

欧州委員会
保健・消費者保護総局

理事会 C-科学的意見
CI-科学的意見のフォローアップ及び普及

意見及び報告書

背根神経節を含むウシの脊柱による

ヒトへの BSE 感染リスクの評価

2002 年 5 月 16 日の科学運営委員会にて採択

意見

(a)これまでに実施された BSE 監視の結果(特に BSE 陽性症例の月齢構成)と、(b)ウシの背根神経節によりもたらされるリスクについてアイルランドで最近行われた評価を踏まえて、科学運営委員会は次の通り要請を受けた。

- (1) 背根神経節が持つかもしれない BSE 感染性の及ぼすリスクについて、アイルランド食品安全局に最近提出された数量的評価を評価すること。
- (2) 背根神経節を含むウシの脊柱が [消費者に] もたらす BSE のリスクを、数量的に評価すること。
- (3) 脊柱をウシ科動物の特定危険部位として取扱う上での月齢制限を、現在の 12 ヶ月から引き上げることが正当化できる証拠が見つかるかという問いに答えること。もし引き上げ可能ならば、その上げ幅と条件は何か。そうでないならば、引き上げに必要な条件は何か。

TSE/BSE 特別部会による添付の報告書に基づき、科学運営委員会は上の三つの設問に対して以下の通り回答する。

- 1) 背根神経節が持つかもしれない BSE 感染性リスクの数量的評価に関する(1)及び(2)について

アイルランド食品安全局に提出されたリスク評価は、科学的に信頼できるものの、適用範囲はアイルランドに限られると科学運営委員会は考える。この中で提示されたリスクの推定値は、国により消費パターン¹も BSE 発生率も異なるため、他の国々に一般化して適用することはできない。

他の国々や大陸側の EU 諸国全体について同様の評価をするためには、当該国または EU について適切な情報を集めることが必要と思われるが、そうした情報の中には、すぐには入手しにくく実地調査を通じた情報収集が必要なものもある。

このようなリスク評価にあたって非常に重要な要素の一つが、潜伏期間中に脊髄と背根神経節が感染性を持ち始める時期である。従来は、唯一の実験(通常「ウシ病原性研究」と呼ばれるもの)から得られたデータに基づき、脊髄の感染性が検出できるのは潜伏期間の末期になってからであるので、臨床的症状が発現する可能性がまだない月齢 12 ヶ月以下の骨付き肉や(ゼラチンや脂肪製造目的の)脊椎骨の消費が正当化されてきた。しかし、この BSE ウシ病原性研究に基づいて、中枢神経系組織が検出可能な感染性を持つ時期を全潜伏期間に対する比率で示すことはできないし、当該研究の検体数が少ないため、臨床的症状が発現する数ヶ月前まで脊髄には感染性がないと結論付けることはできない。

より多くのデータが入手可能な、他の動物種による実験(マウス、ハムスター、霊長類、ヒツジなど)によれば、科学運営委員会が 2001 年 1 月 12 日に設けた仮説、すなわち一般に、妥当な程度に最悪の場合の想定として、背根神経節と脊髄がもたらすリスクは潜伏期間の後半の方が高いという仮説は、依然有効である。

¹ 個人別消費量、骨付き肉製造に使用される部位、骨付き肉やその他背根神経節付きで消費される部位の消費頻度、屠体の月齢構成など。

2) (3)の、脊柱をウシの特定危険部位として取扱う上での月齢制限を、12 ヶ月から引き上げることを正当化する証拠について

- a. 飼料禁止令以前に産まれたウシの脊柱を特定危険部位として取扱う上で、月齢制限を12 ヶ月から引き上げることを正当化できるか否かという問いについては、病原性調査の入手可能な結果、あるいは1998年初頭以前のリスク状況を反映する2001年のBSE簡易検査プログラムの結果のいずれをもってしても、結論づけることはできない。
- b. 科学運営委員会は、2001年1月12日付けの当委員会の意見、つまり全面的飼料禁止令以後に産まれたウシについて、当該禁止令が適切に実施される限り感染のリスクは低いという意見をここに確認する。飼料禁止令を適切に実施するための手引きは、「効果的な飼料禁止—第三国のための手引き2001年7月18日²」として提供されている。
- c. 科学運営委員会は、全面飼料禁止令も含め2001年1月12日付け意見で掲げた継続的なリスク管理策を実施する際に、その前後のヒトの曝露リスクを評価することを、加盟諸国に提言する。

そのような評価に基づけば全EUに関する評価が可能になるとともに、背根神経節を含む特定危険部位に関するヒトのBSE感染リスクについて、科学運営委員会がその意見を再検討し改訂することができるようになる。

² ホームページアドレス：http://eurpa.eu.int/comm/food/fs/bse/index_en.html.

