

牛海綿状脳症(狂牛病)の知識

小澤義博* (国際獣疫事務局・OIE)

牛海綿状脳症の歴史的背景

牛海綿状脳症 (Bovine spongiform encephalopathy) は、通常海外では BSE と呼ばれている牛の致死的な神経病で、その症状から狂牛病 (mad cow disease) として新聞等で報じられ一般に知られている。以下本病を BSE とよぶことにする。

BSE は英国本土で 1985 年 4 月からその散発的発生がみられるようになり、1986 年に英国政府により新しい病気として正式に認められた。その数は年々急増し、1993 年初めにはそのピークに達し、それ以後年々減少してきている。英国での BSE の 1996 年 5 月初めまでの発生数は約 165,000 頭に達している。

国際獣疫事務局 (OIE) の本部 (パリ) では本病を 1988 年に正式に取り上げ、1990 年以来リスト B の病気として各国にその発生の報告を義務づけた。また 1990 年と 1991 年には BSE の専門家会議を開き、BSE に関する国際法規およびその診断基準を決め、1992 年に公表した。また 1996 年 5 月にはその国際法規はさらに改正された。

本病は主に経口感染により発生し、接触感染は起こさない。本病は細菌やウィルスよりさらに小さいプリオン (prion) と呼ばれる蛋白粒子によって起こされる牛の伝染性疾患であることが認められ、1988 年 7 月には BSE の感染源と思われた反すう動物由来の蛋白飼料の牛への投与が英国政府により禁止された。しかし本病の牛での潜伏期間は 2 年半～8 年以上と長いのでその後 4 年間 BSE の発生数は毎年増え続ける結果となった。

本病が 1985 年に突然牛に発生した理由には英国での動物の肉骨粉を製造する際の処理方法が 1979 年頃から変化したことが関係していると考えられている。英国の化製工場では動物蛋白源として羊や牛を含む反すう獣の死体を使っていた。1970 年代末まではその製造過程で炭化水素溶媒を使って脱脂を行ない、その溶媒を高熱の蒸気で除去してからさらに摂氏 100～140 度で約 30 分間の熱処理を行っていた。1980 年頃から経費削減と工場の安全対策のために溶媒処理過程を省き、加熱処理だけで作られた肉骨粉が蛋白飼料として市販されるようになった。プリオンは乾熱にきわめて強いためこの蛋白飼料の中には羊のスクレイピーや牛の BSE のプリオンが

大量に含まれるようになったものと考えられている。実はこれが英国の BSE の悲劇の始まりであったが、BSE の診断法がなかったため数年の潜伏期間中に英国本土だけでなくその他の国々にまで広がってしまった (表 1)。英国本土での BSE の起源については 2～3 の説があるが、真実はいまだに分かっていない。

症 状

BSE は潜行して進行し、長い時間を経て発症すれば必ず死に至る牛の神経性疾病である。急性の症状を示し、急激に悪化する症例はめったにみられない。約 2 歳齢の牛がまれに発症することもあるが、大多数は 4～5 歳齢の成牛に発症する (30 カ月齢以下は合計で約 80 頭)。それが逆に BSE の潜伏期間が 2～8 年と考えられる理由でもある。

牛の品種による感受性の明かな差は認められないが BSE の発生数は肉牛より乳牛に多く見られた。1996 年 3 月までの英国での発生の割合は 59.3% が乳牛で 15.3% が肉牛であった。また発生する時期は季節や繁殖期とは関係ない。

臨床症状には差があるが一般に不安気味で、感覚の過敏症がしばしばみられる。たとえば、感染した牛は搾乳舎に入るのを拒んだり、搾乳中に後肢で強く蹴ったりすることがある。また乳牛では後肢の不均衡や弱体化が最初の臨床症状としてみられることが多い。神経的症状は臨床経過を通じて終始観察されるが精神状態や行動の変化、姿勢や運動の異常、感覚の異常なども見られることがある。しかし最もよくみられる神経症状は恐怖症、後肢歩行失調症および接触や音に対する過敏症、震え等である。

感染牛には時として頭を下げ、首を伸ばし、耳を後方に向け、歩行の異常として後肢の揺れや引きずりがみられるが、これらの症状は牛が牧草地に出されている時によく認められる。前肢の歩行失調もみられることがあり、運動失調の悪化や牛の全体的な衰弱を起こして倒れたり、横転したりする場合がある。これらの症状はここ 10 年間変化がなく英国以外で発症した BSE も基本的に同じ症状を示している。発症後死亡するまでの経過日数は 2～3 週間から 1 年間とまちまちである。

羊のスクレイピーによくみられる強度で特異的な癢痒の症状は BSE の場合は特異的でなく時折 BSE に感染し

* 小澤義博 (国際獣疫事務局 東京事務所 〒107 東京都港区南青山 1-1-1 新青山ビル東館 311 号)

