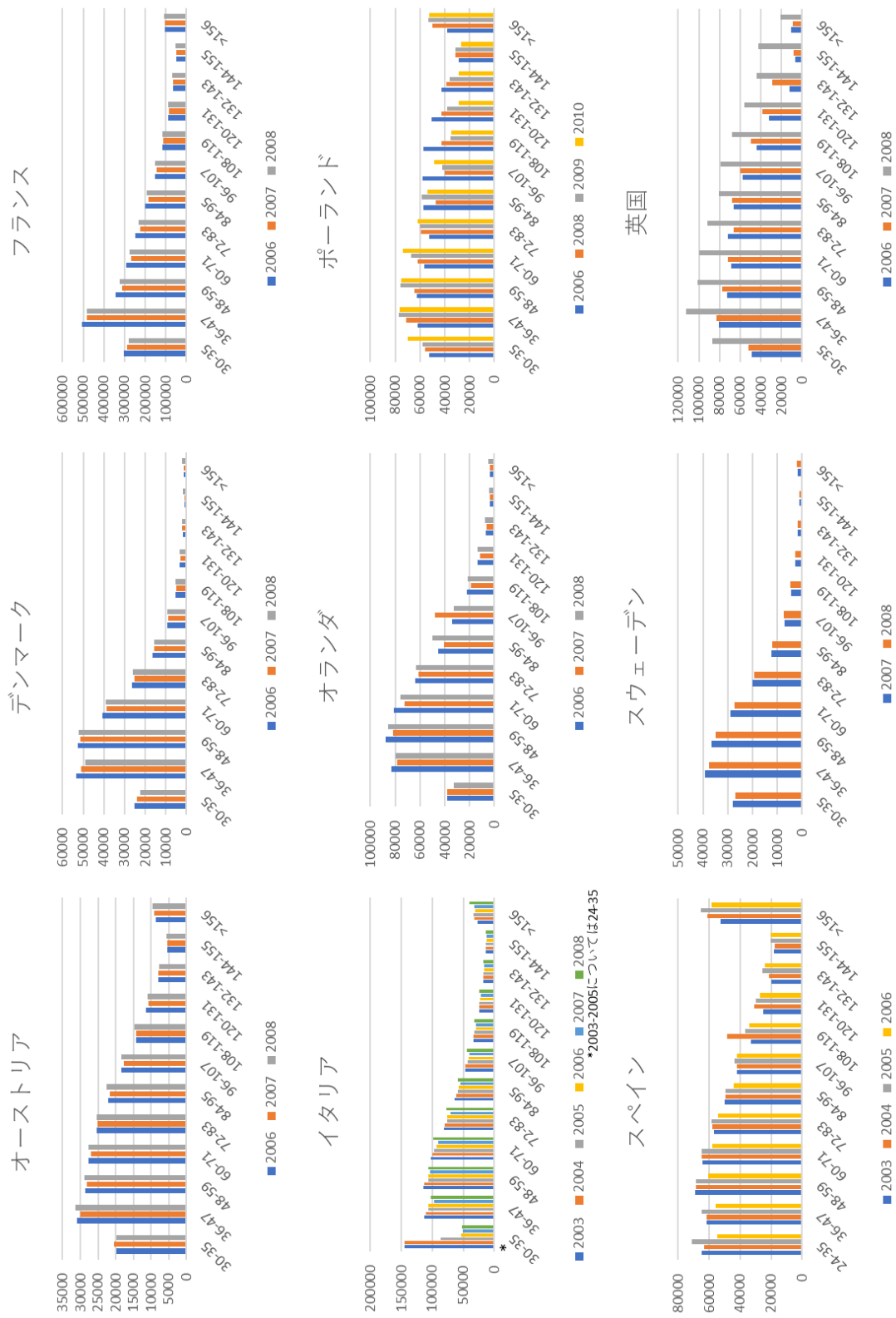


図 2-1 各国における月齢ごとの BSE 検査頭数

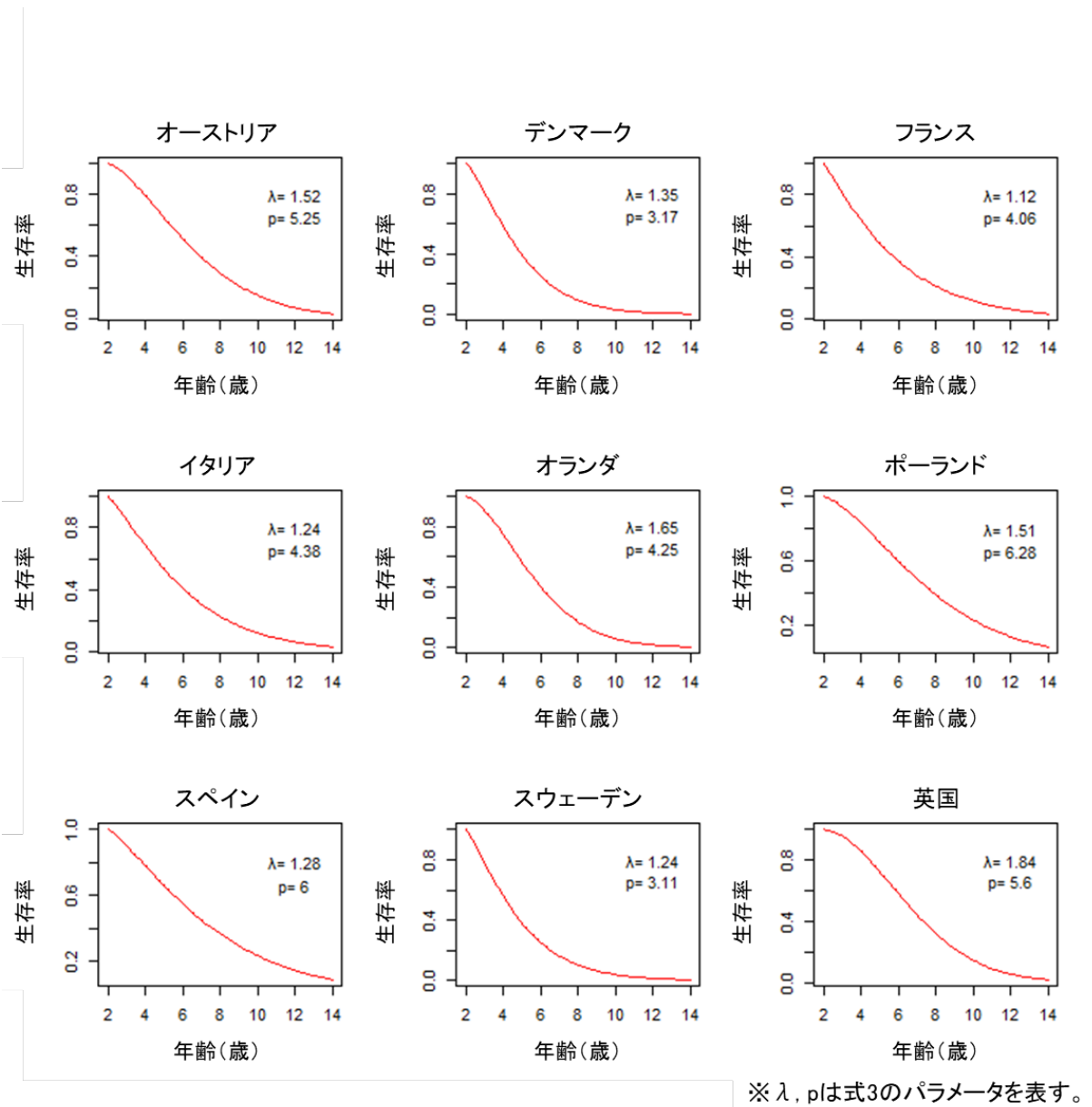