背根神経節を含むウシの脊柱によるヒトへの
BSE 感染リスクの評価に関する報告書

2002年5月2日のTSE/BSE 特別部会による最終版

目次

| | |
|--|----|
| I. 背景及び要請 | 5 |
| II. 背根神経節を含むウシの脊柱による消費者の BSE 感染リスクの数量的評価..... | 6 |
| III. 中枢神経系、脊髄神経節、及び脳神経節の感染性が曝露後検出可能となる時期に関する ウシ BSE 病原性研究の解釈..... | 7 |
| IV. 2001 年後期の EU での簡易検査による BSE 陽性症例の月齢構成分析..... | 11 |
| V. 結論 | 19 |
| VI. 参考文献 | 19 |

付属文書

I. 背景及び要請

1. 科学運営委員会は1997年12月9日付けの特定危険部位に関する意見の中で、脊柱について、脊髄及び背根神経節と近接して汚染の可能性があるため特定危険部位として取扱うべきだと提言した。

科学運営委員会は、1999年12月のヒトの曝露リスクに関する意見の中で、BSE感染したウシの中の総感染性量に占める脳、脊髄、背根神経節の割合が、それぞれ64.1%、25.6%、3.8%であると述べた。この意見の中で科学運営委員会は、脳、脊髄、背根神経節及び三叉神経節はヒトが直接摂取すると危険が大きいことを、数量的データに基づいて認めた。

反芻動物組織中のTSE感染性分布に関する2002年1月11日付けの科学運営委員会の意見及び報告書より、以下のことが推論できる。

入手可能なデータは不完全で、情報の多くは、実験的な経口投与後の感染性分布に関する唯一の研究から得られたものである。実験的に経口投与されたウシの組織のうち感染性を示す部位について、その感染力の値がマウスによる潜伏期間分析から推定されたが、これによれば、中枢神経系を含めて、ほとんどの感染組織の感染力は分析の検出限界に近いと考えられる。同じ組織をウシでの生物学的検定により再評価した結果は、予備段階ではあるがマウスによるデータを裏付けるものとなっている。ただし、この分析が完了するには、少なくともあと5年を要する。比較的多量の未処理のBSE感染部位を経口で投与したBSE病原性の実験的研究において、潜伏期間が最短で35ヵ月だったのに対し、〔従来型のマウスによる生物学的検定法によれば〕中枢神経系が感染性を示す証拠は投与後26ヵ月の時点では検出されなかったものの、32ヵ月の時点では検出された（Wells他1998年）。しかしながら、中枢神経系（または、その他の組織）について感染性が初めて検出できる時期と潜伏期間の関係を説明できるデータは、この研究からは得られない。なぜならば、この研究では、全検体の潜伏期間の範囲が（研究が逐次殺処分方式をとっていたため）特定できないからである。自然発生のBSEでは中枢神経系が感染性を持ち始める月齢（あるいは潜伏段階）は不明であり、実験的諸研究の入手可能な結果によっても、いつBSE感染検体の中枢神経系が感染性を示し始めるか予測することはできない。「病原性研究」（G.A.H. Wells、未公表データ）において病気を引き起こすために投与されたものと同様のBSE感染源を経口投与されて感染したウシの用量反応データによれば、平均潜伏期間はほぼ45ヵ月と考えられる（範囲は33～55ヵ月）。末梢から感染したげっ歯類のスクレイピーの実験的研究及び自然発生したヒツジスクレイピーのデータ（2000年4月13日・14日採択の「小型反芻動物の特定危険部位に関する意見」）によると、潜伏期間の約50%の時点で中枢神経系が感染性を示す。ウシのBSEにもこのような一定率の関係が当てはまるかどうかは不明だが、既存データに基づく限り、自然発生のBSEにおいて、感染性は、臨床的発病のはるか以前に、最初に中枢神経系で検出可能となるとみなすのは不合理ではなさそうである。従来型のマウスによる生物学的検定では臨床的徴候が出るわずか3ヵ月前に初めて検出できるかもしれないが、実地症例の平均予想潜伏期間が60ヵ月の動物であれば、少なくとも理論的には30ヵ月前に感染性が生ずる可能性がある。

