

平成26年3月17日

レギュラトリーサイエンス新技術開発事業 研究実績報告書

課題番号：2504

死亡牛 **BSE** サーベイランスのデータ解析及び新たなサーベイランス
計画の検討

研 究 期 間：平成25年度（1年間）

研究総括者名：山本 健久

試験研究機関名：独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構

I. 全体計画

1. 研究目的

1986年に英国において初めて確認された牛海綿状脳症（BSE）は、牛の脳に海綿状の病変を起こし神経症状の発現から死に至らしめる疾病である。その後の研究により、ヒトに同様の症状を起こす変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）との関連が疑われたことから、公衆衛生の観点からも非常に重要な疾病である。

BSE は、通常の疾病と比べて潜伏期間が長いこと（平均 5 年）、生前診断ができないことに加えて、臨床症状による確実な診断ができないことから、その有病率等を把握するためには、異常が認められない牛を含めて BSE 検査を行うアクティブ・サーベイランスの実施が不可欠である。日本では、2001 年 9 月に初めての BSE 感染牛が確認されたため、と畜場における特定危険部位の除去や肉骨粉の飼料利用の禁止の徹底といった感染防止措置に加え、国内における BSE の浸潤状況の把握を目的としたアクティブ・サーベイランスが開始された。食用にと畜される全ての牛を対象としたと畜場サーベイランスが 2001 年 10 月から開始され、農場等で死亡する 24 か月齢以上の牛を対象とした死亡牛サーベイランスは 2004 年の 4 月には全都道府県で開始された。その結果、初発例の摘発以降、と畜場サーベイランスにより 21 頭、死亡牛サーベイランスにより 14 頭の合計 36 頭の感染牛が摘発されている。

飼料規制などの感染防止措置が徹底されたことにより、2009 年の最終発生以降、新たな感染牛は確認されておらず、また、感染時期を示す感染牛の誕生年は最も遅い牛で飼料規制直後の 2002 年 1 月となっている。こうした状況を踏まえて、日本は 2009 年 5 月に OIE から「管理されたリスク」の国として認定されており、2013 年 5 月にはさらに「無視できるリスク」の国として認定された。このように、日本における BSE の感染リスクが低下してきていることは明らかであり、現在実施されている死亡牛の BSE サーベイランスについても、これまでに実施されたサーベイランスの結果等を踏まえて、順次見直される必要がある。

一方で、死亡牛サーベイランスでは、と畜場サーベイランスと比較すると、なんらかの異常を示す牛が検査される傾向があるため、仮に BSE 感染牛がいた場合、死亡牛サーベイランスで発見される可能性が高くなる。このため、OIE が各国の BSE サーベイランスの実施量を評価するために定めているサーベイランスポイントにおいても、と畜場サーベイランスより高いポイントが死亡牛サーベイランスに与えられている。また、「無視できるリスク」の国であっても、一定のサーベイランスポイントを満たす必要があることから、「無視できるリスク」の国として認定された以降も、一定程度の死亡牛サーベイランスを継続する必要がある。

以上の点を踏まえ、本事業では、次のとおり、サーベイランスの見直し等に活用できるよう死亡牛サーベイランスのデータ等の解析を行うとともに、継続的にサーベイランスデータの蓄積及び活用ができるよう、データベースシステムの設計を行う。

2. 研究内容

(1) 中課題1：新たな死亡牛の BSE 検査計画のシミュレーション

これまでに実施された、と畜場サーベイランス、死亡牛サーベイランスの検査実績及び感染牛の摘発状況に基づいて、日本における BSE 感染状況の推定と将来の発生予測を行う。この際の手法としては、感染牛1頭ごとの感染時期や摘発時期を再現するモンテカルロ・シミュレーションによる推定と、EU が開発した BSurvE モデルによる推定を行う。シミュレーションに当たっては、現行の死亡牛サーベイランスとの比較を行うとともに、都道府県別、月別検査頭数や、検査によって得られるサーベイランスポイントの算出等を行う。

(2) 中課題2：新たなデータベースシステムの設計

現行の死亡牛サーベイランスデータベースシステムの設計を踏まえ、システムの安定性、継続性、利便性等を考慮した、新たなデータベースシステムを設計し、最新のワークステーションで稼働するシステムとして構築する。