表1 英国およびその他の国々における BSE の発生数 (1996 年 5 月中旬までに OIE に届いた情報)

国名	1987 以前	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996 ^{a)}	合計
英国本島	132	1,910	6,863	12,829	22,613	34,712	36,271	25,578	15,453	3,672	160,033
北アイルランド (英領)	0	3	30	100	75	333	487	363	170	48	1,704
ガンジー島 (英領)	4	34	52	83	14	23	115	71	44	13	583
ジャージー島 (英領)	0	1	4	8	67	109	37	22	10	1	120
マン島 (英領)	0	6	6	22			110	55	33	2	410
アイルランド共和国	0	0	15	14	17	18	16	19	16	10	125
スイス	0	0	0	2	8	15	29	64	68	28	214
ポルトガル	0	0	0	1	1	1	3	12	14	5	37
フランス	0	0	0	0	5	0	1	4	3	6	19

^{a)} 1996 年の発生数: 英国 (5月3日現在), スイス (5月3日現在), アイルランド (5月1日現在), ポルトガル (5月14日現在), フランス (5月13日現在)

英国から輸入した牛に BSE が発生した国:

ドイツ: 4 例 (2/92, 2/94, 4/94, 5/94) フォークランド諸島: 1 例 (1989) カナダ 1 例 (11/93) イタリア 2 例 (10/94) デンマーク 1 例 (7/92) オマーン 2 例 (1989) アイルランド: 5 例 (1989), 1 例 (1990), 2 例 (1991 および 1992), 各 1 例 (1994, 1995) (表 1 に含まれている) ポルトガル: 各 1 例 (1990, 1991, 1992), 3 例 (1993) (表 1 に含まれている)

た牛の中に体を擦りつけたり、掻いている成牛がみられる程度である。

BSE に共通した一般的な臨床症状としては体力の減退、体重の減少、搾乳量の減少、病状の進行に伴う上記の神経的な諸症状などである。以上は主として OIE のマニュアル [7] に記述されている一般的症状をまとめたものである。

病原体とその性質

BSE の病原体はプリオン (prion) と呼ばれる異常な蛋白粒子で、通常のウィルス粒子よりはるかに小さく伝染性を有する非定型なウィルスとも呼ばれている。しかしこの糖蛋白より成る粒子は感染性のある核酸を有しないと考えられる [8]。したがって、この粒子は通常のウィルスの定義には当てはまらない。正常なプリオン蛋白 (PrP) は脳等の神経細胞の膜に多く含まれているが病原性を有する異常なプリオンが入ると、神経細胞の正常なプリオンに接触して次々に変性してしまう性質を有している。この病原性を有するプリオンは正常なプリオンとアミノ酸の配列が違うというのではなく単に蛋白分子の折りたたみ方が変形したものとされている。

BSE の発病のメカニズムはプリオンによる他の病気と同様にいろいろな説がある。一般的に病原性を有するプリオンはプロティナーゼ K に耐性を有する糖蛋白より成り、神経細胞の表面にある正常な糖蛋白 (PrP) を次々に変性して細胞を殺してしまい大きな空胞を形成する。また脳組織内にプリオン感染に特有な SAF (Scrapie associated fibril) と呼ばれるフィラメントを無数に形成する。

このような病原性を有するプリオンによって起こされる海綿状脳症としては人のクロイツフェルト・ヤコブ病やクールー病 (Kuru), 羊のスクレイピー、伝染性ミン

ク脳症、慢性ウェイスティング病等が知られている。これらの病気に共通した特徴は長い潜伏期間を有することと、いずれも脳の組織に海綿状の病変を形成することである。また、これらの病気に感染した人や動物では病原性プリオンに対する血清反応は見られない。したがって、血清反応による診断方法はない。

日本では羊のスクレイピーのプリオンが牛に感染したものが BSE であるとして報道されたため、スクレイピーと BSE は同じ病原体によるものと勘違いしている人も多いかもしれないが、この 2 つの病気はいずれも異常なプリオンによって起こるものではあるが、2 つのプリオンは似て非なるものと考えべきであろう。BSE の牛での発病機序は羊のスクレイピーよりもむしろ伝染性ミンク脳症 (TME) によく似ているとも言われている [6]。しかし英国には TME は存在しない。

BSE のプリオンは物理化学的処理に対してきわめて強い耐性を有しており、細菌や一般のウィルスを不活化する温度や煮沸ではほとんど不活化されない。特に、乾熱に対しては強く摂氏 130 度で 30 分間加熱しても不活化されないと言われている。(スクレイピーのプリオンでは摂氏 360 度の乾熱で 1 時間加熱しても完全には不活化されなかったという報告もある [2].) BSE に対する蒸気を使っての高圧滅菌は材料の大きさにもよるが、摂氏 136~138 度、3 気圧で 18 分以上が必要であるとされている [11]。しかし英国の専門家の間でも高圧滅菌の方法は必ずしも一致していない。したがって、解剖や手術に使った器具も煮沸するだけでは危険で、十分に時間をかけて高圧滅菌する必要がある。

