



# 米国のリスク管理と BSEサーベイランス

**Guy H. Loneragan, BVSc, PhD**  
**Epidemiologist – Feedlot Research Group**  
**West Texas A&M University**  
**Canyon, Texas, USA**

Prepared for U.S. MEAT EXPORT FEDERATION  
Tokyo, JAPAN, 27 September, 2005

**This project funded by US beef producers.**

# 今日のポイント

- 米国におけるBSEの発生拡大防止のための制御戦略
  - 生産者、政府の活動
- 強化サーベイランス計画
  - 対象とする家畜
  - 診断テスト
  - 結果
- 結果の意味するもの



# BSE について



- BSE は広く研究されている典型的な神経学的疾病
- 以下の点について十分な科学的情報が存在:
  - 原因となる物質と検出方法;
  - 病因の内容と伝達;
  - 疫学的情報と効果的管理方法
- 汚染された餌
  - MBMの混入した餌
- 水平的BSEの広がりには発生していない
  - BSE は伝染性はない

## 消費者と家畜の保護



- 唯一の感染経路:
  - MBM混入飼料による家畜感染
  - 人間によるSRMなどの感染物質の摂取
- 感染物質への暴露防止:
  - 家畜の感染可能性の低減により消費者を保護:
    - 牛への感染抑止
    - 追加的安全策としてのSRM除去
- 科学ベースによる一連の防止策の導入

# BSE リスク管理に対する米国のアプローチ

- 民間・政府の積極的な参画が不可欠
- 制御戦略の立案:
  - 米国への感染源物質の流入防止
    - BSE汚染国からの反芻動物の輸入規制(禁止)
    - MBMの輸入規制
  - 感染源物質の拡大防止
    - 反芻動物へのMBM給餌禁止
    - SRM 除去と適切なと畜管理
    - 英国、EU滞在経験者からの献血規制

# BSE リスク管理に対する米国のアプローチ



- 制御戦略のポイント:
  - 科学的有効データの活用
  - 冗長性の要求
  - リスク程度の計測
    - Harvard-Tuskegee Risk Assessments, International Expert Review
  - 科学的知識・情報の更新 (e.g, OIE)
- 十分な監視作業:
  - ターゲット・サーベイランス (USDA and CDC)
  - 業界による証明と保証
  - 政府規則への準拠
  - 政府によるプログラム監査の実施 (OIG, GAO).

# 輸入規制

- 米国農務省 (USDA)による規制
  - 動植物衛生検査局 (APHIS)
- 反芻動物 (牛,羊,山羊など)
  - 1989年、英国
    - BSE の発見
  - 1991年、BSEが発見された国
  - 1997年、EUのその他の国
  - 2005年、リスクに関する科学的解釈を反映させ変更
- Animal feeds:
  - 反芻動物のMBM (1989, 1991)
  - EUからのレンダリング製品の輸入 (2000)



# BSE の原因拡大の防止



- 1996年4月, 全米家畜生産者牛肉協会 (NCBA) 会員による動き:
  - 反芻動物への反芻動物由来のMBM給餌を自主的に禁止
  - 食品医薬品局 (FDA) に法的規制の必要性の評価の要請
- NCBAは家畜生産者の代表
  - 牧場、フィードロット
- 積極的な対策導入
  - BSE一頭目発見より7年前より実施

# BSE の原因拡大の防止



U.S. Food and Drug Administration



## Renderers in compliance with ruminant feed ban

WASHINGTON, D.C. – Companies subject to the Food and Drug Administration's ruminant feed rule to prevent bovine spongiform encephalopathy in the U.S. have a nearly 100-percent compliance rate, according to an update published by the Center for Veterinary Medicine this past month.

Of the 1,664 inspected firms handling prohibited materials, six firms, less than one percent, had official action taken against them. Only 171 firms were classified as "voluntary action indicated", which means inspectors found conditions of little regulatory significance yet still warranting correction. F.D.A. currently inspects 13,375 firms, only 15 percent of which are handling prohibited materials.



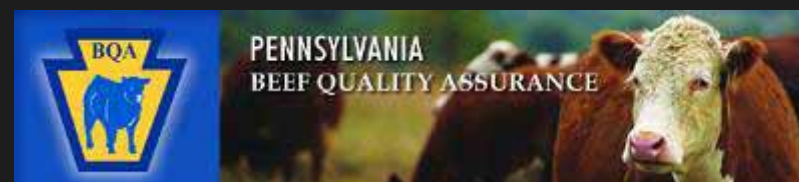
4 MEAT/POULTRY • October 2003 • www.MEAT/POULTRY.com

- 1997年8月, F D A による新たな規則の実施:
  - 反芻動物由来のたんぱく質の反芻動物への給餌禁止
    - ミルク, 血液関連製品, 残渣は除く
- 定期検査による準拠状況の監視
- 稼動している15,676施設 (レンダリング, 飼料工場, 農場併設配合飼料施設, 家畜生産施設, 輸送機関など. 2005年6月20現在)
  - 99.48%の準拠率 (類似プログラム中最高の準拠率)
  - 禁止飼料(反芻動物のタンパク)を扱う施設 (全体の26%):
    - 0.2% - 何らかの当局による強制指導等
    - 2.4% - 自主改善命令
- FDA による最新規則の発表

# BSE の原因拡大の防止



- NCBA / 州の関連生産者団体による生産者主導型の牛肉品質保証プログラム (BQA):  
*‘科学、研究、教育活動を通じ、業界が品質向上に傾注することにより消費者の信用と商品受け入れの最大化をめざす’*
- プログラム使用認証のプロセスにおいて:
  - 生産者の高い支持率と参加
  - 大量の記録保持の必要性
- 安全基準 1 (飼料、飼料添加物の使用に関して):  
*‘“禁止されている” 哺乳動物由来のタンパク BQA プログラムの元では使用してはならない。’*



# BSE の原因拡大の防止

## 食肉工場への確証 - 宣誓書

### “Prohibited Feed” Affidavit

I \_\_\_\_\_ (print), attest that to the best of my knowledge, the “finishing ration” fed to cattle under my authority, direction, or ownership and which are supplied to TFM for slaughter have not been fed "prohibited" mammalian protein as defined by FDA 21 CFR 589.2000.

My role in the cattle supply chain is (check one) :  
 Feedlot owner/operator  
 Order Buyer or Trader (*independent*)  
 Other (*describe*) \_\_\_\_\_

I agree that authorized TFM officials may conduct inspection of feed records and feed facilities at locations from which cattle under my direction (or ownership) are fed and which were slaughtered at an TFM facility.

Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Address: \_\_\_\_\_ Phone Number \_\_\_\_\_

Affidavits are to be renewed annually. Failure to have a current, signed affidavit on-record is cause for the “company” to refuse to slaughter cattle under your direction or ownership. The owner/agent should keep the yellow copy of this affidavit for your records.

Note: FDA CFR 589.2000 requires ruminant feeders to keep records for all feed they receive that contains animal protein products, whether or not the animal protein is prohibited material. Such records would include purchase invoices and labeling for all feeds containing animal protein products received. Copies of these records are to be made available to FDA upon request. The complete FDA rule can be accessed on the web site => ([www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_00/21cfr589\\_00.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_00/21cfr589_00.html)).

*All cattle producers are urged to secure similar "prohibited feed" assurances from their suppliers.*

For questions to \_\_\_\_\_  
(01/09/04)

Tyson Fresh Meats Form 2998

# と畜と食肉加工処理



- USDAによる規則制定と監視
  - 食品安全検査局 (FSIS)
    - 食肉、鶏卵関連商品の安全性確保
- 2004年1月対応策実施 (2003年12月、BSE発見直後)
  - 歩行困難牛の食用への使用禁止
  - と畜前検査の強化
  - 圧搾空気式スタンガンの使用禁止
  - BSEテスト牛の留め置き義務化
  - SRM (特定危険部位) の食用への使用禁止
  - SRMの先進的食肉回収システムによる処理禁止
  - 機械式脱骨肉の禁止



# と畜と食肉加工処理



## 特定危険部位

- 小腸と扁桃腺－すべての家畜が対象
  - 回腸遠位部と扁桃腺に変更
- 脳, 脊髄, 眼球, 三叉神経節, 背根神経節
  - > > > 30ヶ月齢以上
  - BSEと伝達するとされる組織
  - FSIS は頭蓋と脊柱も禁止
- 30ヶ月齢以上の枝肉－区別, 印字等の表示, 他と区別し作業

9 CFR § 310.22 January 12, 2004

<http://www.fsis.usda.gov/OPPDE/rdad/FRPubs/03-025IF.pdf>

# 制御戦略のまとめ

- 科学ベースの制御戦略:
  - リスクレベルの計測
  - 国内流入の制限
    - 輸入規制
  - 感染源物質の拡散防止
    - BSE感染源への暴露防止
  - リスク・アセスメント
- 防止策は機能しているか？
  - モニタリングとサーベイランスの確立
  - サーベイランスの役割の理解の必要性