図 2-2 各国における 2 歳齢の牛に対する年齢依存的な生存率

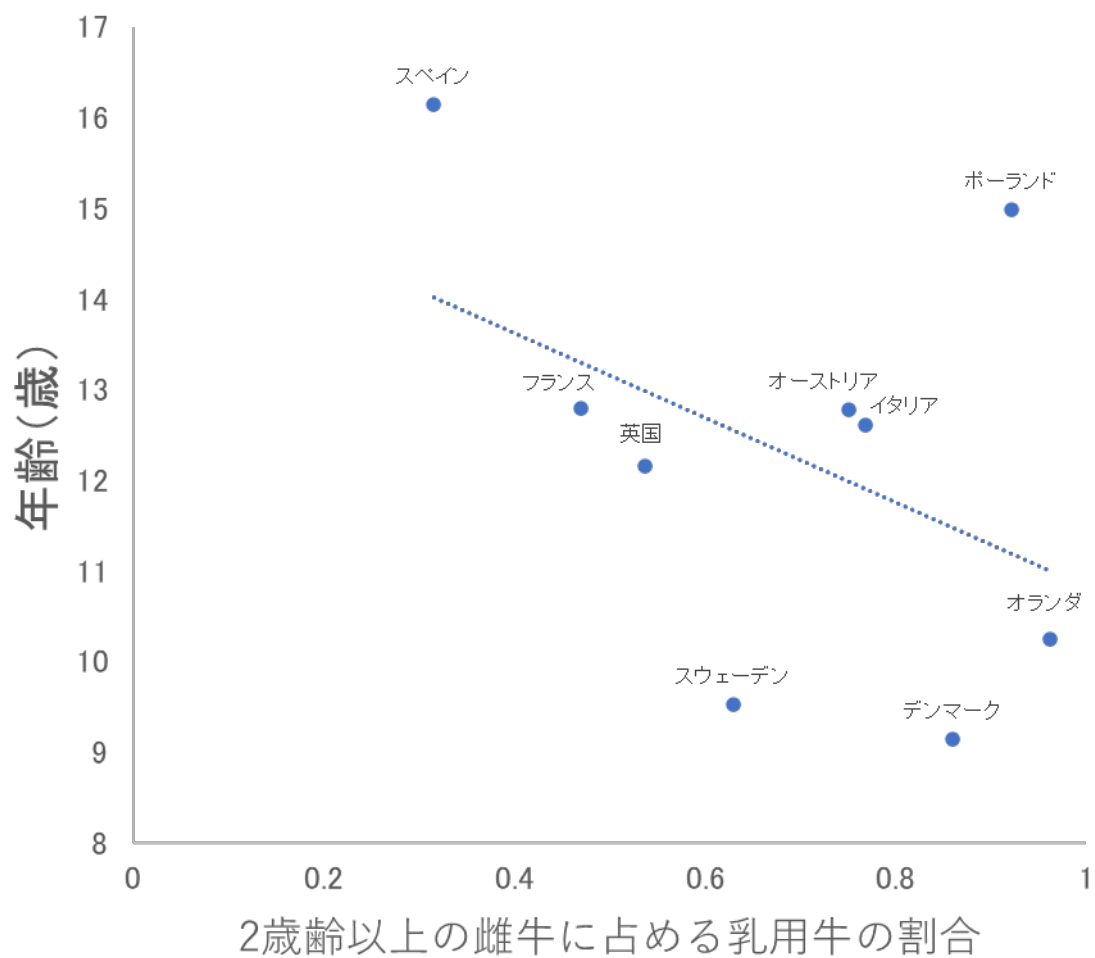