3. 年次計画

項目	平成25年度	平成26年度	平成27年度
1. 新たな死亡牛の BSE 検査計画のシミュレーション	シミュレーション	解析（動物衛生研究所）	
2. 新たなデータベースシステムの設計	システムの設計・構築（動物衛生研究所）		
所要経費（合計）	4,100 千円	千円	千円

4. 実施体制

項目	担当研究機関	研究担当者	エフォート (%)
研究総括者	動物衛生研究所	山本 健久	30
1. 新たな死亡牛の BSE 検査計画のシミュレーション	動物衛生研究所	○ 山本 健久 早山 陽子 筒井 俊之	前出 10 5
2. 新たなデータベースシステムの設計	動物衛生研究所	○ 山本 健久 早山 陽子	前出 前出

研究担当者欄について、中課題担当者には○、小課題担当者には△を付すこと。

Ⅱ. 研究実績報告

1. 中課題1：新たな死亡牛の BSE 検査計画のシミュレーション

(1) 成果の概要

工程表	進捗状況・成果
モンテカルロ・シミュレーションと BSurvE モデルの 2 つのシミュレーションモデルを用いて、日本における BSE の感染状況の推定と、将来の発生予測を行った。(平成 25 年度)	2012 年までの BSE サーベイランスにおける摘発データを用いて、2 つの手法によりシミュレーションを行った。モンテカルロ・シミュレーションの結果、乳用牛と肉用牛のそれぞれにおける合計感染頭数は、それぞれ 222 頭 (95%信頼区間 109~461 頭) 及び 2 頭 (2~67 頭) と推定された。これらの感染牛は、95%信用区間の上限で評価した場合でも、2010 年には全て死亡したと推定された。一方、BSurvE モデルに 2008 年以降の 5 年間のデータを入力して感染状況を推定したところ、2001 年以降生まれの牛の感染頭数の最尤推定値は全て 0 頭であった。 <u>(平成 25 年度) ※ 1</u>
死亡牛サーベイランスの検査対象月齢を入力すると、都道府県別、月別検査頭数の推定や、検査によって得られるサーベイランスポイントの推定が可能な、Microsoft Excel で動作する計算ツールを作成した。(平成 25 年度)	と畜場の検査 (全頭、48 か月齢以上、全廃) 及び死亡牛サーベイランス (24 か月齢以上 (現行)、48 か月齢以上、96 か月齢以上) について条件を変えて、獲得できるポイントを推定したところ、例えばと畜場検査を全廃し、死亡牛サーベイランスを 48 か月齢以上とした場合、年間獲得ポイントは 49,541 ポイントで、「無視できるリスクの国」に求められる年間 21,429 ポイントを満たすことができると考えられた。 <u>(平成 25 年度) ※ 2</u>
成果目標：日本における現在の感染状況を推定するとともに、検査計画を変更した場合のサーベイランスポイントを推定。	

< 成果の概要の補足 >

※ 1：モンテカルロ・シミュレーションは、感染牛 1 頭ごとの感染、発症、摘発を、それぞれ特定の確率分布に基づく乱数として発生させることにより、感染牛の摘発年

齢や頭数を再現する手法。

BSurvE モデルは、OIE 加盟国が自国での感染状況を評価できるよう、2004 年に英国の中央研究所とニュージーランドのマッセー大学によって提案された、Microsoft Excel で動作する計算プログラム。

シミュレーションモデルを用いて推定された、1995 年度から 2001 年度までに生まれた感染牛の、誕生年ごとの頭数を図 1 に示した。乳用牛での感染は 1995 年度生まれの牛で最も多く、最尤推定値で 160 頭（95%信頼区間：80-295 頭）と推定された。肉用牛での感染は乳用牛よりはるかに少なく、最尤推定値は、感染牛 1 頭が確認された 2000 年度と 2001 年度で 1 頭であり、それ以外の年では 0 頭であった。信頼区間の上限は、早い年度ほど大きく、1995 年度で 28 頭だった。