# サーベイランスの役割



- サーベイランスの目的:
  1. 疾病の検知
  2. 疾病の拡散・広がり(有症率)の予測
    - BSE その国・地域における影響度は?
  3. 防止策の効果測定
    - 拡散・広がりの変化
    - 誕生日の特定と潜伏期間
  4. データの地域・国ベースのリスク評価への提供
- サーベイランスは適切なテスト使用とそれらの限界への理解に依存する

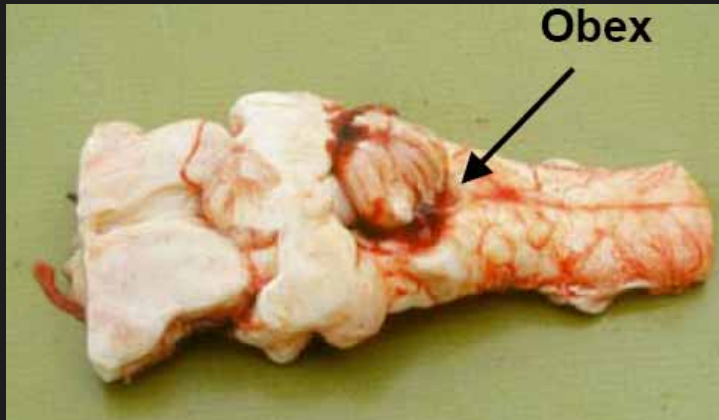


Image: Weybridge TSE Reference Laboratory

## サーベイランス

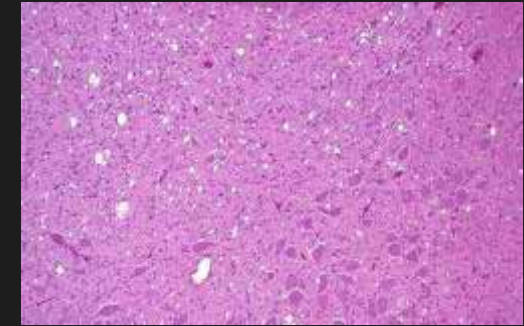
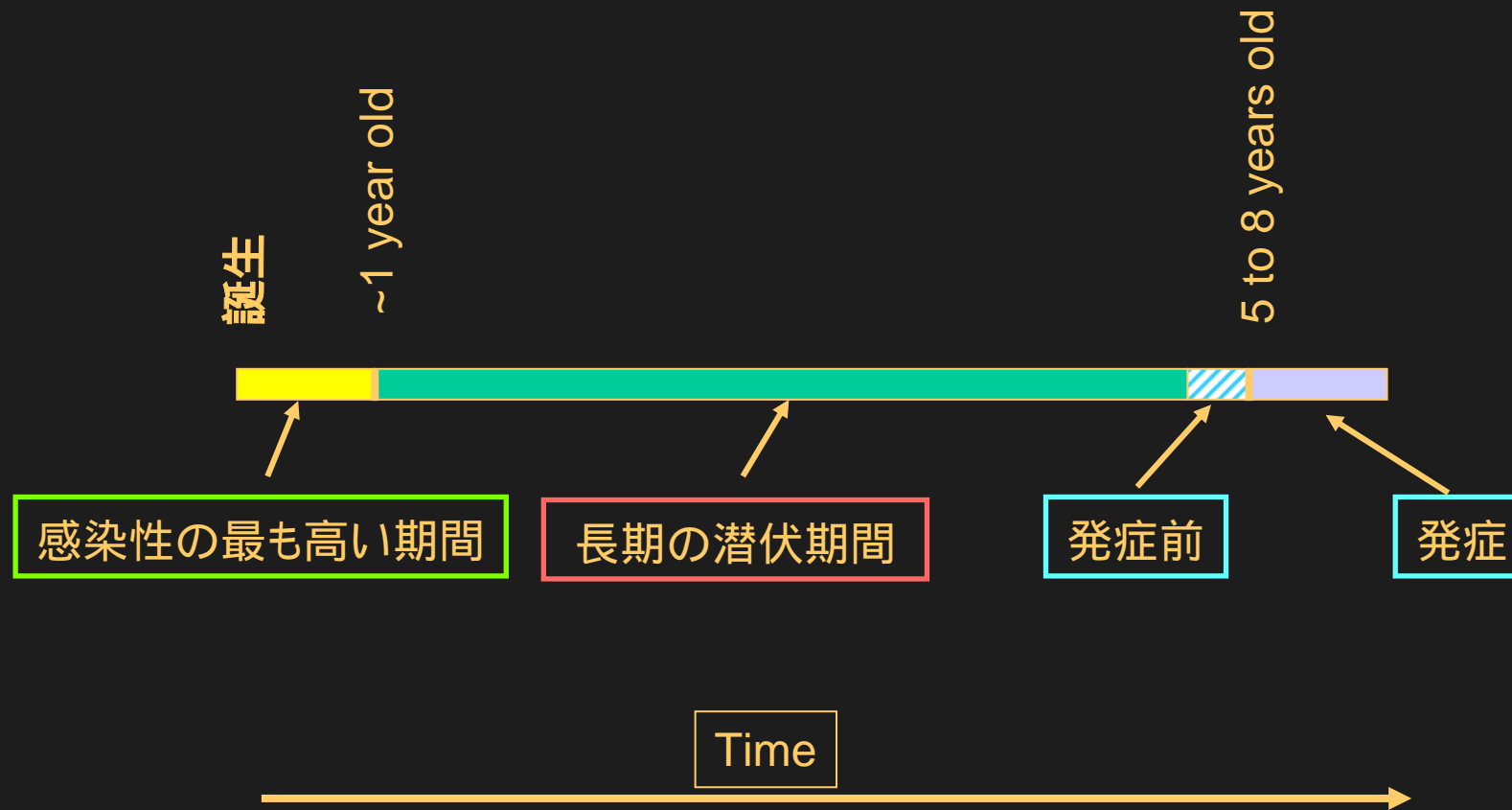


Image: USDA:APHIS

- 現在 **有効とされ、OIE 推奨** のテスト方法:
  - と畜後に採取されたサンプル
    - と畜前段階で有効とされるテストはなし
  - 脳組織に存在する抗プロテイナーゼ・プリオン (PrP<sup>sc</sup>, PrP<sup>res</sup>) の発見
    - PrP<sup>sc</sup> は主に延髄門部に蓄積
  - 現在有効なテストは PrP<sup>sc</sup> のみを検知:
    - 発症数ヶ月前(i.e., pre-clinical)
    - 発症後