一般にプリオン病原体は、イオンや紫外線の感作に対しても強い耐性を有している。薬品に対する耐性はまちまちで、ホルマリンでは不活化されず逆に病原性も固定

されてオートクレーブで高圧滅菌しても不活化されなくなる[2]。プリオンの不活化に有効な薬剤としては次亜塩素酸ナトリウム（塩素濃度2%以上の溶液で1時間以上）、水酸化ナトリウム（1~2モルで摂氏20度で少なくとも1時間）、蟻酸（80%溶液で2時間）、その他有機溶媒による抽出処理等があるが一般的には次亜塩素酸ナトリウムが最も多く使われている。死体の処理は完全焼却が最も確実な方法である。

また BSE の病原体はここ数年間に発症した牛の脳組織内の海綿状の空胞の出方の度合や分布状態およびその他の病変の出方の度合などから見ると羊のスクレイピーなどと比較しても極めて安定していることから単一のプリオン株によるものと考えられている[9]。

BSE の実験動物としてはマウスやトランスジェニックマウス等がよく使われているが潜伏期間が長いので実験には長時間を要する。組織培養による研究も時間を要することや一般のウィルスのような病原体の大量放出や細胞病変がみられないのであまり進んでいない。

感 染 動 物

BSE に感染した牛の脳・脊髄組織の乳剤を直接牛、羊、山羊、豚、マウス、ミンク、キヌザル等に接種すると感染を起こす。また感染した牛からの材料を羊、山羊、マウス、ミンク等に経口的に与えて感染を起こすことがわかっている[5]。豚や鶏は経口的に与えても感染を起こさない。ハムスターには直接感染しないがマウスに継代するとハムスターにも感染するようになる。感染動物からの BSE プリオンの分離や力価の測定には普通マウスが使用されている。約3週齢のマウスの脳内および腹腔内に同時に接種する。マウスの系統にもよるが BSE の初代の分離には短いもので約300日、長いもので約550日かかる。しかし、マウスに継代することにより潜伏期間はかなり短縮される。

また英国の動物園でも多くのウシ科の動物に海綿状脳症の発生が見られ、それらと BSE 汚染の飼料との関係が疑われている。発症した動物にはニアラ (Nyala)、カモシカ (Gemsbok)、アラビアカモシカ (Arabian oryx)、シマカモシカ (Great kudu)、大カモシカ (Eland) が報告されている[3]。シマカモシカの場合は、BSE 感染を起こした親から生まれた子供も感染を起こしたとの報告もある。これらの野生動物はいずれも動物園で BSE に汚染された肉骨粉が与えられていた。また、これらの動物での潜伏期間は牛よりもかなり短かった。その他チータ、ダチョウやトラにも海綿状脳症が発生したという報告がある[6, 10]。

英国の猫にも海綿状脳症の自然発生例が1990年以来多数報告されている[17]。これらの猫と BSE との関係はすべて確認されたわけではないが、発生した時期や使用した飼料などから BSE の感染が疑われている。英国

での猫の海綿状脳症の発生は最近は見られなくなったが、これは BSE に汚染した飼料が市場から消えたことと関連しているものと考えられる。

恐らく、人間を含めすべての動物は正常なプリオンの蛋白遺伝子を有していると思われるので、病原性を有するプリオンが種間のバリアーを通過できればその病気に感染する可能性を有するものと思われる。しかし、BSE のプリオンがいつどのようにして他のプリオンから変化して牛のバリアーを通過したのかはまったく分かっていない。

人に対する感染性

人の CJD は肉食主義者にも発生することや、英国での CJD の発生率は他の欧州諸国の CJD の発生率と変わらぬことから、昨年までは BSE は人には感染しないと言われてきた。いっぽう、羊のスクレイピーは約250年前からその存在が知られてきたが、ここ数年間にその存在が確認された国にはアイスランド、アイルランド、米国、英国、カナダ、ガーナ、キプロス、スイス、チェコ、ドイツ、日本、ノルウェー、フランス、ベラルーシ、ベルギーがある。スクレイピーの存在と BSE の発生の間には直接の関係はない。またスクレイピーに感染した羊の肉や脳などの臓器を食べても人に病気を起こすという報告はない。したがって、羊のスクレイピーは人には感染しないと考えられている。

英国政府は、BSE が発生して以来昨年まで、BSE は恐らく羊のスクレイピーが種間バリアーを越えて牛に感染するようになったと言う説が最も有力であるので、BSE はスクレイピー同様人間には感染しないであろうと主張してきた。しかし BSE は牛に感染するようになった、スクレイピーとは性質の異なるプリオンによるものであるから、人に対する感染性もスクレイピーのプリオンと異なると考えたほうが妥当である。