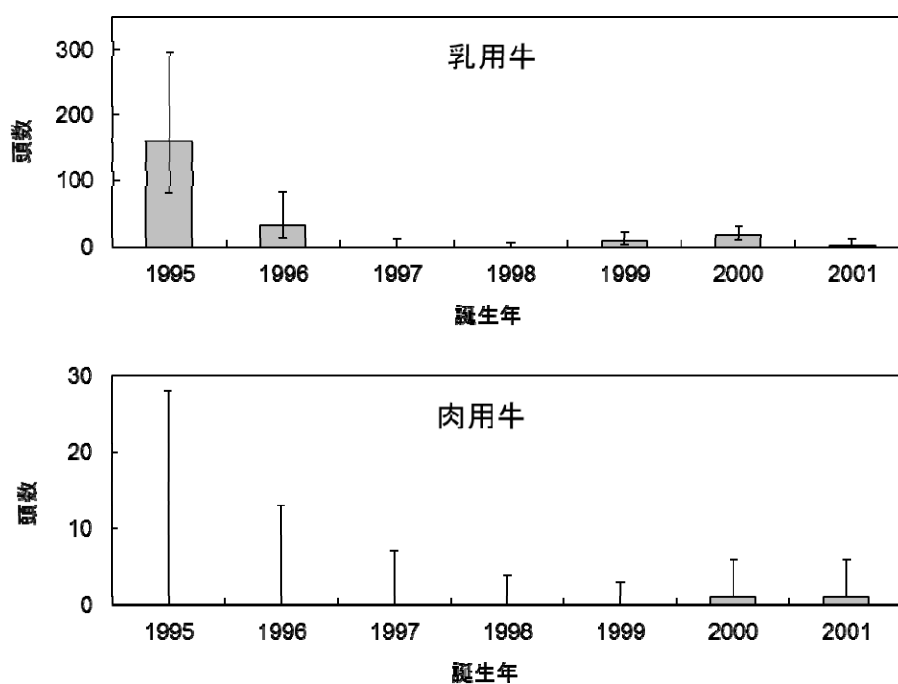


図 1 誕生年ごとの推定感染頭数

・感染牛の摘発・死亡年

ベースモデルで推定された、1995 年度から 2001 年度までに生まれた感染牛の、死亡年ごとの頭数の 97.5%値を図 2 に示した。図 2 では、感染牛を、摘発期以前に死亡する牛、摘発期に達しているが摘発されない牛、摘発される牛の 3 区分（全ての感染牛はいずれかの区分に該当する）に分けて死亡年ごとに示している。

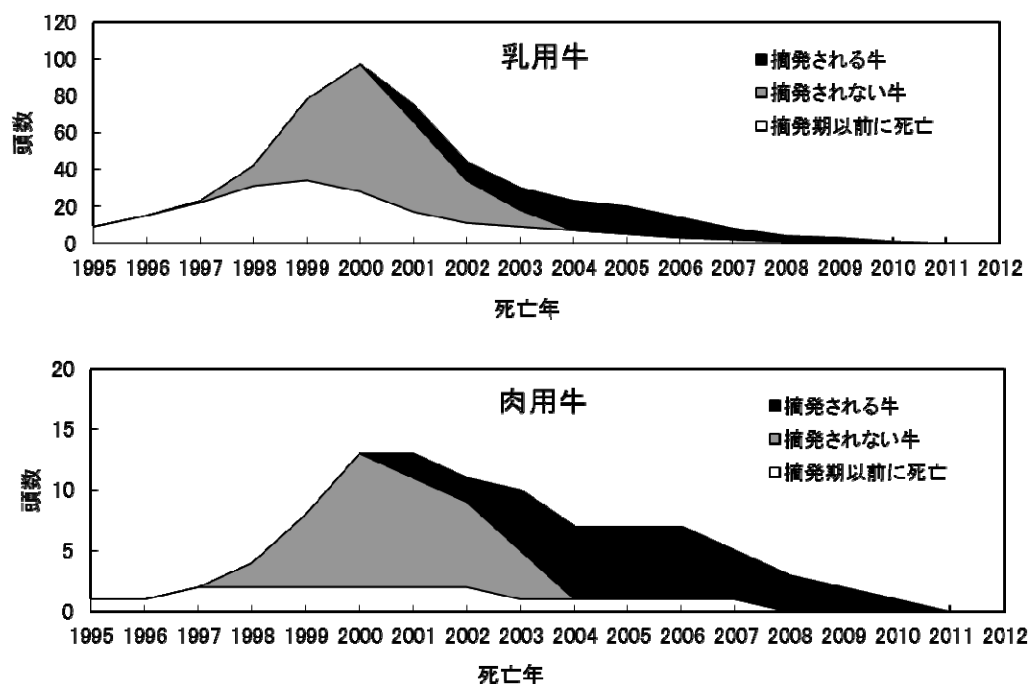


図2 死亡年ごとの推定感染牛頭数

サーベイランスが開始された2001年度以降、摘発期にあるにもかかわらず摘発されない牛の頭数は減少していく。2004年度以降は、摘発期に達した感染牛は全て摘発されることとなる。摘発期に達する以前に死亡する感染牛は、2009年度以降は認められなくなる。感染牛が摘発される最後の年は、乳用牛と肉用牛のいずれにおいても2010年度であった。