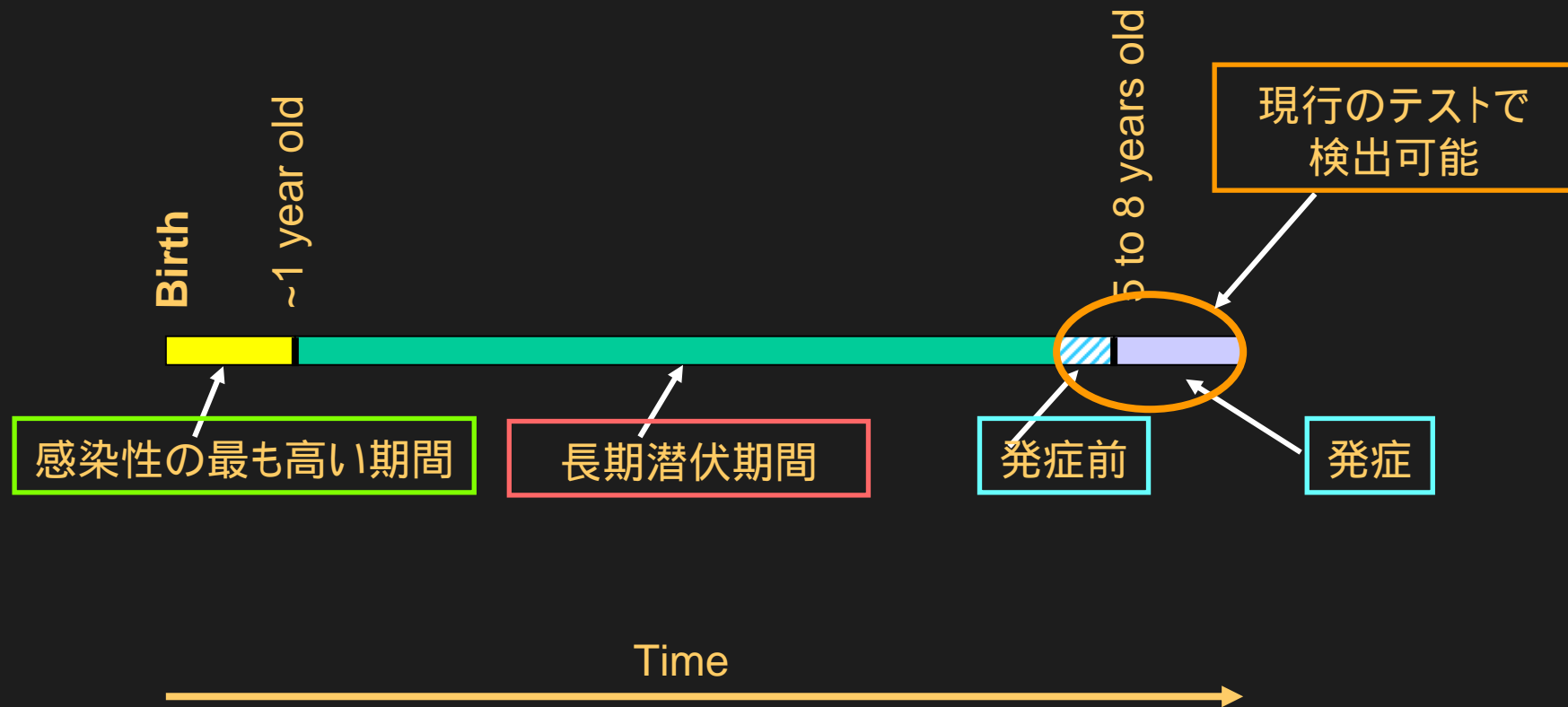
# BSEの感染と進行



Lonergan (2005), West Texas A&M University

# サーベイランス

- 異常プリオンがサーベイランスによりBSE陽性となる期間



## 標的となる家畜

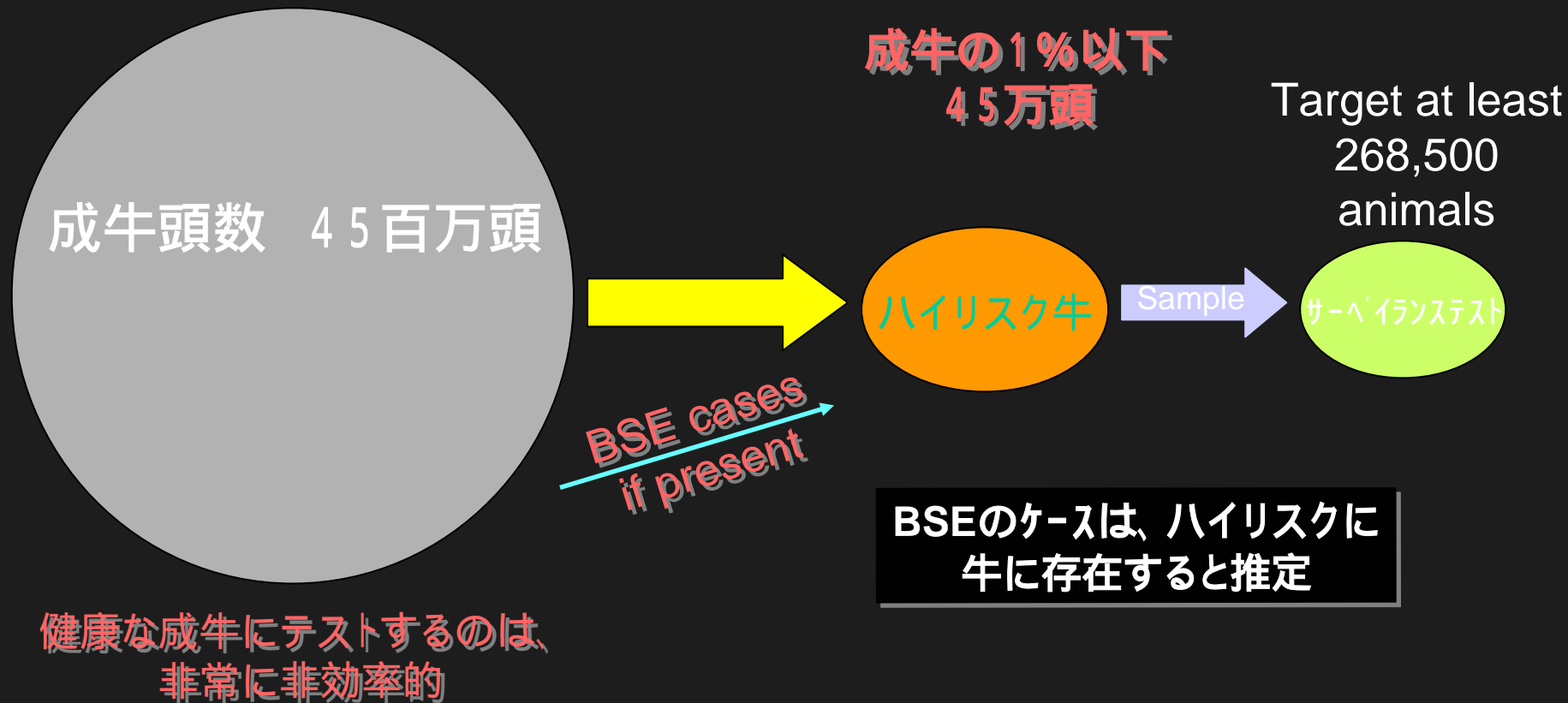


- 効率的サーベイランスはBSEに罹患しやすい牛を対象とする。
  - サーベイランスの主たる目的は疾病の検出
- BSEに罹患しやすい牛:
  - 中枢神経障害
  - 4Ds (成牛で Diseased (患畜)、Distressed (躁鬱), Downers (歩行困難), Dead (死亡))
- 高リスク牛
- 健康牛に比べ高リスク牛は20 ~ 100 倍のレベルで発生するとのデータあり
- OIE 2005: 高齡で神経障害のある家畜はサーベイランスに於いて若齡健康牛に比べ7,500倍の価値があるとされている

# 米国のサーベイランス プログラム



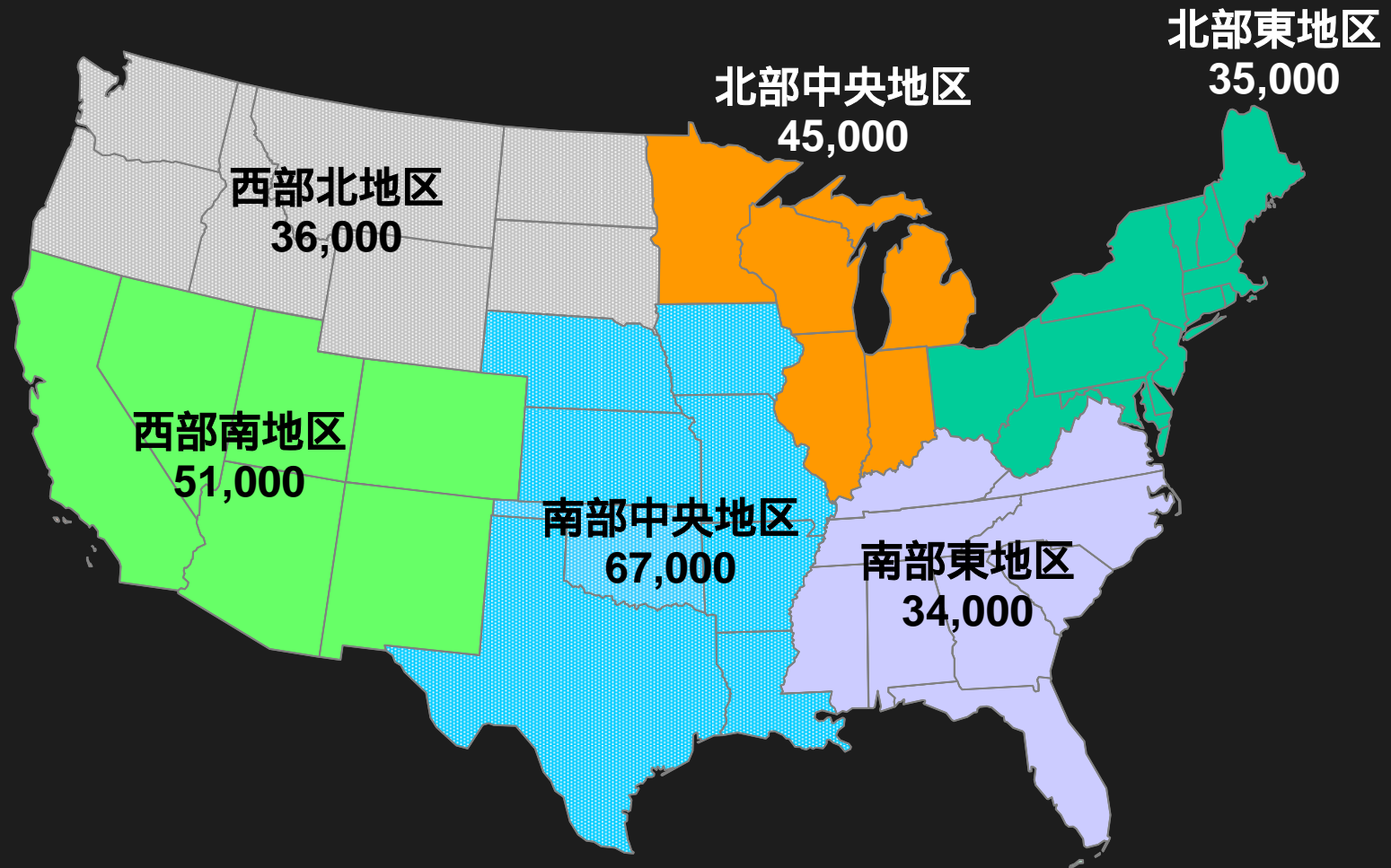
- 1990年5月より開始
  - USDAの 動植物衛生検査局が管轄
- 2003年にBSE発見後, 強化策として:
  - 低レベルでのBSEの発見
  - 発症の広がりに関するデータ提供
- 2004年6月1日より開始 – 12 ~ 18ヶ月間
- 7 地域のラボと1箇所の 中央検査所