BSE が人に感染を起こす可能性があるか否かは、人体で実験してみるわけにはいかないので実証することはむずかしい。最近英国で新型のクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) として報告された10人の症例[16]についてもその原因が BSE のプリオンによって起こされたのかどうかを直接人で証明することはむずかしい。にもかかわらず、これらの新型の人の CJD が BSE のプリオンによって起こされたのではないかと疑われるようになった理由としては次の6点があげられる。

- ① いずれも最近（1994~1996年）英国のみで発症し、その中の8人はすでに死亡している。
- ② 通常の CJD では平均年齢は65歳であるが、これらの患者の年齢は16歳ないし39歳と通常の CJD 患者の年齢と比較して異常に若い。（10人中3人は10代後半、5人が20代、2人が30代であった。）
- ③ これら10人の症状は行動や性格の異常、運動障

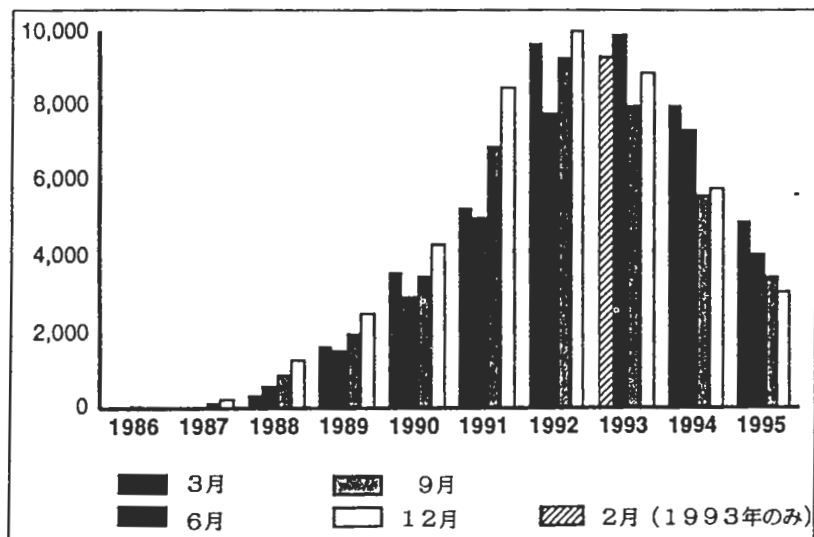


図1 英国におけるBSEの発生数 (1986年～1995年)

害、知覚異常、記憶喪失、異常な機能低下、脚痛等の症状を示したが、経過は典型的なCJDの症状と異なる。

- ④ CJDに特異的にみられる脳波の型が見られない。またこれら10人の病気の期間は平均13カ月である(通常のCJDは6カ月)。
- ⑤ これら10人の患者はいずれも脳に海綿状の病変がみられた。また死亡した8人の解剖では、プリオン蛋白の大きなブラックの形成が見られた。(CJD患者の脳と異なる病変)
- ⑥ 患者の1人は肉屋で1985年～87年にかけて働いていた。他の1人は1987年に2日程と殺場に行ったことがある。10人中9人は牛肉もしくはその製品を過去10年間食べ続けていたが、残る1人は1991年以後肉食主義者となった。

以上が英国のBSEとの関連を疑われたおもな理由である。しかしこれらの人のケースがBSEによるものか否かの決定はこれらの人の材料をマウスや牛に接種し、病原体(プリオン)を分離し、BSEのプリオンとの同定を待たねばならない。この最終的結果が出るまでには長い年月を要する。1996年には同様な症状を示す患者が英国で1人、フランスで1人新たに報告されている。人での患者の発生状況が注目されているが、人での潜伏期間はまだ明らかでない。今後もさらに徹底した疫学的調査が必要である。

BSEの発生状況

1996年3月までの英国全土におけるBSEの発生数は約165,000頭に達している(表1)。1986年から1995年末までの発生数の推移は図1に示されている。英国本土でのBSEの発生件数は南部イングランドに特に多い[15]。この原因の一つは南部の化製工場での肉骨粉の処理方法が簡略されたためと考えられる。また北部アイル

ランドでのBSEの発生はスコットランドと比較してもかなり低い。BSEの発生のピークは1993年初めでそれ以後毎年急速に減少している。もしこのまま減少し続けると2010年末までに英国のBSEは完全に消滅すると言われているが、水平感染や垂直感染がまったく起こらないとは今の実験段階では断言できない。しかし、EU諸国の消費者の不安が高く牛肉の価格の低下が広がっているので、英国で感染の可能性のある牛の殺処分を可能な限りできるだけ早く行ない、BSEの清浄化を図るようEU諸国により強く要求されている。

いっぽう、英国の牛を輸入したカナダやデンマーク、フォークランド諸島、ドイツ、アイルランド、オマーン、イタリア、ポルトガル等でも輸入した牛にBSEの発生がみられた(表1)。

