

氏名(本(国)籍)	早山陽子(千葉県)
推薦教員氏名	岩手大学 教授 村上賢二
学位の種類	博士(獣医学)
学位記番号	獣医博乙第132号
学位授与年月日	平成26年9月24日
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	岩手大学
学位論文題目	口蹄疫の流行および防疫措置に関する疫学解析と定量的評価
審査委員	主査 岩手大学 教授 村上賢二 副査 帯広畜産大学 教授 猪熊 壽久 副査 岩手大学 教授 古濱 和久 副査 東京農工大学 教授 水谷 哲也 副査 岐阜大学 准教授 猪島 康雄

### 学位論文の内容の要旨

口蹄疫はピコルナウイルス科アフトウイルス属に属する口蹄疫ウイルスによる偶蹄類動物の急性伝染病である。口蹄疫は伝播力が非常に強く、発生時の経済的影響が大きいことから、国際的に重要な家畜伝染病として位置づけられ、国内では家畜伝染病予防法の法定伝染病に定められている。

2010年、国内で10年ぶりとなる口蹄疫が宮崎県で発生した。初発事例の摘発後、発生農場での家畜の殺処分と死体の埋却、周辺地域の移動制限などの防疫措置が直ちに実施されたものの、感染が急激に拡大したためワクチン接種によるまん延防止策がとられた。最終的に宮崎県の一部地域に流行を封じ込めることができたものの、292例の感染農場が摘発され、ワクチン接種家畜を含め約29万頭が殺処分されるに至り、この流行は地域の畜産業に大きな被害を与えた。この教訓を今後の口蹄疫の防疫対策に活用するためには、今回発生した口蹄疫の伝播の特徴および防疫対策の有効性を検証することが重要である。本研究では、今後の口蹄疫の防疫対策の立案に資することを目的として、2010年に発生した口蹄疫の伝播リスク要因を明らかにするとともに、口蹄疫の感染拡大を再現するシミュレーションモデルを構築することにより口蹄疫の流行動態を明らかにし、発生時に講じる防疫措置の有効性を評価した。

第一章では、流行地域が畜産の密集地域であったことから、口蹄疫の伝播経路として近距離での農場間伝播、いわゆる近隣伝播に着目し、口蹄疫流行データを用いて近隣伝播のリスク要因を解析した。解析にあたって、発生農場を中心とした半径500mの区域の周辺農場に近隣伝播が起こったと仮定し、周辺農場の感染リスクに関連する要因を調査した。その結果、発生農場が豚農場であった場合は近隣伝播を起こすリスクが高いこと、周辺農場が飼養規模の大きい牛農場であった場合は感染を受けるリスクが高いことが明らかになった。一方、発生農場における発症から届出までの日数、発生農場における発症から殺処分終了までの日数、発生農場と周辺農場の距離、および周辺農場が発生農場の風下にあっ

た時間は、周辺農場の感染の有無に有意な影響を与えなかった。

第二章では、口蹄疫流行データを用いて、移動制限後の農場間の口蹄疫の感染拡大をシミュレーションする口蹄疫伝播の数理モデル（伝播モデル）を構築した。口蹄疫伝播モデルの構築にあたって、農場間で感染が伝播する確率は、農場間の距離、動物種および農場の飼養頭数によって変化すると定義した。これらのパラメーターは、移動制限開始からワクチン接種前までの流行データを用いて最尤推定法で推定した。口蹄疫流行地域の 1,210 戸を対象としたシミュレーションの結果、構築した伝播モデルは、当時の移動制限開始からワクチン接種までの感染拡大を概ね再現していた。ワクチン接種を行わなければ、当該地域では更に感染が拡大し、最終的な感染戸数は中央値で 651 戸に達すると推定された。