- もし5頭のBSE感染牛が存在すると仮定した場合、少なくともその内1頭検出するために45百万頭中268,500頭の検査が必要
  - 99%の信頼度 (Cannon and Roe. Livestock Disease Surveys, 1982)
  - APHIS は、12 - 18ヶ月間でのテスト実施計画した。
  - 地域ごとにこの目標頭数は各地域の頭数から算出

# 地域別概算目標

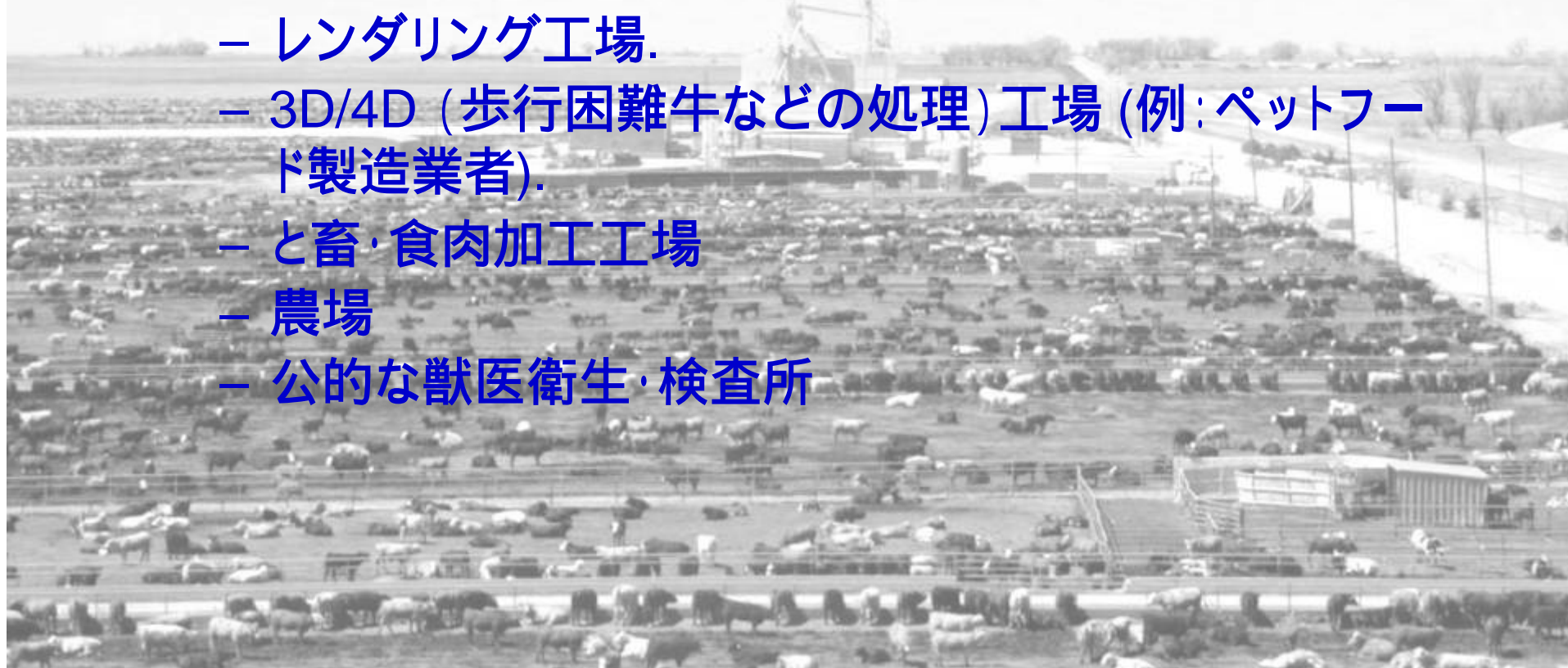
Based on goal of 268,500 samples



Source of data: [http://www.aphis.usda.gov/lpa/issues/bse\\_testing/test\\_results.html](http://www.aphis.usda.gov/lpa/issues/bse_testing/test_results.html)

# 強化 BSE サーベイランス

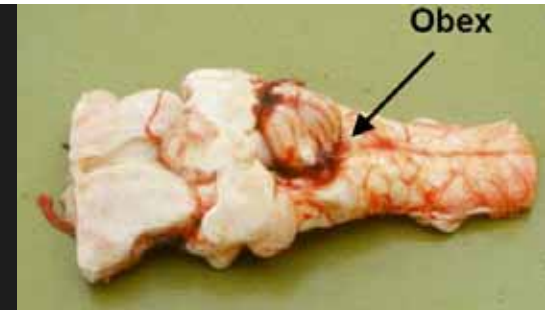
- 積極的なサンプル収集活動
- 自主プログラムで以下の施設からサンプル収集:
  - レンダリング工場.
  - 3D/4D (歩行困難牛などの処理)工場 (例: ペットフード製造業者).
  - と畜・食肉加工工場
  - 農場
  - 公的な獣医衛生・検査所



# 米国で採用されているテスト法

- PrP<sup>sc</sup>の蓄積を検出
- スクリーニングテスト (迅速, 自動化):
  - ELISA (日本と同様のエライザテスト)
    - 確認検査のため疑わしい検体を検出。
    - 擬陽性の可能性
  - スクリーニングテストは可能なケースを広く検出
- 確認テスト (OIE ガイドラインによる):
  - 免疫組織科学法
  - ウェスタンブロット (独自 and OIE SAF 免疫ブロット法)

# エライザ法 BioRad



冷蔵・冷凍  
サンプル

粉碎

プロテイナーゼ K

PrP は分解  
PrP<sup>sc</sup> は残存

第一抗体をコーティングした  
プレートへ移す

陽性

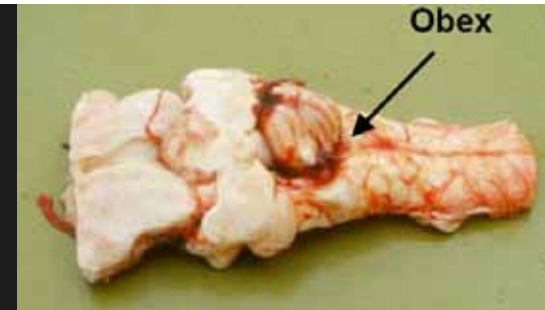
過酸化水素と基質  
の注入

マイクロプレート  
の洗浄

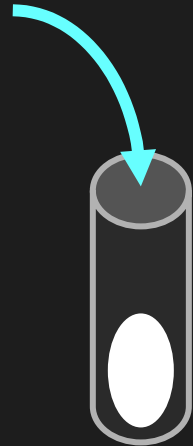
第二抗体は酵素  
を含む

第一抗体

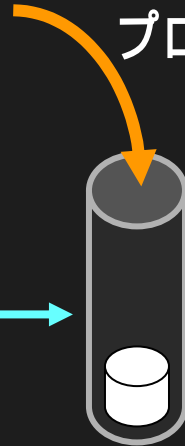
# エライザ法 BioRad



冷蔵・冷凍  
サンプル



粉碎



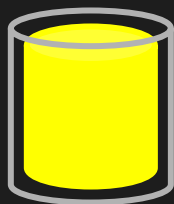
プロテイナーゼ K

PrP 分解  
PrP<sup>sc</sup> 残存

第一抗体をコーティングした  
プレートへ移す



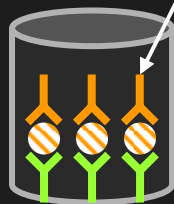
陽性



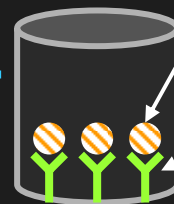
過酸化水素と基質  
の注入



マイクロプレート  
の洗浄

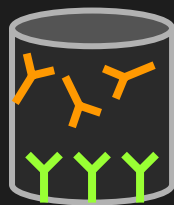
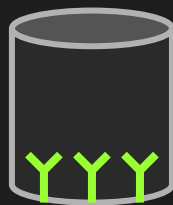
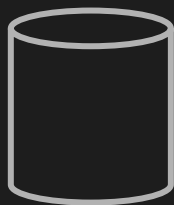