また表1に示すように自国の牛にBSEの発生した国にはアイルランド、スイス、ポルトガルおよびフランスがあるが、これらの国でBSEが発生した原因は、反すう獣を使って製造された肉骨粉の使用が1988年に英国で禁止される前に輸入された蛋白飼料を牛に与えたためと思われる。スイスでのBSEの発生は今日でも続いているが、これは英国で製造されたBSEに汚染された肉骨粉がドイツやフランスやベルギーを経由してスイスに輸入されたためと考えられている。

英国政府は反すう獣から製造された肉骨粉を反すう獣に与えることを1988年禁止したが(表3)、この飼料は1990年9月まで豚や鶏用として市場に出回っており、その間にこれを牛の飼料として使っていた農家もあったので、BSE汚染の飼料は1990年末まで牛に与えられていた可能性が高い。英国政府の1980年代末のBSEの発生予測では今世紀末にはほとんど発生がなくなるということであったが、汚染飼料が1988年からさらに2年以上出回っていたため、今のままでいけば21世紀初めま

表3 英国政府が BSE に対して講じた措置 (1996 年 4 月以前)

月 日	措 置
1986年11月	初めて BSE の発生を確認。
1988年 6 月	BSE を届出伝染病に指定。
1988年 7 月	反芻動物由来の蛋白飼料の反芻獣への使用禁止 (イングランド、スコットランドおよびウェールズ)。北アイルランドは 1989 年 1 月に施行。
1988年 8 月	BSE 感染の疑いのある牛の殺処分に対する補償金の支給 (英国本土)。北アイルランドは 1988 年 11 月以降。
1988年12月	反芻獣用蛋白飼料の使用禁止措置期間の延長および BSE 感染の疑いのある牛のミルクをその乳牛から生まれた子牛以外の人や動物への使用の禁止 (英国本土)。北アイルランドは 1989 年 2 月以降。
1989年11月	6 カ月齢以上の牛の指定臓器 (SBO: 脳、脊髄、脾臓、胸腺、扁桃腺、腸) の食用への使用禁止 (イングランドとウェールズ)。スコットランドと北アイルランドは 1990 年 1 月以降。
1990年 9 月	牛由来の指定臓器およびその蛋白質と上記指定臓器を使った飼料の反芻獣以外のすべての動物 (豚、鶏、ペット等を含む) への使用の禁止と輸出禁止。
1990年10月	すべての牛群の記録管理強化対策の施行。
1991年 7 月	上記の指定臓器の EU 以外への輸出規制。
1991年11月	上記の指定臓器から作った蛋白飼料 (肉粉・骨粉) の肥料への使用禁止 (英国本土)。北アイルランドは 1992 年 6 月以降。
1994年 6 月	6 カ月齢以下の子牛由来の蛋白質の使用禁止。
1994年11月	6 カ月齢以下の子牛の胸腺と腸の食用への使用禁止。すべての動物の海綿状脳症の疑いのある症例の届出の義務付け。哺乳動物由来の蛋白飼料の反芻獣への使用禁止。
1996年 2 月	牛由来の指定臓器を取り扱う化工場の指定制。
1996年 3 月	EU 委員会の決定に基づき、生きた牛、精液、受精卵、牛肉、牛肉製品、牛由来の医薬品、化粧品や医薬品の原料、哺乳動物から作られた肉粉および骨粉の輸出禁止。
1996年 3 月末	牛の指定臓器に頭部 (舌をのぞく) およびリンパ節の追加。

で発生は続くものと考えられる。EU 諸国や英国の消費者の圧力により、感染している可能性の高い牛は淘汰されるであろうが、たとえ 400 万頭の牛を殺処分しても疫学的に見て完全淘汰の時期はそれ程早まるとは考えられていない。

診 断 方 法

1. 野外診断法

BSE に感染した牛では BSE プリオンに対する抗体の産生がまったくみられず、また発熱もないので神経的症状が出てくるまでは診断の方法がない。発症は約 2 歳齢以上の牛に多いが、一般の伝染病のような身体上の病変も見られない。

初期の BSE はあまりはっきりした症状を見せないケースが多く、いろいろな治療に対しても反応がなく、日時が経つにつれて次の 3 つの症状が次第にはっきりみられるようになる。

- ① 精神状態の異非。特に神経過敏症の状態がみられる (約 30% のケース)。
- ② 接触や音に対する感覚の異常 (光や熱に対しても過剰な反応を示す)。
- ③ 歩行の異常、通常後肢の歩行障害 (揺れ、引きずり、震え等)。

その他の初期の症状としては搾乳時等に後肢で蹴るよ

うになったり (約 20% のケース)、恐怖症的症状を示して入り口で止まってしまったりすることが多い。その他の症状は前章に述べたとおりである。

感染牛は一般に食欲は衰えないが、体力の減退、体重の減少、乳量の減少等が明らかになってくる。歩行障害の悪化や身体の衰弱が進行すると倒れたり、横転したりして立ち上がれなくなったりして最後にはすべての発病牛が死亡する。