図 2-3 各国における 2 歳齢以上の雌牛に占める乳用牛の割合
と 2 歳齢の牛の 95%が淘汰される年齢

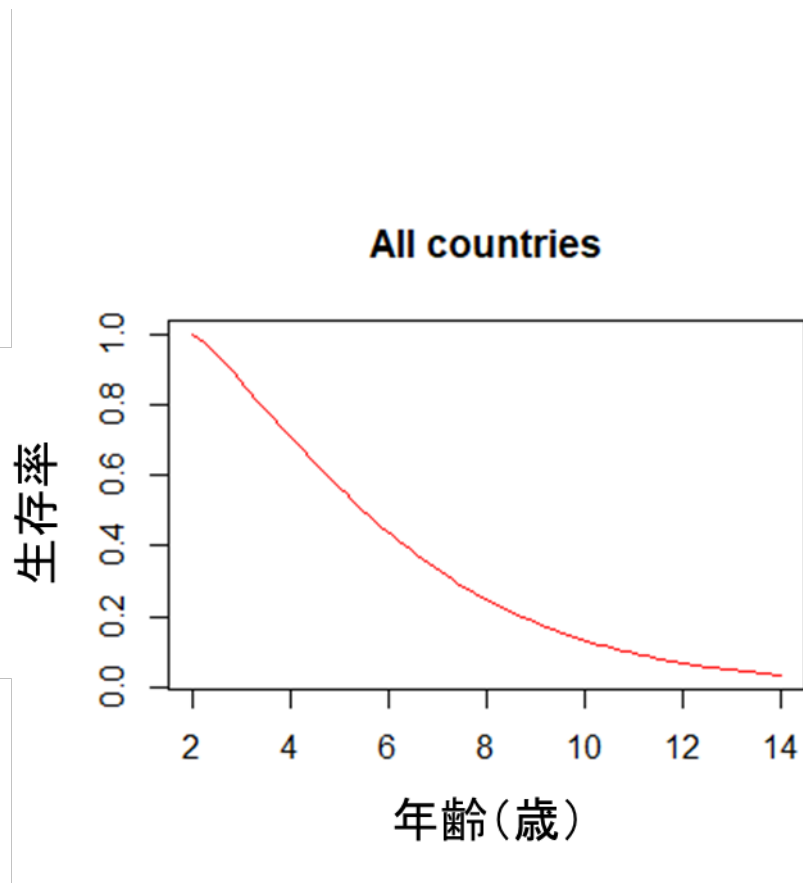


図 2-4 9 か国全体における 