【付属 5】

# 微生物学的リスク評価事例

米国 Food and Drug Administration による"Quantitative Risk Assessment on the Public Health Impact of Pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* in Raw Oyster"の紹介

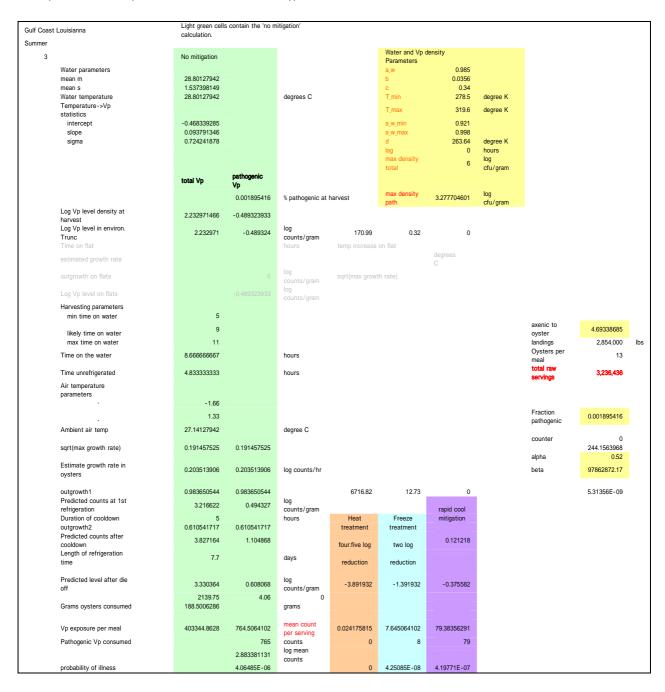
#### はじめに

リスクアセスメントの事例として、米国 Food and Drug Administration(FDA)が 2005 年7月に 公表した"Quantitative Risk Assessment on the Public Health Impact of Pathogenic Vibrio parahaemolyticus in Raw Oyster" (http://www.cfsan.fda.gov/~dms/vpra-toc.html)を紹介す る。この文書は、生かきの消費に関連した V. parahaemolyticus の公衆衛生上のリスクに影響 する因子を明らかにするため、FDA によって行われた定量的リスク評価について記述された もので、1999年1月より作業が開始され、2000年12月に草稿"Draft Risk Assessment on the Public Health Impact of Vibrio parahaemolyticus in Raw Molluscan Shellfish"が公開、パブリ ックコメントを経て、2005年7月に改訂・公表された最新版である。この文書は、 章 Hazard Identification(ハザード関連情報整理)、 章 Hazard Introduction(序章)、 Characterization/Dose-Response(ハザードによる健康被害解析/用量反応)。 Exposure Assessment(暴露評価)、 章 Risk Characterization(リスク特性解析)、 What-If Scenarios(仮想シナリオ)、 章 Interpretation and Conclusions(解説と結論)から成 り立っている。このうち、 章には全体の背景や概要が、 章には V. parahaemolyticus によ 章には主に Dose-Response の決定までの考察が記述されている。 る被害の実態や実例が、 章ではリスクアセスメント・モデルの構成の大部分について、 章では感度分析等につい て、 章では仮想の対策に基づいた効果の比較について述べ、章で最後のまとめを行っ 章~ 章は割愛し、その後は章立てにこだわらず、リスクアセスメント・ ている。ここでは、 モデルの構成とその分析、解釈について記載する。

#### 1.モデルの構成

って得られた Dose - Response 曲線を現実の推定患者数により補正し、発症率の推定に用いている。また、What-If(仮想)シナリオでは、加熱した場合、冷凍した場合、そして急速冷蔵した場合他について小売り時の病原性  $\nu$ p数、および発症率の推定を行っている。