2. 実験室内診断法

BSE の室内診断用としては牛の脳半分をホルマリン固定した材料と残り半分をそのままもしくは凍結した状態で検査所へ送る [1]。また血液、血清も採取する。BSE 以外の病気が疑われる場合にはそれらの病気に応じた材料を採って送る。

BSE の診断の決め手となるのは中枢神経組織に多くみられる海綿状脳症特有の病変の検出である。特に脳幹の灰白質部には左右対称に神経細胞の空胞や小空洞が認められる。また主として延髄等の神経細胞の核周囲部や神経突起には多数の神経内空胞の形成がみられ、スポンジ状の脳のように見える。この延髄の一切片中に見られる細胞内空胞の存在は、99% 以上の BSE の症例で証明される。また、神経細胞の細胞質内に Ceroid-lipofusion 色素の塊が空胞形成部位に認められる。程度の

表2 BSE感染牛の材料をマウスに接種して病原性の認められなかった組織や体液

神経系	消化器系	臓器	生殖器系	その他
髄液	食道	心臓	精液	筋肉
脊髄後部	第一胃	肺臓	精囊	リンパ節
末梢神経	第二胃	肝臓	精巣上体	皮膚
	第三胃	脾臓	前立腺	血液
	第四胃	腎臓	膀胱ガン	子牛の血液
	小腸(上・下部)	骨髄	卵巣	血清
	結腸上部	扁桃腺	胎盤	バッフィーコート
	結腸末端部		胎盤内液	脂肪
	直腸		子宮小丘	ミルク
			乳房	

(1995年5月にOIE総会で配布された英国政府の資料)

差はあるが脳のアミロイド症が伝染性海綿状脳症の特徴の一つである。必要な脳組織の採り方[1]、組織切片の作り方、固定および染色方法はOIEマニュアル[7]を参照されたい。

その他伝染性海綿状脳症に共通した病変の検査方法としては、脳脊髄組織材料を溶媒で処理、抽出した試料中に電子顕微鏡でみられるSAF(Scrapie associated fibril)と呼ばれる小繊維構造のフィラメント(4~6nm)の検出方法がある[13]。このSAFの検出率は組織標本中の病変の検出率と一致するが検査方法は熟練を要するので通常の検査としては使われていない。

その他の診断方法には、ゲル電気泳動法により集められたプロティナーゼK耐性型の変性プリオンをimmunoblottingによって染色してその存在を証明する方法で、感染組織から抽出した材料をWestern blot法によって検出する方法と、脳の凍結組織切片上に変性したプリオンの塊の存在を染色証明する方法と2通りがある[4, 10](プリオンに特異的な抗体はウサギに接種して作りラベルする)。しかしこれらの方法はいずれも単独でBSE感染の有無を決定づける診断法としては使われていない。また感染していると思われる牛の尿の化学成分の分析による診断方法も研究されている。

BSEの病原体はマウスの脳内および腹腔内接種もしくは経口投与することによって感染を起こすが、潜伏期間が長いので通常の診断法としては使われていない。英国で使われているマウスにはRⅢ, C57Bl, IM, VM等の系統が多いが、これらのマウスでBSEの病原体を分離しようとする、それぞれ平均約300日、400日、450日、500日と初代の潜伏期間が長い。潜伏期間はマウス継代によりかなり短縮される。しかし、マウスと牛の力価を比較すると牛の方が少なくとも1000倍も感度が高いと言われているので、マウスでは陰性であっても表2に示された牛の組織や体液では必ずしも陰性とは言えない。またマウスの脳内接種だけよりも、脳内と腹腔内に同時に接種した方が感度が高くなると言われている。

感染経路と疫学

英国で最初にBSE様の症状を示した牛が認められたのは1985年で、BSEはいわば英国産の牛の病気と言える。その当時はBSEに感染した牛の死体が蛋白飼料の製造過程に加えられていたため(1988年に反すう獣から作られた蛋白飼料投与の禁止令が出るまで)、BSEのプリオンを含むかなり大量の蛋白飼料が英国本土のみならず他の欧州諸国でも使用されたものと思われる。また1988年の禁止令以降も同じ蛋白飼料が反すう獣以外の動物(豚や鶏)用に市場に出回っていたため、それを安全な飼料と思い込み、牛に与えていた農家が多数あったものと考えられる。この豚や鶏用の蛋白飼料の使用も1990年9月に禁止されたがこれがBSEの発症のピークが疫学的予測より約2年遅れた理由の1つと思われる。