第二抗体には酵  
素が含まれている



第一抗体

陰性



# ウェスタンブロット

冷蔵・冷凍  
サンプル

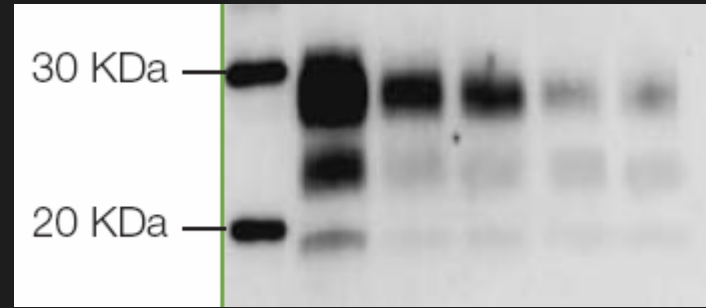


粉碎  
遠心分離

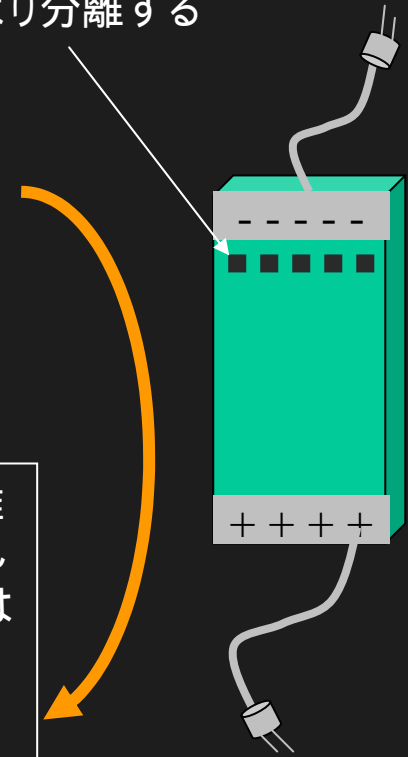
プロテイナーゼK



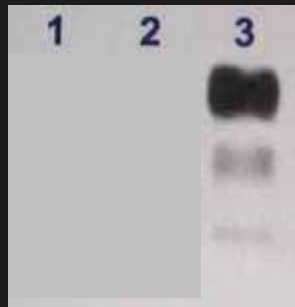
PrP 分解  
PrP<sup>Sc</sup> 残存



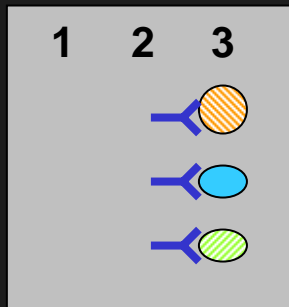
全たんぱく質をゲル板に移し、電気泳動により分離する



電気泳動分離の後、分離されたたんぱく質はセルロース膜に移される。  
抗体の使用



結果の判読



洗浄

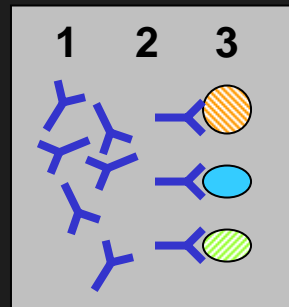
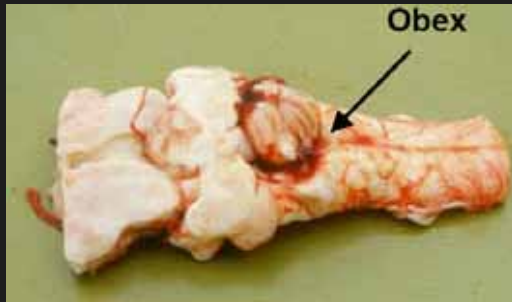


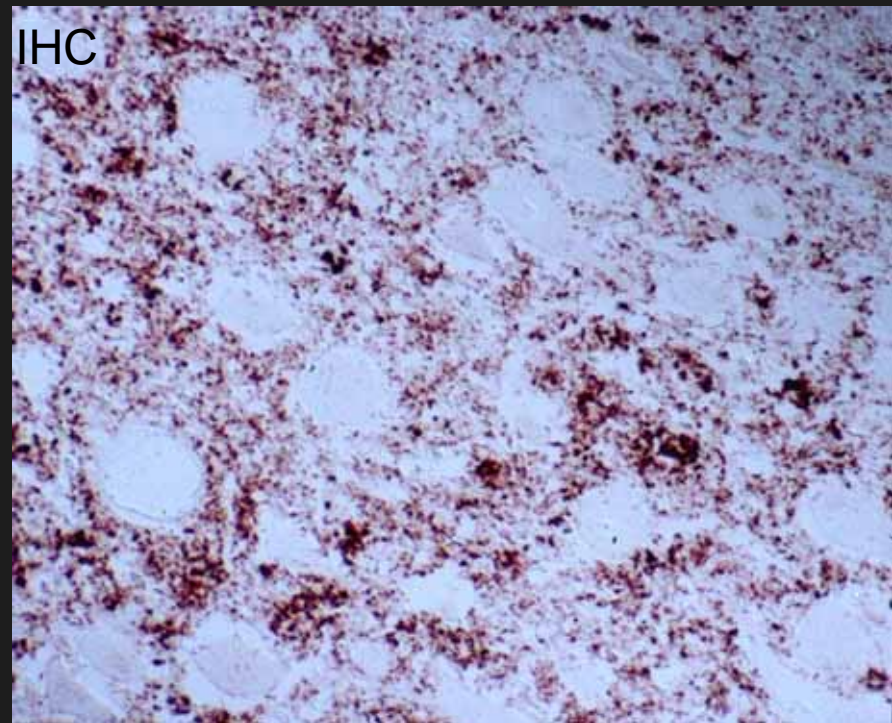
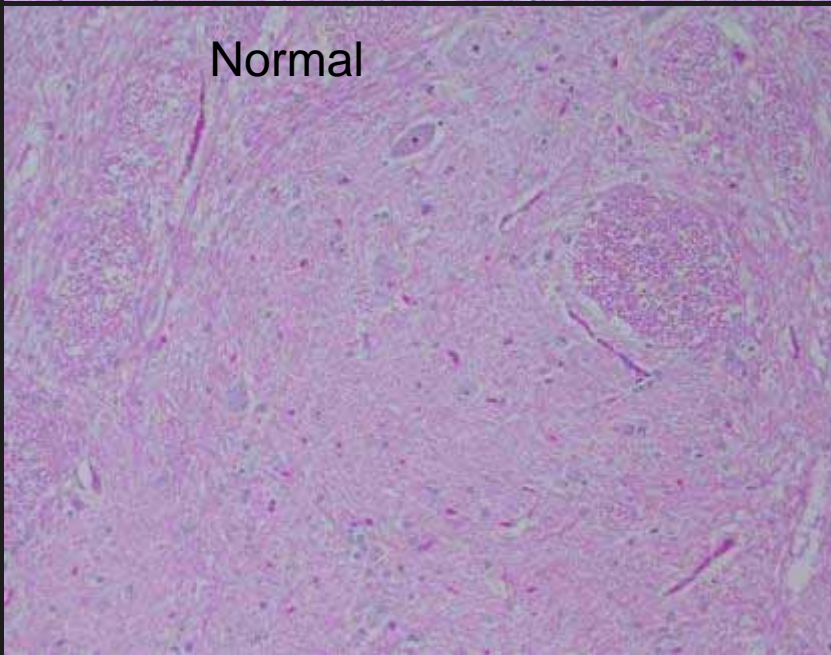
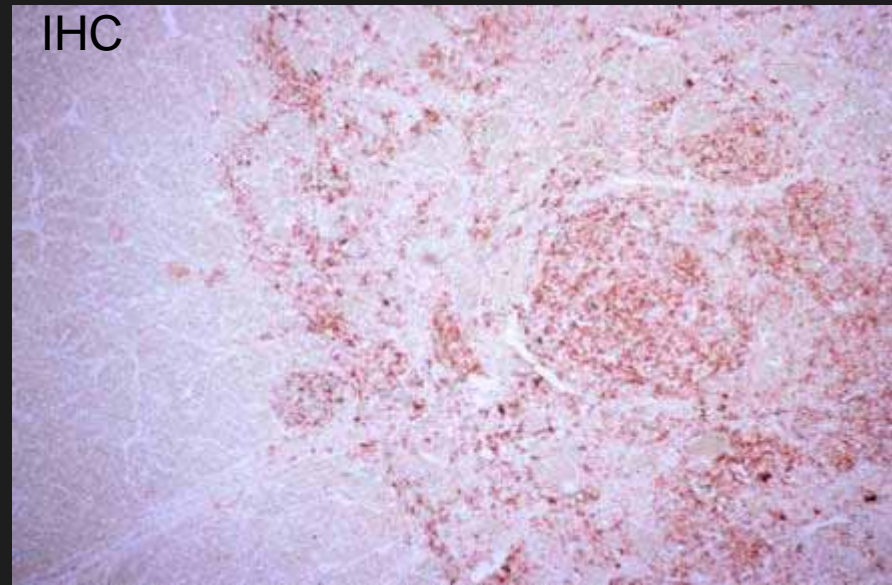
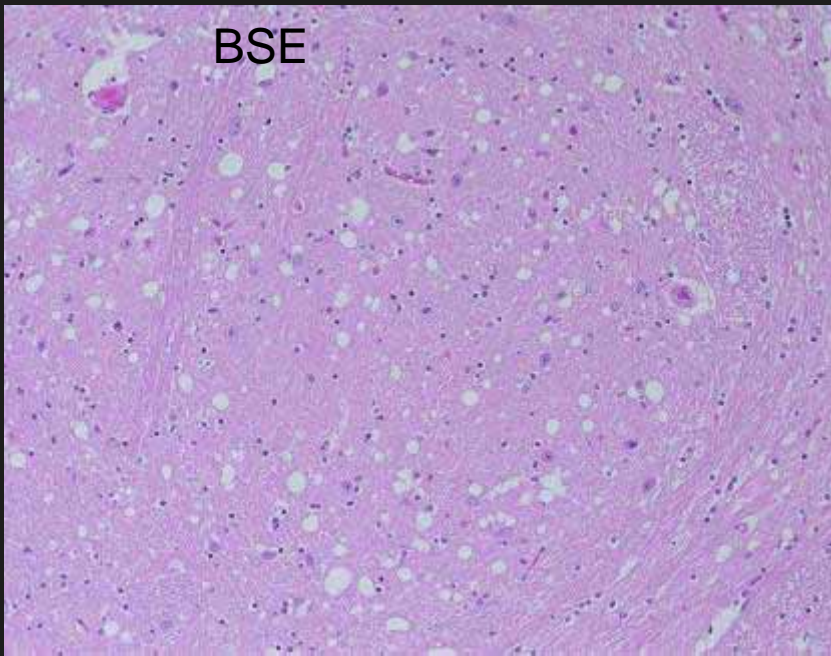
Image: Dr. Bruno Oesch, Prionics AG, Switzerland