第三章では、第二章で構築した口蹄疫伝播モデルを用いて、殺処分やワクチン接種などの防疫措置を講じた場合の感染拡大のシミュレーションを行い、これらの有効性を評価した。防疫措置の有効性の評価するため、第二章で推定した最終的な感染拡大の規模をベースラインとして設定した。感染農場を摘発後 24 時間以内に早期殺処分した場合、感染戸数はベースラインの約 3 割に低下すると推定された。初発農場を早く摘発した場合、小規模な流行で終息する可能性が高いが、大規模流行が起こる可能性も残されていた。追加的な防疫措置として、摘発農場周辺（0.5 km 又は 1 km）の予防的殺処分を行なった場合、感染戸数はベースラインの 1 割以下に抑えられた。しかしながら、予防的殺処分では、1 日当たりの殺処分戸数が 20 戸～50 戸に達し、ベースラインや摘発後 24 時間以内の早期殺処分シナリオの値よりも大幅に増加し（それぞれ 12 戸と 4 戸）、1 日当たりの防疫対応の許容範囲を超える可能性があると考えられた。また、移動制限開始 7 日目又は 28 日目に、摘発農場周辺 10km にワクチン接種を行った場合、感染戸数はベースラインの約 1 割と約 4 割にそれぞれ抑えられたが、700 戸以上の農場がワクチン接種の対象になると推定され、その後のワクチン接種動物の取り扱いが問題になると考えられた。

以上、2010 年に発生した口蹄疫の伝播リスクの要因を明らかにすることができた。流行地域では、豚農場が近隣伝播の大きな役割を果たしており、豚農場と牛農場が密集した当該地域では近隣伝播が起こるリスクが高いこと、感染農場の早期殺処分と初発農場の早期摘発が感染拡大を効果的・効率的に減少させること、予防的殺処分とワクチン接種は、感染戸数を大幅に減少させる効果を有しているものの、1 日当たりの殺処分戸数の増加やワクチン接種戸数の増加につながることを示した。本研究で得られた成果は、今後、口蹄疫に対する防疫対策を実施する上で有益な知見を提供するものである。

## 審査結果の要旨

申請者は家畜衛生上最も重要な疾病である口蹄疫について、2010 年に発生した宮崎県における流行データを基に伝播リスク要因を明らかにするとともに、感染拡大を再現するシミュレーションモデルを構築することにより口蹄疫の流行動態を明らかにし、発生時に講じる防疫措置の有効性を評価した。まず、地域が畜産の密集地域であったことから、口蹄疫の伝播経路として近距離での農場間伝播（近隣伝播）に着目し、口蹄疫流行データを用いて近隣伝播リスク要因を解析した。すなわち、発生農場を中心とした半径 500 m の区域に近隣伝播が起こったと仮定し、周辺農場の感染リスクに関連する要因を調査した。その結果、発生農場が豚農場であった場合は近隣伝播を起こすリスクが高いこと、周辺農場が飼養規模の大きい牛農場であった場合は感染を受けるリスクが高いことを明らかにした。一方、発生農場における発症から届出までの日数、発生農場における発症から殺処分終了までの日数、発生農場と周辺農場の距離および周辺農場が発生農場の風下にあった時間は、

周辺農場の感染の有無に有意な影響を与えないこと示した。

次に、移動制限開始後の農場間の感染拡大をシミュレーションする口蹄疫の伝播モデルを構築した。構築にあたって、農場間で感染が伝播する確率は、移動制限開始からワクチン接種前までの流行データを用いて最尤推定法で推定し、農場間の距離、動物種および農場の飼養頭数によって変化すると定義した。その結果、伝播モデルでは、移動制限開始からワクチン接種までの感染拡大を概ね再現できた。また、流行が終息するまでの感染拡大をシミュレーションしたところ、ワクチン接種を実施せず殺処分が遅延した場合には、流行規模が大幅に増大する可能性を示唆した。