BSEの発生は南部イングランドに特に多いがこれは北部(スコットランド)では肉骨粉の製造過程で溶媒による脂肪抽出を行っていたところが多かったためと考えられる[14]。またBSEは肉牛より乳牛に多く発生がみられたが、これは乳牛により多くの肉骨粉が使用されたためとも考えられる。しかし発生があった群の牛はすべて感染発症するのではなくむしろ散発的に発生がみられた群が多かった。しかも発生は成牛のみに見られ子牛にはみられなかった。またBSEに対する感受性は牛の品種間に差はなく性別の差も認められていない。また、牛のプリオン蛋白(PrP)の遺伝子の型との関係は認められていない[10]。また妊娠、哺乳期、季節などとの関連も認められていない[14]。また、羊との接触の度合との関連も認められていない。しかし発生例のすべてが肉骨粉を含む合成飼料を与えられていたことからBSEは経口感染によるもので接触感染によるものでないことは明らかである[1]。

牛のみならず猫やウシ科の野生動物も経口的に感染したのと考えられている。水平感染もBSEに汚染したものを口にしなければ起こらないと考えられているが、母牛がBSEを発症してから3日以内に生まれた子牛に

BSEの発生例が報告されている。垂直感染については研究調査の結果がまだ正式に報告されていないので現段階で結論は出せないが、その可能性を完全に否定することはできない。英国で1988年に肉骨粉の使用を禁止してから1996年春までに発生したBSEの主な原因は、水平・垂直感染によるものでなく、市場もしくは農家に1990年末まで残っていたBSE汚染の蛋白飼料を使用したためか否かは調査結果を待たねばならない。受精卵移植による感染実験の結果は2001年に判明する予定である。

アメリカ合衆国では羊のスクレイピーもあるので1986年以来BSEの存在の可能性を調査してきた。1996年3月末までに2,795例の脳の試料が検査されたがBSEは1例も発見されなかった。

病原体の牛体内での分布

BSEに感染した牛の体内での病原体の分布状態は牛肉や臓器の消費者にとって一番関心の高い問題である。英国ではBSEに感染した牛の組織の中で汚染の可能性のある下記の臓器を指定臓器(SBO)と呼び、人の食料として使用してはならないと決められている。

- ① 6カ月齢以上の牛の脳、脊髄、脾臓、胸腺、扁桃腺および腸管(回腸、結腸)
- ② 6カ月齢以下の子牛の胸腺と腸

以上の臓器の他に牛の眼にも病原性が認められたので英国では牛の頭は舌以外はすべての使用が禁止されている。

いっぽう、EU委員会は1994年の決定で、脳、脊髄、腸、脾臓、扁桃腺、胸腺、下垂体、胎盤、副腎、膵臓、卵巣、血清、精巣と培養細胞を英国から他のEU諸国に輸出することを禁止した。また、1996年4月には牛肉の輸出も禁止された。英国はこのEUの決定は科学的でないと反発している。英国政府はBSE感染牛から採った材料をマウスに接種した実験によると表2に示された組織、臓器および筋肉(肉)には病原性が認められなかったと主張している。しかし、目下英国で進行中のマウスと牛を比べてのBSEの力価の比較検査では、牛の方がマウスより少なくとも1000倍以上感度が高いことが分かってきている。

しかし、これらのデータはあくまでも実験に基づいたデータであり、と畜場での解体処理の過程を考えると果して臓器や肉が汚染することなく取り出せるか否か疑問が残る。特に、牛の体を二分するときには脊髄の神経組織もノコギリで二分しなくてはならず、また使用した器具も簡単に消毒ができないという問題がある。この汚染のリスクを最小限にするために英国政府はと畜場での処理は必ず獣医師の監督下で行なわねばならないという通達を出している。また脊髄を二分しないで済ませる方法も検討している。

BSEと人の海綿状脳症との関連が疑われるようになった昨今では、英国国民やEU諸国の消費者もショックを受けている。しかし英国政府は1989年以降講じてきたと畜場での牛の指定臓器の除去の措置および今日のと畜場での処理の監督の強化により、少くとも肉の安全性は確保できることを強調している。

予防と今後の問題

BSEに汚染された肉骨粉が牛だけでなく羊にも飼料として与えられていたので、羊でのBSEの性状を調査する必要がある。今のところ英国では羊におけるBSEの疫学的データはなく、羊の海綿状脳症はすべてスクレイピーとして報告されているようであるが、BSEとの関係についても検査が必要となるであろう。

1986年11月～1996年4月までに英国政府がBSEに対して講じた措置は表3に示されている。この表で分かるように、英国では1988年7月に英国本土で反すう動物由来の蛋白飼料を反すう動物に使用することを禁じた。その飼料を豚や鶏に与えることを禁止しなかった。そのため、同じ飼料が1990年9月に使用禁止になるまで出回り、それを牛や羊の飼料として使っていた農家があったものと考えられている。今後は肉骨粉飼料の経済的で安全な製造方法の開発が必要となる。