2 歳齢の牛の飼養頭数に対する年齢依存的な生存率

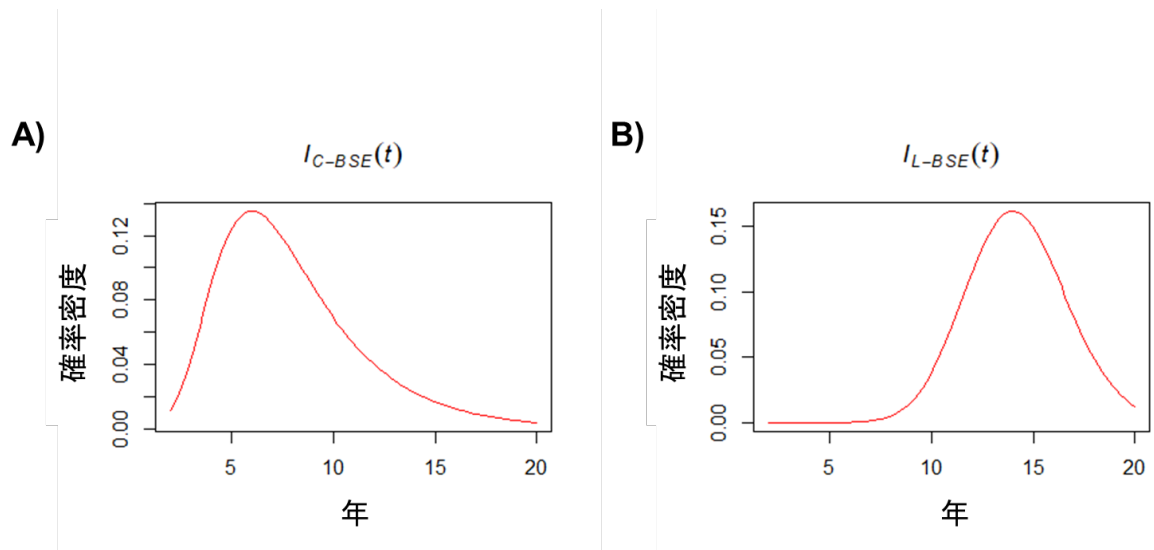


図 3-1 推定された C-BSE (A) 及び L-BSE (B) の潜伏期間の確率密度関数

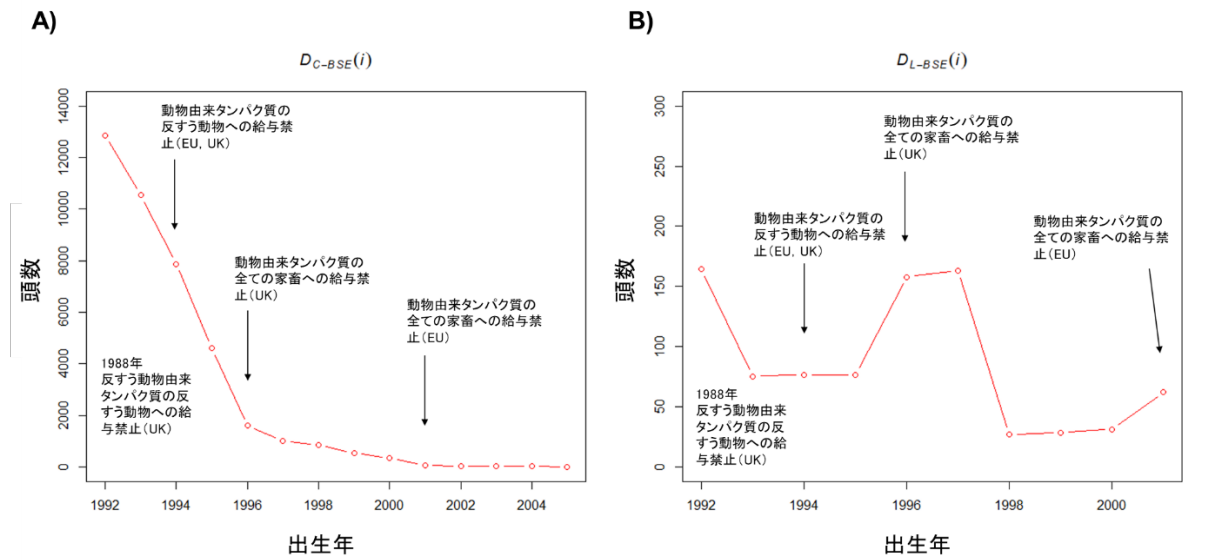
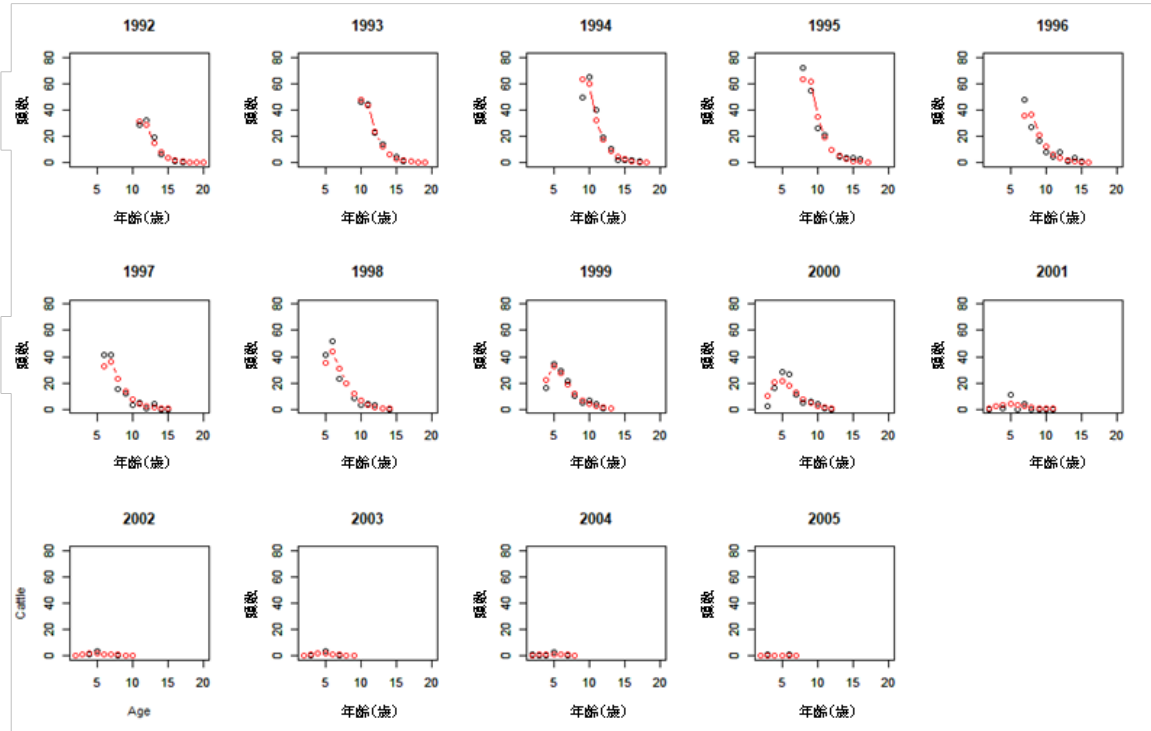