さらに、伝播モデルを用いて、殺処分やワクチン接種などの防疫措置を講じた場合の感染拡大のシミュレーションを行い、有効性を定量的に評価した。最終的な流行規模をベースラインとして設定し、各防疫対策の有効性を比較したところ（１）感染農場を摘発後 24 時間以内に早期殺処分した場合、感染戸数はベースラインの約 3 割に低下すること、（２）初発農場を早く摘発した場合、小規模な流行で終息する可能性が高いが、大規模流行が起こる可能性も残されること、（３）追加的な防疫措置として、摘発農場周辺（0.5 km 又は 1 km）の予防的殺処分を行った場合、感染戸数はベースラインの 1 割以下に抑えられること、

（４）移動制限開始 7 日目又は 28 日目に摘発農場周辺 10km にワクチン接種を行った場合、感染戸数はベースラインの約 1 割と約 4 割にそれぞれ抑えられることが推定された。しかし、予防的殺処分では、1 日当たりの殺処分戸数が 20 戸～50 戸に達し、ベースラインや摘発後 24 時間以内の早期殺処分シナリオの値よりも大幅に増加して、1 日当りの防疫対応の許容範囲を超える可能性があること、ワクチン接種では、700 戸以上の農場が対象になり、接種動物の取り扱いが問題になることも明らかになった。

申請者は口蹄疫の流行データを解析することにより、伝播のリスク要因を明らかにした。また、口蹄疫の伝播モデルを構築することにより流行動態、早期殺処分とワクチン接種といった追加的な防疫措置の有効性を検証した。得られた知見は、口蹄疫に対する防疫対策の充実を図る上で重要な情報であるとともに今後再発生が見られた場合の口蹄疫防疫対策への活用が期待される。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

## 基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : Risk factors for local spread of foot-and-mouth disease, 2010 epidemic in Japan  
著 者 名 : Hayama, Y., Muroga, N., Nishida, T., Kobayashi, S. and Tsutsui, T.  
学術雑誌名 : Research in Veterinary Science  
巻・号・頁・発行年 : 93(2) : 631-635, 2012
- 2) 題 目 : Mathematical model of the 2010 foot-and-mouth disease epidemic in Japan and evaluation of control measures  
著 者 名 : Hayama, Y., Yamamoto, T., Kobayashi, S., Muroga, N. and Tsutsui, T.  
学術雑誌名 : Preventive Veterinary Medicine  
巻・号・頁・発行年 : 112 (3-4) : 183-193, 2013

## 既発表学術論文

- 1) 題 目 : Duration of maternally derived antibodies against Akabane virus in

calves: survival analysis

著者名 : Tsutsui, T., Yamamoto, T., Hayama, Y., Akiba, Y., Nishiguchi, A., Kobayashi, S. and Yamakawa, M.

学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science

卷・号・頁・発行年 : 71(7) : 913-918, 2009

2) 題 目 : Spatial analysis of low pathogenic H5N2 avian influenza outbreaks in Japan in 2005

著者名 : Nishiguchi, A., Kobayashi, S., Ouchi, Y., Yamamoto, T., Hayama, Y. and Tsutsui, T.

学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science

卷・号・頁・発行年 : 71 (7) : 979-982, 2009

3) 題 目 : Risk factors associated with within-herd transmission of bovine leukemia virus on dairy farms in Japan

著者名 : Kobayashi, S., Tsutsui, T., Yamamoto, T., Hayama, Y., Kameyama, K., Konishi, M. and Murakami, K.

学術雑誌名 : BMC Veterinary Research

卷・号・頁・発行年 : 6 : 1, 2010

4) 題 目 : Estimation of the within-herd transmission parameter of bovine leukemia virus

著者名 : Tsutsui, T., Kobayashi, S., Hayama, Y., Nishiguchi, A., Kameyama, K., Konishi, M. and Murakami, K.

学術雑誌名 : Preventive Veterinary Medicine

卷・号・頁・発行年 : 95 (1-2) : 158-162, 2010

5) 題 目 : Risk of equine infectious disease transmission by non-race horse movements in Japan

著者名 : Hayama, Y., Kobayashi, S., Nishida, T., Nishiguchi, A. and Tsutsui, T.