2001年1月12日付けの特定のウシ組織及び動物由来製品のBSEに関する安全性についての意見で、科学運営委員会は、妥当な程度に最悪の仮説として、一般的に背根神経節と脊髄がもたらすリスクは、潜伏期間の後半のほうが高いという見解を示した。科学運営委員会の結論は、月齢が12ヵ月を超えた個体の脊柱に付いた肉は、BSEの潜伏期間中でないと断言できない限り摂取すべきではない。科学運営委員会はまた、簡易検査による監視結果が、この点に関する追加情報を提供することになると述べている。

2001年1月12日付けの科学運営委員会の意見（EC、2001年）を受けて、月齢が12ヵ月を超えるウシの脊柱は特定危険部位と分類された。特定の国々で特定の条件の下で、適用除外措置が取られるものと予想された。さらに、該当する月齢群についてEU域内のウシのBSE発生率統計に照らして、脊柱除去の年齢制限が見直されることが予想された。この見直しは、BSE監視の結果に基づくものとなるはずである。

2001年1月から12月の間に実施された監視活動において、EU域内のウシ約850万頭に対してBSE簡易検査が行われた。検査の対象集団は、月齢30ヵ月を超える健康な家畜（一部の加盟国では、月齢24ヵ月を超えるもの）、感染リスクがある個体、及び疑わしい個体である。

2. 2001年10月に、委員会部局はアイルランド食品安全局向けに実施された「背根神経節のBSE感染性によるリスクの評価」（DNV2001年）の結果を受け取った。このリスク評価はアイルランド固有の条件に適合するものではあるが、Det Norske Veritas (DNV) 社の1997年のリスク評価（DNV1997年）を方法的及び科学的に更新するものでもある。1997年のリスク評価とその結果は、2000年4月14日付けの「英国による骨付き肉消費禁止令解除決定」に対する科学運営委員会意見（E.C.2000年a）、及び2000年9月15日付けの「英国からの骨付き子ウシ肉輸出」に対する科学運営委員会意見（E.C.2000年b）において、広く引用し活用されている。
3. (a)これまでに実施されたBSE監視の結果(特にBSE陽性症例の月齢構成)と、(b)ウシの背根神経節がもたらす可能性があるリスクの最近の評価(DNV2001年)を踏まえて、科学運営委員会は次の通り要請を受けている。
 - － 背根神経節にあるかもしれないBSE感染性によるリスクについて、アイルランド食品安全局に最近提出された数量的評価を評価すること。評価は添付参照のこと。
 - － 背根神経節を含むウシの脊柱が〔消費者にもたらす〕BSEのリスクを数量的に評価すること。
 - － 脊柱をウシ科動物の特定危険部位として取扱う上での月齢制限引き上げを正当化できる証拠が見つかるかという問いに答えること。もし引き上げ可能ならば、その上げ幅と条件は何か。もし可能でないならば、引き上げに必要な条件は何か。
4. G.Wells博士（ウシBSE病原性論的側面を担当）とS. Bird博士（データ分析を担当）を共同報告者とする報告書が作成された。この報告書は、2002年5月2日のTSE/BSE特別部会において議論され、完成され、採択された。

II. 背根神経節を含むウシの脊柱による消費者のBSE感染リスクの数量的評価

ウシの脊柱及び背根神経節への曝露が消費者にもたらすBSEリスクの数量化に関する唯一入手可能な科学的分析は、Det Norske Veritas (DNV) 社が英国（1997年）及びアイルランド（2001年）について実施した数量的評価だけである。これらの報告書は、「両国国民」が感染した背根神経節を摂取するリスクとその感染性の程度を、ヒト経口ID₅₀という単位を用いて推定している。このDNV社の報告書（1997年）はまた、残留脊髄組織で汚染された脊柱によるリスクも推定している。