BSurvEモデルで推定された感染状況を表1及び図3に示した。1万頭あたりの感染頭数の最尤推定値（確率論的な推定の結果、最も確からしいと考えられる推定値）は、感染牛1頭が摘発された2000年で最も高く0.62頭であり、それ以外の全ての年では0頭と推定された。95%信頼区間の上限は、2000年で最大の2.9頭を示した後は1頭未満となり、2007年以降で徐々に増加し、2010年に1.3頭であった。2012年時点で生残している牛群内における推定有病率は、最尤推定値で1万頭あたり0頭、95%信頼区間の上限で同0.34頭（合計頭数は65頭）と推定された。なお、感染牛の摘発があった2000年生まれの牛は、2012年には牛群内に残っていないと推定されており、生残牛における有病率の最大推定値（1万頭あたり0.34頭）は全て、摘発のない年に生まれたコホートでの推定結果に由来するものである。すなわち、この結果は、摘発データに由来するものではなく、BSEは潜伏期間が長いために、サーベイランスの結果からは若齢牛の感染状況を評価することができず、推定の不確実性があることによるものである。

表 1 誕生年コホートごとの推定感染頭数

誕生年	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	合計	生残牛の 推定有病率
生まれた頭数	1,360,394	1,360,394	1,360,394	1,360,394	1,360,394	1,360,394	1,360,394	1,360,394	1,360,394	1,360,394	1,360,394		
2012年の生残頭数	28,290	37,709	50,384	66,619	88,946	120,160	160,601	208,894	260,531	302,367	602,716	1,927,217	
95%信頼区間の上限													
感染頭数	398	132	67	36	26	24	23	29	46	99	173		
残存頭数	0	0	0	0	0	0	1	2	5	18	38	65	0.000034
最尤推定値													
感染頭数	84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
残存頭数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000000

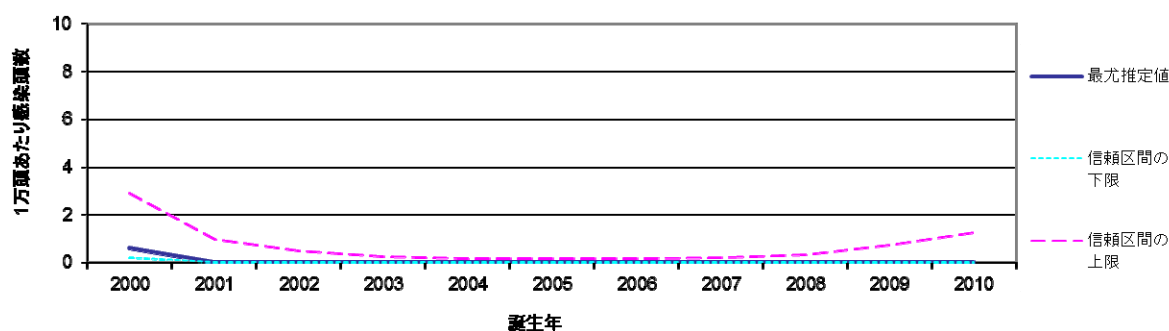


図 3 誕生年コホートごとの推定感染頭数の推移

※ 2 様々な条件で死亡牛サーベイランスを見直した場合の影響について、

- ・ 検査法別、検査区分別の検査頭数
- ・ 検査法別、検査区分別の年間獲得ポイント
- ・ 目標ポイント（年間 21,429 ポイント）に対する達成率
- ・ 死亡牛サーベイランスにおける都道府県別検査頭数

といった観点から評価した。見直しの条件としては、農林水産省の意見を踏まえ、条件の周知徹底が容易であること、サーベイランス実施時の対象牛の選択に無理を生じないことを考慮し、

- ・ 検査月齢を変更する
- ・ 検査を実施する都道府県を限定する

の 2 つの方法により行うこととした。また、実際にどのような見直しが行われるかは現時点で不明であることから、農林水産省の担当者が任意の条件で見直しによる影響が把握できるよう、Microsoft Excel®を用いた、検査頭数や獲得ポイントの推定ツールを作成した。このツールを用いた推定の結果を表 2、3 に示した。