学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science

卷・号・頁・発行年 : 72 (7) : 839-844, 2010

6) 題 目 : Simulation model for *Campylobacter* cross-contamination during poultry processing at slaughterhouses

著者名 : Hayama, Y., Yamamoto, T., Kasuga, F. and Tsutsui, T.

学術雑誌名 : Zoonoses and Public Health

卷・号・頁・発行年 : 58 (6) : 399-406, 2011

7) 題 目 : Detection of *Culicoides brevitarsis* activity in Kyushu

著者名 : Yanase, T., Hirata, M., Matsumori, Y., Matsumura, M., Kato, T., Shirafuji, H., Yamakawa, M., Hayama, Y. and Tsutsui, T.

学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science

卷・号・頁・発行年 : 73 (12) : 1649-1652, 2011

- 8) 題 目 : Network simulation modeling of equine infectious anemia in the non-racehorse population in Japan  
著 者 名 : Hayama, Y., Kobayashi, S., Nishida, T., Muroga, N. and Tsutsui, T.  
学術雑誌名 : Preventive Veterinary Medicine  
卷・号・頁・発行年 : 103 (1) : 38-48, 2012
- 9) 題 目 : The 2010 foot-and-mouth disease epidemic in Japan  
著 者 名 : Muroga, N., Hayama, Y., Yamamoto, T., Kurogi, A., Tsuda, T. and Tsutsui, T.  
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science  
卷・号・頁・発行年 : 74 (4) : 399-404, 2012
- 10) 題 目 : Prevalence and growth kinetics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) in bovine offal products in Japan  
著 者 名 : Asakura, H., Saito, E., Momose, Y., Ekawa, T., Sawada, M., Yamamoto, A., Hasegawa, A., Iwahori, J., Tsutsui, T., Osaka, K., Matsushita, T., Kakinuma, M., Motoyama, K., Hayama, Y., Kitamoto, H., Igimi, S. and Kasuga, F.  
学術雑誌名 : Epidemiology & Infection  
卷・号・頁・発行年 : 140 (4) : 655-664, 2012
- 11) 題 目 : Prevalence of immunity presumed using rabies vaccination history and household factors associated with vaccination status among domestic dogs in Japan  
著 者 名 : Hidano, A., Hayama, Y. and Tsutsui, T.  
学術雑誌名 : Japanese Journal of Infectious Diseases  
卷・号・頁・発行年 : 65 (5) : 396-402, 2012
- 12) 題 目 : Risk factors for the transmission of foot-and-mouth disease during the 2010 outbreak in Japan: a case-control study  
著 者 名 : Muroga, N., Kobayashi, S., Nishida, T., Hayama, Y., Kawano, T., Yamamoto, T. and Tsutsui, T.  
学術雑誌名 : BMC Veterinary Research  
卷・号・頁・発行年 : 9 : 150, 2013
- 13) 題 目 : Sampling strategies in antimicrobial resistance monitoring: evaluating how precision and sensitivity vary with the number of animals sampled per farm  
著 者 名 : Yamamoto, T., Hayama, Y., Hidano, A., Kobayashi, S., Muroga, N., Ishikawa, K., Ogura, A. and Tsutsui, T.  
学術雑誌名 : PLoS One  
卷・号・頁・発行年 : 9 (1) : e87147, 2014
- 14) 題 目 : Analysis of risk factors associated with bovine leukemia virus seropositivity within dairy and beef breeding farms in Japan: a

nationwide survey

著者名 : Kobayashi, S., Hidano, A., Tsutsui, T., Yamamoto, T., Hayama, Y.,  
Nishida, T., Muroga, N., Konishi, M., Kameyama, K. and Murakami,  
K.

学術雑誌名 : Research in Veterinary Science

巻・号・頁・発行年 : 96 (1) : 47-53, 2014