図 4-1 出生コホートごとの C-BSE (A) 及び L-BSE (B) 感染子牛の頭数

A) C-BSE症例の推定値と観測値



B) L-BSE症例の推定値と観測値

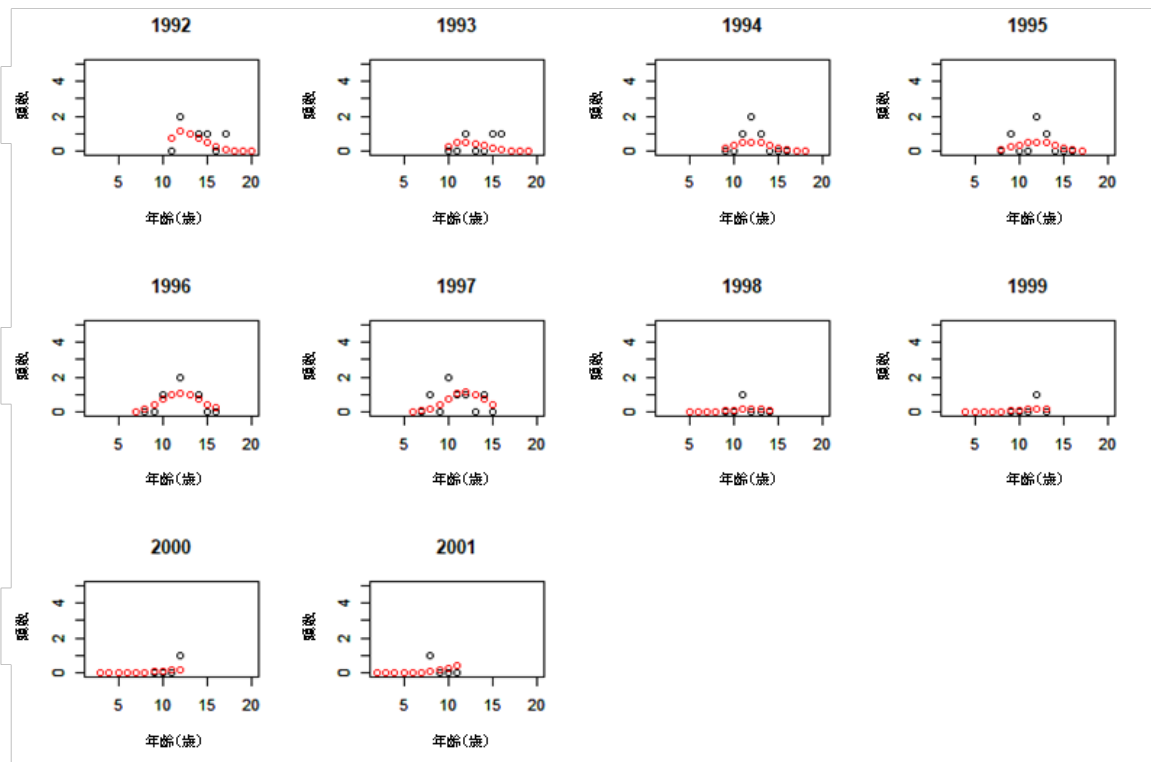


図 4-2 各出生コホートにおける C-BSE (A) 及び L-BSE (B) の年齢別摘発頭数の観測値 (黒点) 及び推定値 (赤点)