表 2 と畜場 48 か月齢以上、死亡牛 96 か月齢以上、全都道府県

年齢	合計検査頭数				獲得ポイント				合計
	健康と畜	死亡牛	緊急と殺	発症	健康と畜	死亡牛	緊急と殺	発症	
0～1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2～3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4～6	95,247	0	2,016	0	19,049	0	3,226	0	22,275
7～8	43,422	5,757	1,363	0	4,342	2,303	954	0	7,599
9～	67,781	11,289	1,343	0	0	1,129	269	0	1,398
合計	206,450	17,046	4,722	0	23,392	3,432	4,448	0	31,272

目標ポイント達成率
146%

表 3 と畜場 全廃、死亡牛 48 か月齢以上、全都道府県

年齢	合計検査頭数				獲得ポイント				合計
	健康と畜	死亡牛	緊急と殺	発症	健康と畜	死亡牛	緊急と殺	発症	
0～1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2～3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4～6	0	39,637	3,590	0	0	35,673	5,744	0	41,417
7～8	0	14,278	1,575	0	0	5,711	1,103	0	6,814
9～	0	11,289	905	0	0	1,129	181	0	1,310
合計	0	65,204	6,070	0	0	42,513	7,028	0	49,541

目標ポイント達成率
231%

2. 中課題 2：新たなデータベースシステムの設計

(1) 成果の概要

工程表	進捗状況・成果
現行の死亡牛サーベイランスデータベースシステムの設計を踏まえ、新たなデータベースシステムを設計し、最新のワークステーションで稼働するシステムとして構築した。 (平成 25 年度)	現行のシステムの機能を踏まえ、新システムでは、ア) 報告事項や届け出様式の変更機能、イ) 都道府県段階とシステム段階のエラーチェック機能、ウ) 複数のデータファイルの一括登録機能、エ) 複数の条件を組み合わせたデータ検索機能などを追加し、より正確・効率的な処理が可能となった。<u>(平成 25 年度)</u>
成果目標：将来の届け出様式の変更にも対応した、新たな死亡牛サーベイランスデータベースシステムを構築。	

Ⅲ. 主要な成果

1. 成果の内容

- 1) 死亡牛 BSE サーベイランスのデータ解析及び新たなサーベイランス計画の検討報告書

中課題 1 の全ての取り組みについて、それぞれ目的、方法、結果に区分するとともに、適宜図表を添付して説明。(全 18 ページ)

- 2) 獲得ポイント計算ツール (Microsoft Excel ワークシート)

Microsoft Excel のワークシートを利用した計算ツール。死亡牛サーベイランスの検査対象月齢などを入力することで、OIE コードに基づくサーベイランスポイントを得ることができる。

- 3) 死亡牛サーベイランスデータベースシステム

Windows 7 64bit PC 本体、モニタ、バックアップ電源、バックアップハードディスクなどで構成。設定したスケジュールに基づいて自動バックアップされる機能を備える。

2. 成果の活用

- 1) 死亡牛 BSE サーベイランスのデータ解析及び新たなサーベイランス計画の検討報告書

消費・安全局動物衛生課において、将来のサーベイランス計画を検討するための資料として活用。

- 2) 獲得ポイント計算ツール (Microsoft Excel ワークシート)

消費・安全局動物衛生課において、将来のサーベイランス計画を検討する際に活用。

- 3) 死亡牛サーベイランスデータベースシステム

BSE 死亡牛サーベイランスの結果を入力・活用するために利用。

Ⅳ. 論文、特許等の実績等

別紙のとおり

別添

論文、特許等の実績等

学術論文

タイトル、著者名、学会誌名、巻、ページ、発行年月	機関名

口頭発表

タイトル、発表者名、学会等名、発表年月	機関名

出版図書

区分:①出版著書、②雑誌、③年報、④広報誌、⑤その他

区分	著書名、(タイトル)、著者名、出版社名、発行年月	機関名

国内特許権等

特許権等の名称	発明者	権利者 (出願人等)	特許権等の種類	番号	出願年月日	取得年月日	機関名

国際特許権等

特許権等の名称	発明者	権利者 (出願人等)	特許権等の種類	番号	出願年月日	取得年月日	機関名