シナリオと前提条件の設定³に基づく、これらの評価結果は次の通りである。

³ シナリオと前提条件に含まれる項目は、例えば、骨無し肉と骨付き肉の割合、骨とともに除去される背根神経節の割合（%）、骨付き肉とともに食べられる背根神経節の割合（%）などである。

1997年の英国（月齢30ヵ月未満のウシに由来するすべての消費肉）（DNV1997年）

- 英国の全人口が1997年中に曝露していたであろう背根神経節の総感染性の中央値（すなわち、社会的危険）は、0.004~0.25 ヒト経口 ID₅₀である（最も可能性が高いシナリオは、0.05 ヒト経口 ID₅₀）。これに対応する95百分位数は 2×10^{-5} ~63 ヒト経口 ID₅₀である。
- 平均的な個人リスクの中央値は、1997年で1人当たり 7×10^{-11} ~ 5×10^{-9} ヒト経口 ID₅₀の範囲となる。これに対応する95百分位数は 4×10^{-13} ~ 1×10^{-6} ヒト経口 ID₅₀である。

2000年のアイルランド（DNV2000年）

（月齢12ヵ月を超えるウシからの脊柱除去が義務付けられる以前で、かつ、簡易検査の普及以前。ただし、アイルランドの肉生産量の約89%が輸出用であることを考慮したものの。）

- アイルランドの全人口が2000年中にさらされていたであろう背根神経節の総感染性の中央値（すなわち、社会的危険）は、0.008~0.6 ヒト経口 ID₅₀である。これに対応する95百分位数は 5×10^{-5} ~110 ヒト経口 ID₅₀である。
- 平均的な個人リスクの中央値は、2000年で1人当たり 3×10^{-9} ~ 2×10^{-7} ヒト経口 ID₅₀の範囲となる。これに対応する95百分位数は 2×10^{-11} ~ 4×10^{-5} ヒト経口 ID₅₀である。

上記のリスク推定値は、国により消費パターン⁴もBSE発生率も異なるため、他の国々に一般化して適用することはできない。他の国々や大陸側のEU諸国全体について同様の評価をするためには、関連情報をあらかじめ収集することが必要と思われるが、そうした情報はすぐには入手しにくく実地調査を通じた情報収集が必要なものもある。

しかしながら、EU加盟諸国の現時点（2002年）でのリスクが1997年の英国や2000年のアイルランドのリスクを大きく上回るとは考えられない。これらの評価の時点で、両国のBSE発生率は他のEU諸国より高かった（例外として、ポルトガルはアイルランドより高かったが）、BSE簡易検査を用いての監視改善もなされていなかったからである。

それでもなお、推定されるリスクは皆無ではない。しかし、そうしたリスクは主に「唯一」潜伏期間の最後の12ヵ月における動物が持つ感染性に基づくものであるから、潜伏期間の十分に早い時期の個体に由来するものであれば、背根神経節と脊椎骨に付着した脊髄が感染性を示す可能性はごく小さく、リスクとはならないと結論付けることができる。

III. 中枢神経系、脊髄神経節、及び脳神経節の感染性が曝露後検出可能となる時期に関するウシBSE病原性研究の解釈

- a. 2002年1月11日付けの科学運営委員会の意見書は、反芻動物組織におけるTSE感染性分布に関して2001年12月時点での解明状況を示すものである（E.C.2002年）。この意見書は、実験的にBSE病原体に感染させて逐次殺処分したウシから得られた組織を、マウスに接種して生物学的検定を行った結果（VLA病原性研究）をまとめたものである。この意見書は、併せて、同じ病原性研究でウシから得た組織をウシに接種して行った生物学的検定の中間結果も示している。