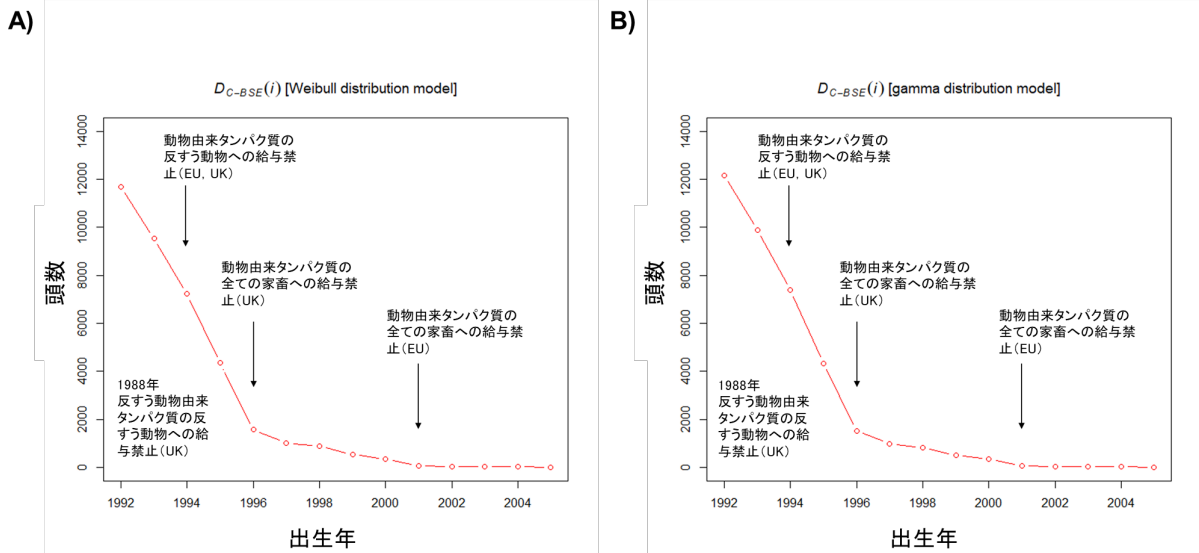


図 4-3 ワイブル分布モデル (A) 又はガンマ分布モデル (B) を用いた
出生コホートごとの C-BSE 感染子牛の頭数

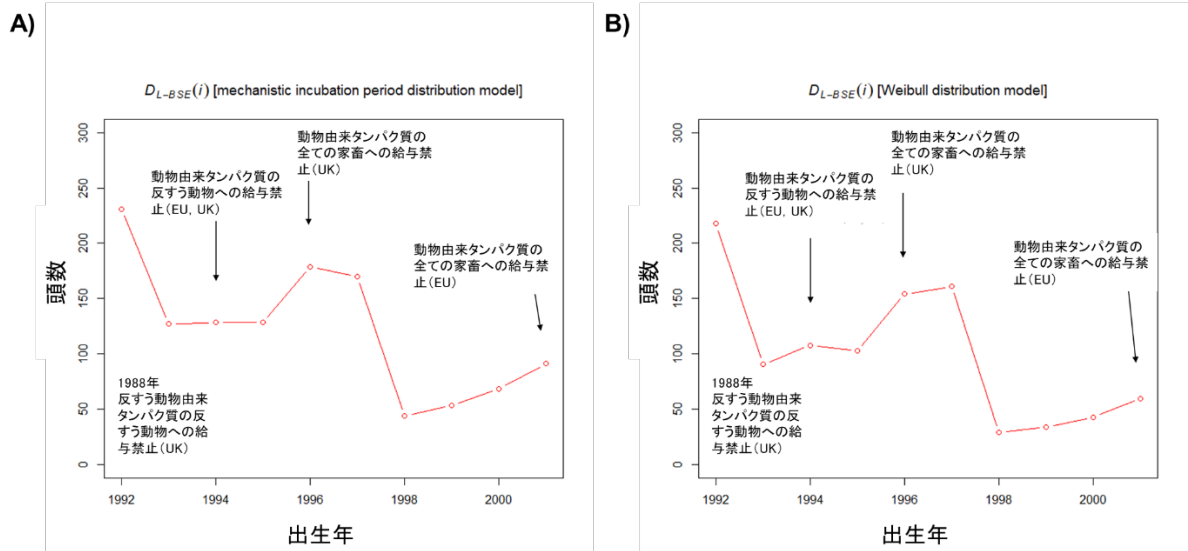


図 4-4 メカニスティック分布モデル (A) 又はワイブル分布モデル (B) を用いた
出生コホートごとの L-BSE 感染子牛の頭数

	C-BSE	H-BSE	L-BSE
世界における発生数 (2020年12月現在)	約19万頭	75頭	75頭
ウエスタンブロット の泳動像	<p style="text-align: center;">Gel electrophoresis profile of Western Blot</p> <p style="text-align: center;">Classical BSE H-BSE L-BSE</p> <p style="text-align: right;">← non-glycosylated band</p>		
発生機序	<ul style="list-style-type: none"> 牛へのPrP^{Sc}を含む汚染飼料の給与によって感染が拡大 	<ul style="list-style-type: none"> 不明（自然発生するのではないかと推測されている） 	<ul style="list-style-type: none"> 不明（自然発生するのではないかと推測されている） 経口的にも感染することが明らかとなっている
ヒトへの感染性	<ul style="list-style-type: none"> 食肉を介してヒトに感染し、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の原因となる 	<ul style="list-style-type: none"> 感染事例なし ヒトモデル動物への投与実験でも感染性を示さない 	<ul style="list-style-type: none"> 感染事例なし ヒトモデル動物への投与実験では感染性が示唆される