## 免疫組織化学法 (IHC)



- ホルマリンで固定された組織をサンプルとする。
  - 延髄門部よりサンプル採取
- 顕微鏡用載せガラスに サンプル組織切片(3ミクロン)
- 一晚、加圧滅菌.
- 抗プリオン抗体 (第一抗体)の使用.
- 第二抗体の使用.
  - 酵素との働きにより基質を追加した際に色に変化.



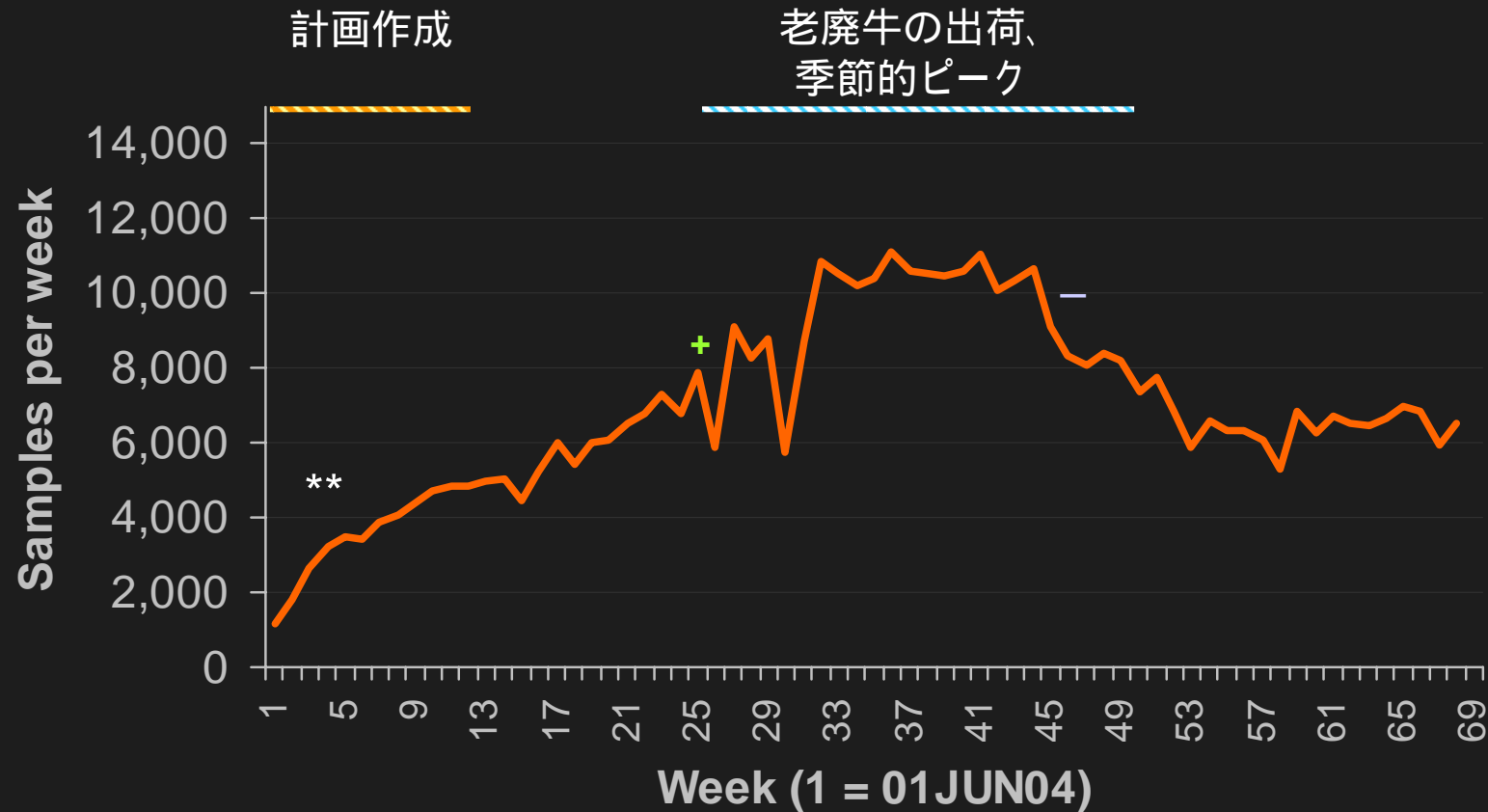
<http://niah.naro.affrc.go.jp/.../BSE/BSE-Chiba-En.html>

[http://www.neurocenter-bern.ch/bse\\_e.shtml](http://www.neurocenter-bern.ch/bse_e.shtml)