⁴ 個人別消費量、骨付き肉製造に使用される部位、骨付き肉やその他背根神経節付きで消費される部位の消費頻度、屠体の月齢構成など。

この病原性研究の研究方法については、既に述べられている (Wells 他 1996 年、Wells 他 1998 年)。要約すると、BSE の発症履歴のない飼育場から 1991 年産まれの子ウシが 40 頭集められた。月齢 4 ヶ月の時、30 頭にはそれぞれ 100 g ずつ、BSE にかかった 75 頭の個体から採取して保存されていた脳幹を経口投与した。10 頭は投与を行わず対照群とした。

研究期間中を通して、臨床的な発病を検知するためにウシの臨床的観察が続けられた。

月齢 6 ヶ月時及びそれ以降は、4 ヶ月おきに感染後 22 ヶ月になるまで、3 頭の処置済み子ウシと 1 頭の対照群の子ウシが屠殺された。それ以降は感染後 40 ヶ月にいたるまで、経口投与を受けたウシ及び対照群のウシが任意の間隔で屠殺された。

無菌状態で組織を採取して、マウスで感染性分析が行われた。逐次殺処分するつど、リンパ細網系 (LRS)、末梢神経系 (PNS)、中枢神経系 (CNS)、消化管、横紋筋と主要体腔内器官を中心に 44 の組織から接種材料が作られた。すべての接種材料は生理食塩水による 10% 懸濁液として用意され、いくつかの組織については抗生物質が加えられた。各殺処分時に、経口投与を受けたウシの接種材料は組織ごとに一つにまとめられた。対照群の個体からも同様に、ただし 1 個体の組織だけで接種材料が作られた。試験接種材料と対照接種材料は、近交系マウス的大脑 (20 μ L) 及び腹膜 (100 μ L) に接種して、感染性の標準定性分析が行われた。

BSE に関する英国獣医学研究所の病原性研究から得られた広範囲にわたる組織については、マウス (RIII と C57BL の両方または一方) の大脑及び腹膜に接種して行う定性分析は既に完了している (Wells 他 1996 年、1998 年、1999 年及び未公表データ)。陽性組織の感染力価測定は実施されていないが、同系のマウスで行った BSE に感染した脳の滴定データと平均潜伏期間から、およその感染力価が得られている。感染性が検出されていない組織は、いずれもマウス (i.c./i.p.) LD₅₀/g が 10^{14} 未満しか含まないと言える。

ブールした BSE 感染ウシの脳の感染性に関して、ウシとマウスでの同時滴定を用いた研究 (VLA/CSG SE1821) も実施されていて、マウスの種の壁を越えた感染力価が一定の過小評価を伴うことが分かっている (詳細は E.C 2002 年)。これにより、過小評価は係数 500 倍であることが明らかになった (G.A.H. Wells 及び S.A.C. Hawkings 未公表データ)。相対力価で表すと、マウス (i.c./i.p.) LD₅₀/g として 10^0 は、ウシ (i.c.) LD₅₀/g として $10^{2.7}$ に相当する。あるいは、マウスによる生物学的検定法の検出限界 (マウス [i.c./i.p.] LD₅₀/g として約 10^{14} における) は、ウシ [i.c.] LD₅₀/g として 10^{41} に相当する。この研究からはまた、BSE 感染ウシの脳の感染性についてのおよその用量-潜伏期間曲線が求められた。これらの結果を受けて、元の病原性研究からいくつか組織を選んで、ウシの脳に接種する追加分析が実施された。今のところ、この分析研究では、既にマウスによる生物学的分析で陽性とみなされたいくつかの組織にのみ感染性が存在することが確認できる。

表 1 は BSE に感染したマウス及びウシの脳組織の感染力価測定から得られた既存の用量-潜伏期間反応データを活用し (EC2002 年の第 II.4 節、第 II.5 節及び表 4~6 参照)、脊髄に関する上記の実験研究の結果を、BSE の自然発生臨床例に関する同様の既存情報 (Foster 及び Fraser, 1994 年) と合わせて、まとめたものである。この表は、少数の個体で検出された感染性の程度について暫定的な分類を示すものであり、実験研究による組織と自然発生の組織の間に明らかな違いが見られるが、重大なものと考えてはいない。この相違は、臨床病期の違い、あるいは別の要因によるものかもしれない。