表1 BSEのタイプによる特徴

国	2歳齢以上の牛の飼養頭数
オーストリア	866,210
デンマーク	712,000
フランス	10,151,640
イタリア	3,070,800
オランダ	1,715,000
ポーランド	2,742,300
スペイン	3,169,740
スウェーデン	625,010
英国	4,336,000
合計	27,388,700

表 2-1 各国における 2 歳齢以上の牛の飼養頭数

国	年齢
オーストリア	12.78
デンマーク	9.15
フランス	12.80
イタリア	12.61
オランダ	10.26
ポーランド	14.99
スペイン	16.15
スウェーデン	9.53
英国	12.16

表 2-2 各国における 2 歳齢の牛の 95%が淘汰される年齢

国	C-BSE	L-BSE
オーストリア	4	2
デンマーク	5	1
フランス	234	16
イタリア	55	4
オランダ	33	2
ポーランド	58	10
スペイン	519	10
スウェーデン	0	0
英国	1222	9
合計	2130	54

表 3-1 分析の対象とした C-BSE 及び L-BSE の症例数

月 齢		サーベイランス年 [†]													
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
母 牛	1994	84-95	96-107	108-119	120-131	132-143	144-155	156-167	168-179	180-191	192-203	204-215	216-227	228-239	
	1995	72-83	84-95	96-107	108-119	120-131	132-143	144-155	156-167	168-179	180-191	192-203	204-215	216-227	
	1996	60-71	72-83	84-95	96-107	108-119	120-131	132-143	144-155	156-167	168-179	180-191	192-203	204-215	
	1997	48-59	60-71	72-83	84-95	96-107	108-119	120-131	132-143	144-155	156-167	168-179	180-191	192-203	
	1998	36-47	48-59	60-71	72-83	84-95	96-107	108-119	120-131	132-143	144-155	156-167	168-179	180-191	
	1999	24-35	36-47	48-59	60-71	72-83	84-95	96-107	108-119	120-131	132-143	144-155	156-167	168-179	
	2000	12-23	24-35	36-47	48-59	60-71	72-83	84-95	96-107	108-119	120-131	132-143	144-155	156-167	
	2001	0-11	12-23	24-35 [‡]	36-47	48-59	60-71	72-83	84-95	96-107	108-119	120-131	132-143	144-155	
	2002		0-11	12-23	24-35 [‡]	36-47	48-59	60-71	72-83	84-95	96-107	108-119	120-131	132-143	
	2003			0-11	12-23	24-35 [‡]	36-47	48-59	60-71	72-83	84-95	96-107	108-119	120-131	
	2004				0-11	12-23	24-35 [‡]	36-47	48-59	60-71	72-83	84-95	96-107	108-119	
	健康と畜牛 リスク牛 臨床症状牛	30	30	30	30	30	30	30	30	30	48	48	72	72	-
		24	24	24	24	24	24	24	24	24	48	48	48	48	48
0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
BSEタイプ判別検査 の実施 [¶]	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	

[†]サーベイランスによって症例が摘発された年

[‡]30か月齢未満の症例は含まない

[§]Regulation (EC) No 999/2001に規定されている検査月齢の下限

[¶]BSEのタイプ(定型又はH, L)を判別する検査

表 3-2 出生コホートごとのサーベイランスの対象となっていた年齢

	C-BSE			L-BSE		
	α_1	α_2	α_3	α_1	α_2	α_3
メカニスティック分布モデル	2.08×10^0	5.54×10^{-2}	4.89×10^{-3}	7.78×10^0	1.66×10^{-1}	3.26×10^{-3}
ワイブル分布モデル	6.83×10^{-1}	7.95×10^0	1.63×10^0	5.72×10^{-1}	1.41×10^1	3.90×10^0
ガンマ分布モデル	5.56×10^{-1}	5.42×10^0	6.40×10^0	2.47×10^0	8.51×10^0	4.83×10^0

表 3-3 各モデルを用いて推定された C-BSE 及び L-BSE
の潜伏期間におけるパラメータの推定値

モデル	AIC
メカニスティック分布モデル	435.36
ワイブル分布モデル	450.78
ガンマ分布モデル	436.45

表 3-4 C-BSE の潜伏期間に対する各モデルの AIC

モデル	AIC
メカニスティック分布モデル	86.20
ワイブル分布モデル	86.29
ガンマ分布モデル	86.11

表 3-5 L-BSE の潜伏期間に対する各モデルの AIC