# サーベイランスの現段階での結果

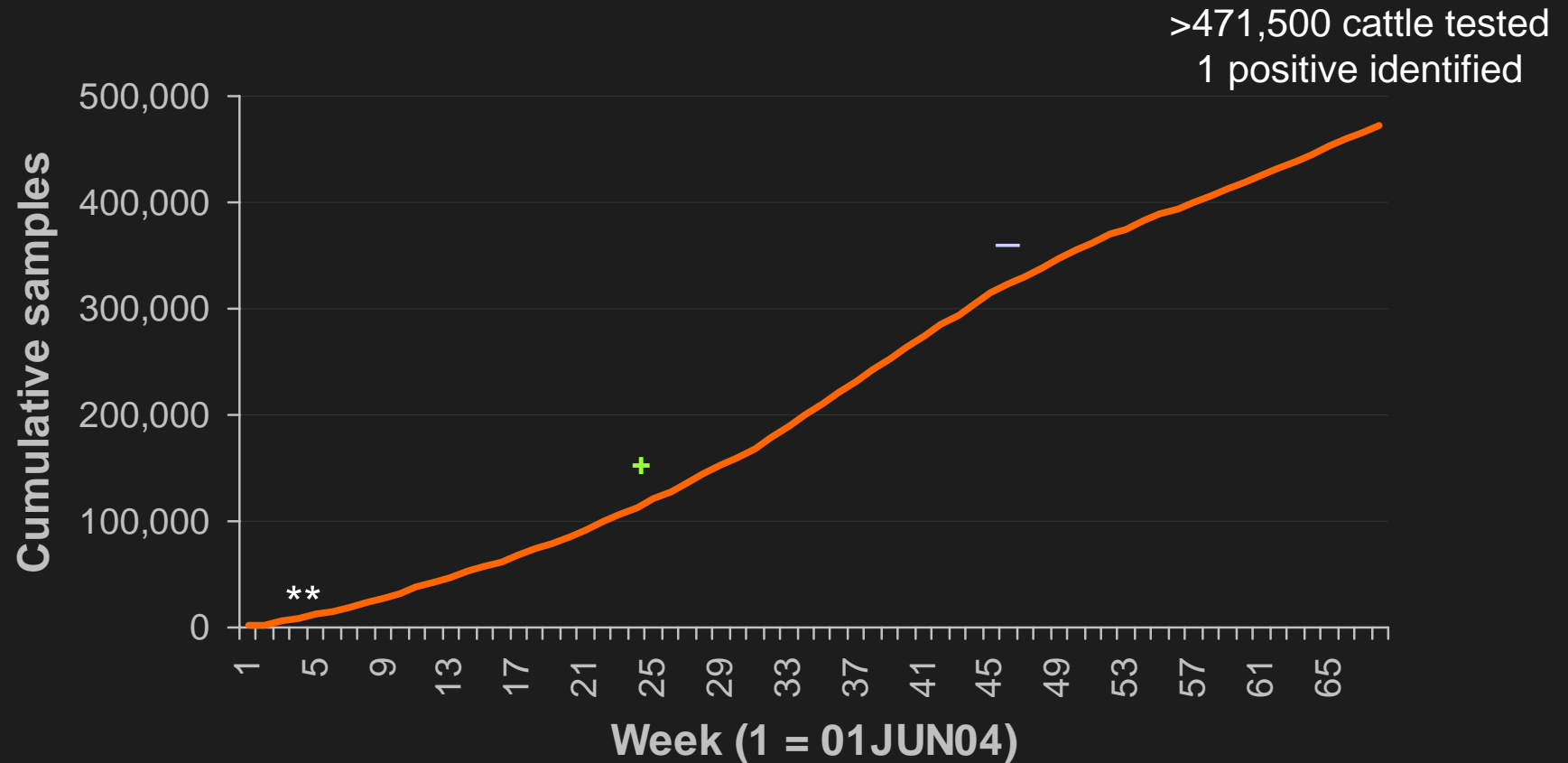


# 週当たりの標本収集数



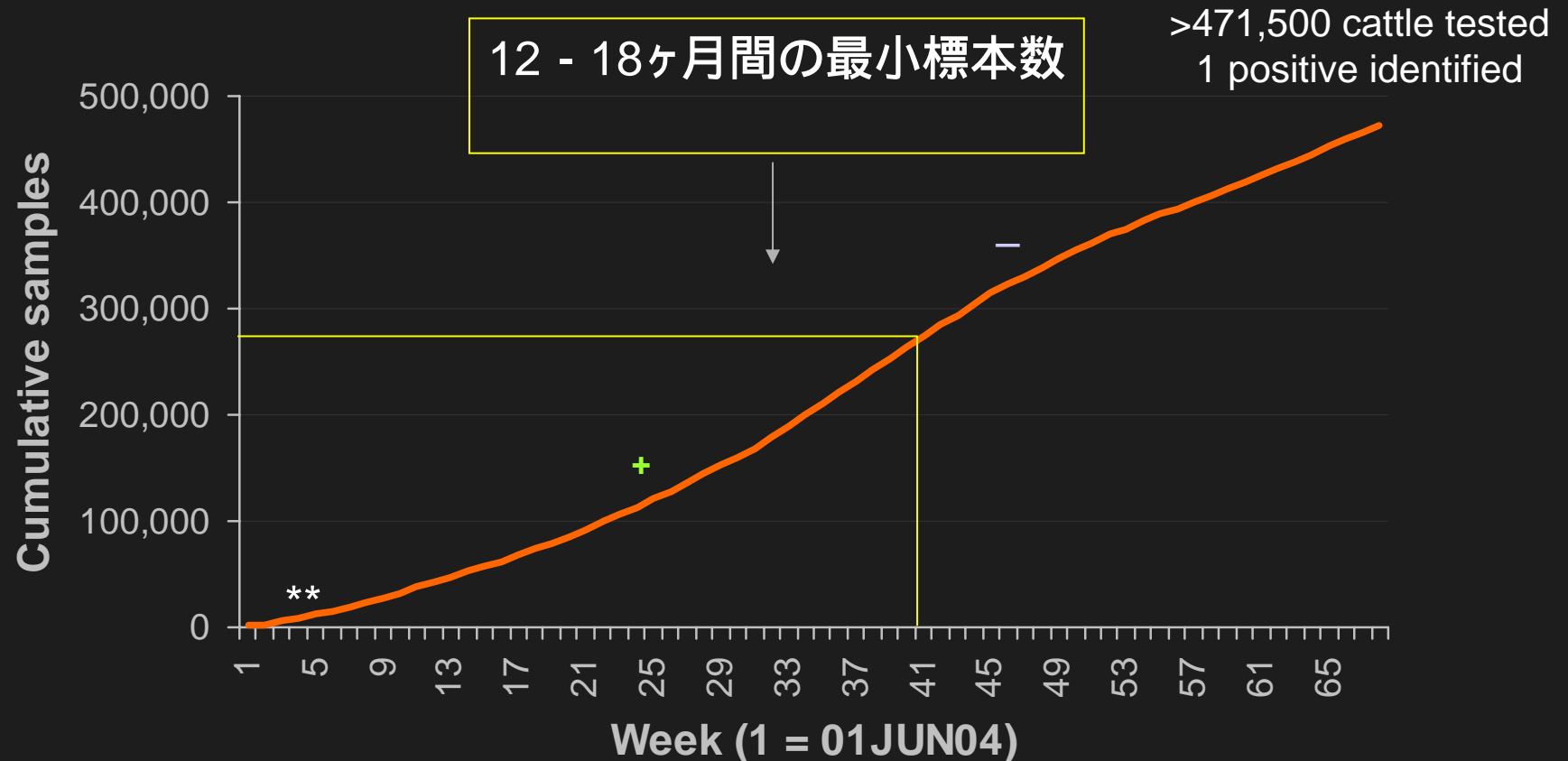
- \* Inconclusive
- + Inconclusive
- Non-definitive
- confirmed negative.
- positive.
- confirmed negative

# 標本収集数の推移



- \* Inconclusive
- + Inconclusive
- Non-definitive
- confirmed negative.
- positive.
- confirmed negative

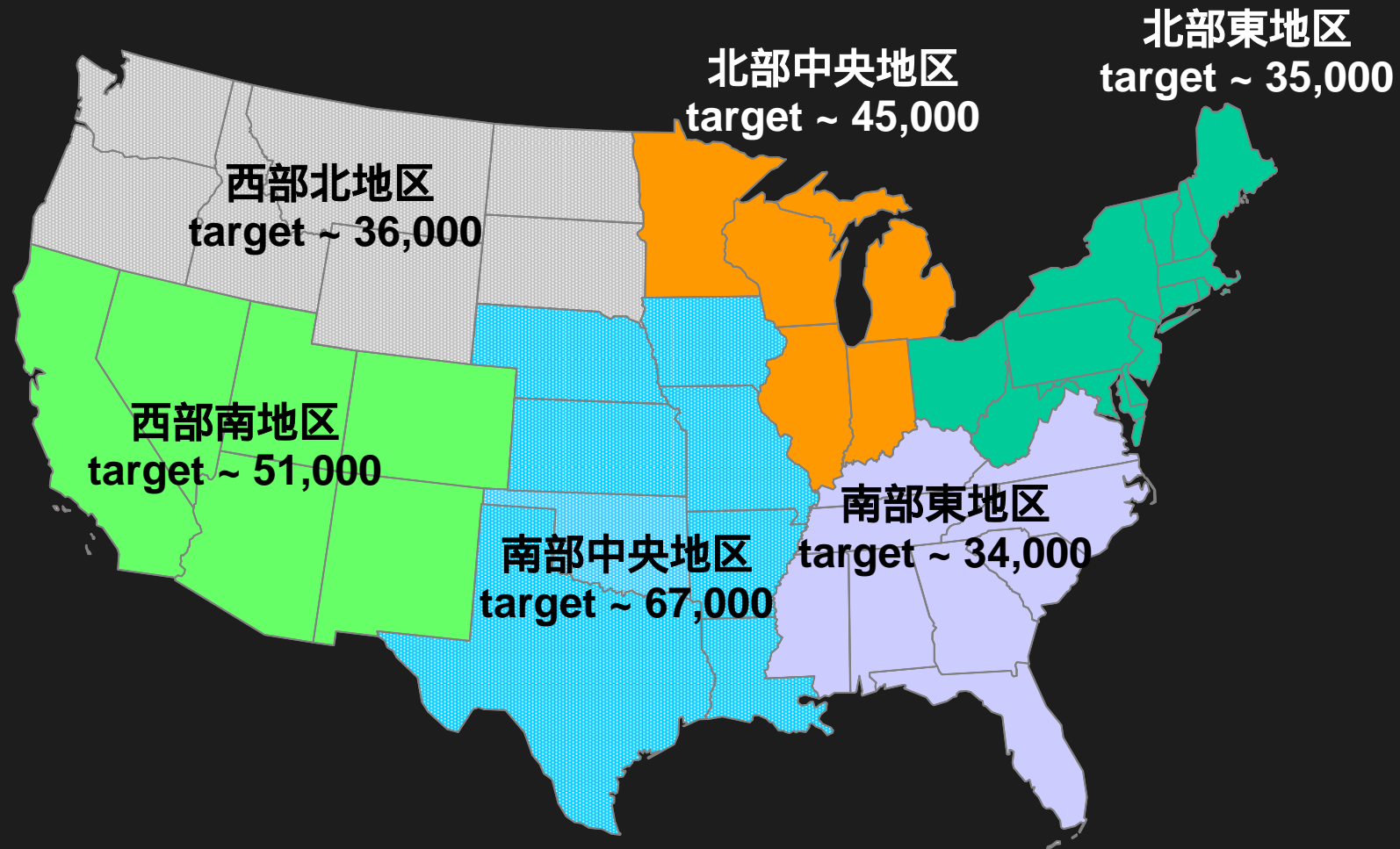
# 標本収集数の推移



- \* Inconclusive
- + Inconclusive
- Non-definitive
- confirmed negative.
- positive.
- confirmed negative

# 地域別概算目標

1 地域以外は目標数を超える  
1-4 週間以内に全地域で目標オーバー



出典: [http://www.aphis.usda.gov/lpa/issues/bse\\_testing/test\\_results.html](http://www.aphis.usda.gov/lpa/issues/bse_testing/test_results.html)

# 非確定な結果

- 3 擬陽性 と1件の 非確定:
  1. Week 4 (25JUN04)
    - 一回目のエライザでは弱い反応.
    - IHC、ウェスタンブロットでは陰性.
  2. Week 5 (29JUN04)
    - 一回目のエライザでは弱い反応.
    - IHC、ウェスタンブロットでは陰性.