日本へのBSEの侵入を防ぐためには、英国およびBSE発生国からの牛およびその製品、反すう獣の肉骨粉を含む飼料その他危険度の高いものの輸入をOIEの国際規則に従って禁止することである。OIEの国際規則(Code)は1996年5月の総会で改正されたばかりであるが、それによると健康な牛からの精液や牛乳と乳製品および皮革は安全である。またゼラチン、コラーゲンや牛脂も定められた方法で加工されたものは安全と認められた。またBSE発生国から牛を輸入する場合には汚染の可能性のある肉骨粉が飼料として与えられたことがないことを証明しなければならない。

羊のスクレイピーとBSEは同一ではないので、スクレイピーは存在するがBSEのない米国、カナダ等の国々からの牛およびその産物の輸入は以前と変わらない。しかしこれらの国々で作られた肉骨粉を含む飼料の輸入は、プリオンを100%不活する処理方法が確立されていないので要注意である。しかしスクレイピーに感染している羊と牛を同じ場所に放牧してもBSEは発生しないことから、スクレイピーイコールBSEと考える必要はない。重要なことはBSE発生国からBSEに感染した牛やBSE汚染した材料の輸入を許さないことと、たとえBSEが発生してもそれが反すう獣用の蛋白飼料に使われないようにしておくことである。その他いくつかの危険因子があるが、BSEの危険度分析法はすでに米国[12]とアルゼンチンで応用されているので関係者は参照されたい。

日本政府の対外的な必要措置はすでに行われているので、BSE が日本に入る心配はほとんどない。むしろ日本で早急に進めるべきは日本国内での BSE の監視組織の確立であり、少しでも疑わしい牛の症例の的確な検査と診断が必要である。このような観点から農林水産省は 1996 年 4 月 27 日付けで BSE およびスクレイピーについて家畜伝染病予防法（届出制、殺処分命令等）を適用するための政令を施行し、厚生省も同日付けでこれらの疾病についてと畜場法を適用するため施行規則を一部改正し、施行した。いっぽう、アジアの多くの途上国での BSE の監視態勢はほとんどない状況であるので、BSE のみならず新しい病気の疫学的調査システムの強化が必要と考えられる。

今日、BSE の研究で最も重要と思われることは、感染している可能性のある正常な牛の簡便かつ迅速な診断方法の開発である。発症するまで感染の有無が分からないのでは、国民に対し経済的にも社会的にも大きな負担と不安を与える結果となる。英国の最近の試算では、2 歳齢以上の牛を殺処分しないと今後とも BSE の発症が続き、15,000 ないし 24,000 頭の BSE の発症があるものと予測されている。これも生きた牛を検査する的確な診断法がないため、新しい診断法の開発が急務である。

また、BSE の垂直感染や水平感染は本当に起こらないのかも慎重な調査が必要である。英国での BSE に関する調査、研究の結果が今後次々に発表されるものと思われるが、それらの科学的なデータの信憑性を吟味しつつ、今日輸入禁止されているものをいつ、なにを解禁することができるか、その時期を慎重に見きわ

めていかねばならない。OIE としては今年末に世界の海綿状脳症の専門家を集め、得られたすべての研究成果を検討すると同時に将来の BSE の国際的研究の推進を計る予定である。

引用文献

- [1] Bradley R, Matthews D: OIE Sci Tech Rev, 11, 605-634 (1992)
- [2] Brown P, et al: J inf dis, 161, 467-472 (1990)
- [3] Kimberlin RH: Working paper of the OIE General Session Paris, 18-22 May 1992
- [4] Farquhar CF, et al: J Virol Meth, 24, 215-222 (1989)
- [5] Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, UK: Bovine Spongiform Encephalopathy in the UK-A Progress Report, January 1994
- [6] OIE Report of the Meeting of the Ad hoc Group on BSE, Paris, 2-3 May 1996
- [7] OIE Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines, OIE, Paris, 742-747 (1992)
- [8] Prusiner SB: Science, 252, 1515-1522 (1991)
- [9] Simmons PH, et al: Vet Rec, 138, 175-177 (1996)
- [10] Spongiform Encephalopathy Advisory Committee: A Summary of Present Knowledge and Research, HMSO, London, 19-23 (1994)
- [11] Taylor DM, et al: Vet Rec, 124, 291-292 (1989)
- [12] USDA/APHIS: Quantitative Analysis of BSE Risk Factors in the USA Information Center, Fort Collins, Colorado (1991)
- [13] Wells GAH, et al: Vet Rec, 121, 419-420 (1987)
- [14] Wilesmith JW: JAVMA 196, 1674-1678 (1990)
- [15] Wilesmith JW, et al: Vet Rec, 130, 197-201 (1992)
- [16] Will RG, et al: Lancet, 347, 921-925 (1996)
- [17] Wyatt JM, et al: Vet Rec 129, 233-236 (1991)