*[もし一回目のテストが陽性である場合、エライザテストの再度適応のためプロトコルを変更. Manufacturer's instructions, 04AUG05]*

# 非確定な結果

## 3. Week 25 (18NOV04)

- 一回目と duplicate ELISAでは明確な反応.
  - IHC は陰性 (NVSL, 25NOV04).
  - OIE のウェスタンブロット法では弱い陽性反応 (10JUN05).
  - 弱い陽性反応を確認 - IHC/WB (14JUN05).
- テキサスで1993年ごろ生まれたブラーマン交雑種
- 1997年のMBM使用禁止前.
- 該当牛の枝肉は完全に廃棄処分
- 疫学的調査の完了:
- 1997年からのMBM使用禁止前に暴露した可能性
  - 当該牛に「関連した」牛の追跡調査 (すべて陰性)

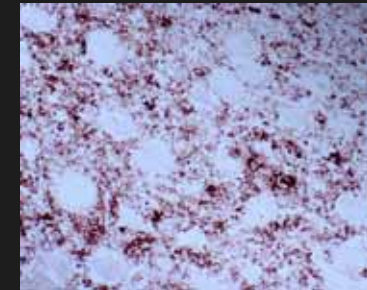
Complete investigations by USDA and FDA available at:

[http://www.aphis.usda.gov/lpa/issues/bse/epi-updates/bse\\_final\\_epidemiology\\_report.pdf](http://www.aphis.usda.gov/lpa/issues/bse/epi-updates/bse_final_epidemiology_report.pdf)

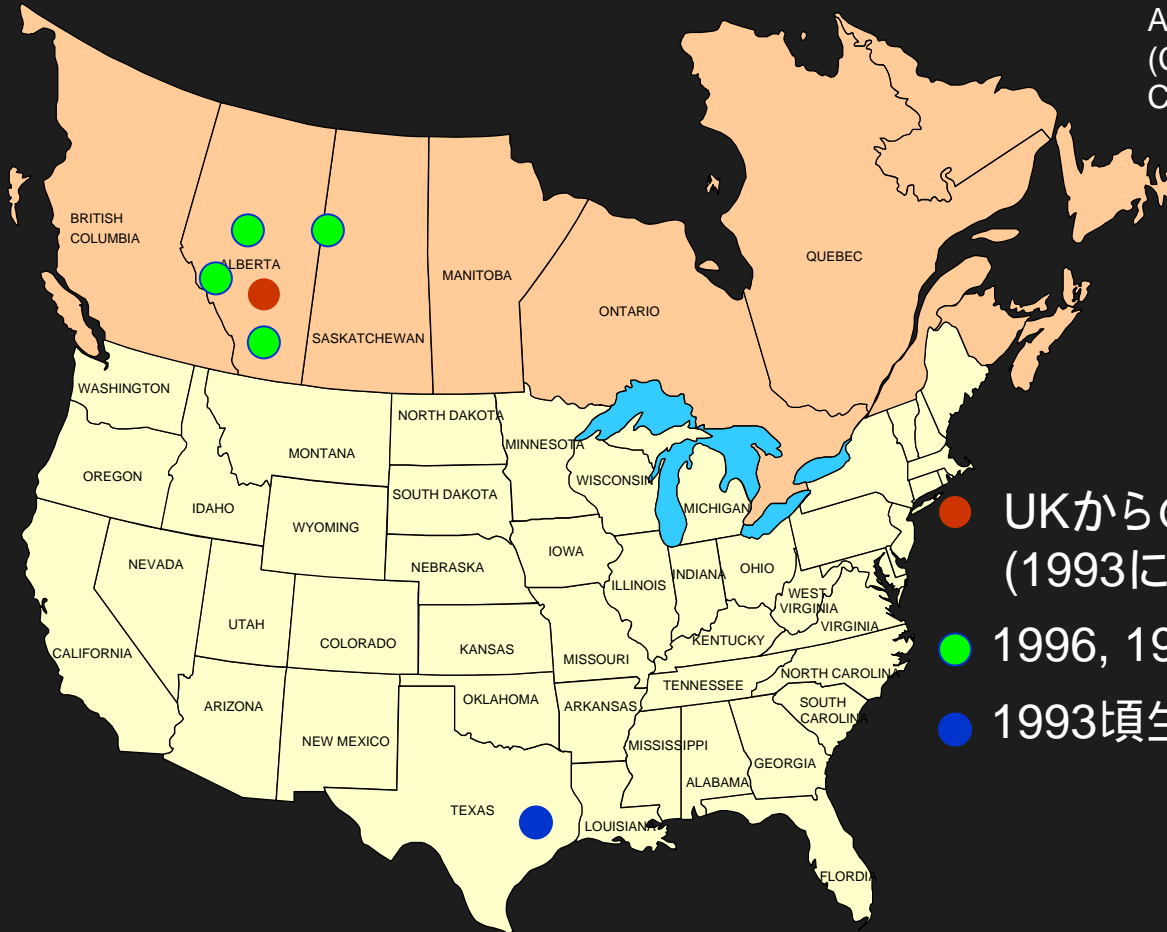
<http://www.fda.gov/cvm/texasfeedrpt.htm>

## 2005年4月－ 非確定的結果

4. 2005年4月に12歳の分娩に支障をきたした雌牛
  - － ホルマリンに保存
    - ウェスタン・ブロット、エライザ法では不可
  - － 当該雌牛は廃棄処分
  - － 7月にサンプルの提出
- IHCで一部異変を確認
  - － しかしBSEとは一致せず
- 米国と英国で再テスト
  - － 両国で陰性を確認



Adapted from John Kellar  
(CFIA) January 27<sup>th</sup>, 2005, BSE  
Conference Materials



- UKからの輸入牛  
(1993に発見, UKで罹患)
- 1996, 1997 (x2), 1998生まれ
- 1993頃生まれ

- 4頭のカナダ生まれのケースは明確な時間と地域のクラスターあり (1996-1998, Alberta)
- 1997年前にこのBSE牛の1頭のMBMを摂取した可能性あり
- 1998生まれの牛はMBM使用禁止前後に感染

# 米国におけるBSEの「重荷」は非常に少ない

- 471,500頭超の **高リスク牛**がテスト対象
- **高リスク牛**のテストで:
  - 日本では 1.5 ~ 2.0頭の BSE/10,000 検査.
    - (死亡牛は除く).
  - EU のサーベイランス / 10,000 テスト (高リスク牛):

<u>2002</u>	<u>2003</u>	<u>2004</u>
9.20	6.04	3.85 頭のBSE/10,000 <b>高リスク牛検査</b>

- USにおいて **高リスク牛**では:
  - 0.02 頭のBSE/10,000 テスト
  - EUのおよそ200 ~ 400分の一!
  - BSEの患畜発見は有り得る
    - MBM使用禁止直前

## 結果とその意味するところ

- サーベイランスによると「組み合わせ、重複、連動」した制御戦略は機能していることがわかる。
  - それぞれの制御アクションは100%効果的ではないかもしれないが、総合的には適切に機能している
- 制御戦略には以下のものが含まれる：
  - 生体, 製品, MBMの輸入規制
  - 積極的な反芻動物の MBM飼料禁止 (August, 1997)
  - SRM 除去
  - と畜と加工プロセスでの規制
    - 歩行困難牛, スタニング, 食肉回収プロセス
- モニタリングとサーベイランス (CDC, FDA, USDA:FSIS, USDA:APHIS) では規制・制御が機能している。

# 結果とその意味するところ

北アメリカにおける科学をベースにした十分な規制・制御戦略の実施により以下の点が達成されている:

1. BSEの原因因子の流入規制
  2. BSE発病因子の拡散制限
  3. BSEの発生がMBM禁止前後に限定されている
- 官民一体となった努力による結果
  - BSE は北アメリカでは稀なものとなりつつある
  - 反芻動物由来のMBM飼料禁止以来、8世代目の牛が誕生.
  - これらの牛、8世代目の牛、にはBSEはない可能性が高い.

Acknowledgements:

Dr. Terry F. McElwain, WSU WADDL

Dr. Bruno Oesch, Prionics AG, Switzerland

Dr. Brian J. McCluskey, USDA:APHIS:VS

Dr. Bruce A. Wagner, USDA:APHIS:VS

Dr. William D. Hueston, Univ. of Minnesota

Dr. Srinand Sreevatsan, Univ. of Minnesota

Special  
thanks to



Guy H. Loneragan

Epidemiologist - WTAMU

806.651.2287

[gloneragan@mail.wtamu.edu](mailto:gloneragan@mail.wtamu.edu)