# 表 1 FDA のリスクアセスメント・モデルの主要部分 (メキシコ湾岸(ルイジアナ州の夏の場合))



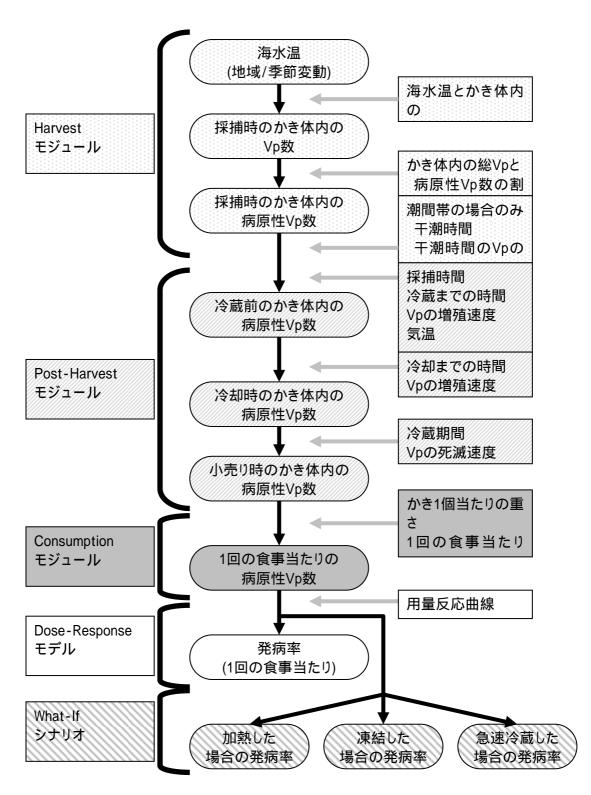


図1 リスクアセスメント・モデルの構造

#### Harvest(採捕)モジュール

Harvest(採捕)モジュールは、

#### 採捕時の総 Vp数1 × 総 Vpに対する病原性 Vpの割合

\*1 採捕時の総 1/0数は海水温と比例

という構造をしている。

ただし、北西太平洋(潮間帯)の場合のみ、

# 採捕時の総 Vp数×総 Vpに対する病原性 Vpの割合 + 干潮中の病原性 Vp数の増殖<sup>2</sup>

<sup>\*2</sup> 干潮中の病原性 Vp数の増殖 = 総 Vpの増殖速度 x (干潮時間 + 1) x 総 Vpに対する病原性 Vpの割合

と、干潮中の病原性 1/2 数の増加が考慮されている。

このモジュールには、

- ・6 地域・採捕方法の 4 つの季節における海水温
- ・ 海水温とかき体内の総 1/p 数の関係
- ・ 干潮中の病原性 1/2 の増殖(北西太平洋(潮間帯)の場合のみ)
- ・ 干潮中のかきの温度(北西太平洋(潮間帯)の場合のみ)
- ・ 干潮時間(北西太平洋(潮間帯)の場合のみ)
- ・総 Vp に対する病原性 Vp の割合
- の変数、および関数が含まれている。

#### 6地域・採捕方法の4つの季節における海水温

海水温は、北西太平洋以外の地域については National Buoy Data Center のデータを、北西太平洋地域については Washington State Department of Health のデータを用いた。かきの採捕は一般的に朝から昼過ぎ、夕方まで続けられるため、真昼の海水温を代表として用いた。海水温は経験的に正規分布に従うことから、平均( $\mu$ )、標準偏差( $\mu$ )を求めた。さらに年ごとの変動を表すため、平均( $\mu$ )とその偏差( $\mu$ )、偏差の平均( $\mu$ )とその偏差( $\mu$ )で示し、 $\mu$ との相関を  $\alpha$ 

#### 海水温とかき体内の総りの数の関係

DePaola *et al.*の報告(1990)、FDA/ISSC の報告(2001)、Washington State Department of Health の報告(2000, 2001)のデータを用いた。3 つの報告は、いずれも用いた方法が異なるため、集積せず、別々にトービット回帰分析した。具体的には、菌数が検出限界値以下だった場合、一律に0 や検出限界値の半分の値として取り扱うのではなく、0 から検出限界値までの任意の数を入力し計算した。いずれのデータに基づいても、総 Vp 数の対数と海水温は一次関数的な関係であった。北西太平洋以外の地域については、DePaola *et al.*の報告(1990)、FDA/ISSC の報告(2001) それぞれから、海水温と総 Vp 数を 500 セット選び組み合わせた。北西太平洋地域については、Washington State Department of Health の報告(2000, 2001)から 1000 個のセットを選んだ。

#### 干潮中の病原性レクの増殖

北西太平洋地域では、潮間帯で干潮中にかきを採捕するという方法がかなり一般的であり、この地域の約75%はこの方法で採捕されたものと考えられている。しかし、干潮中に直射日光に曝されたかきの温度は、海水温、あるいは気温よりかなり高温になることが推測される。このことから、北西太平洋(潮間帯)の場合、採捕時の菌数に干潮時間中の増殖分を考慮する必要がある。モデルでは干潮時間は4~8時間のUniform分布とし、その後の運搬にかか

る1時間も高温が維持されると仮定している。干潮中のかきの温度の上昇については天候等により0~10 上昇することが観察されている以外、詳細なデータはない。このことから干潮中のかきの温度の上昇も0~10 の Uniform 分布とした。かき体内での病原性 Vp の増殖速度については、次の Post-Harvest モジュールで得られた式を用いて、干潮中の病原性 Vp数の増殖を算出した。

#### 総じかに対する病原性じかの割合

かきから分離された総  $V_P$  に対する病原性(thermostable direct hemolysin (TDH) 陽性)  $V_P$  の割合について調べた文献のうち、DePaola et al.が Washington 州の Hood Canal 地域を対象に行った報告(2002)の数値を北西太平洋の数値、Kaufman et al. がメキシコ湾岸を対象に行った報告(2003)の数値をメキシコ湾岸(ルイジアナ州)、メキシコ湾岸(ルイジアナ州以外)の数値として用いた。中大西洋、北東大西洋に関しては、Cook et al.の報告(2002)によると、メキシコ湾岸の結果と大差がないとされていることから、Kaufman et al.の報告(2003)からメキシコ湾岸の数値と同じ数値を用いた。病原性  $V_P$ の割合は、Beta-Binomial 分布に従うものとした。サンプル・サイズには総  $V_P$ 数を用いた。

# Post-Harvest(採捕後)モジュール

Post-Harvest(採捕後)モジュールは、Harvest(採捕)モジュールで得た値に

- + 採捕中の病原性 Vp数の増加 $^{*3}$  + 冷却中の病原性 Vp数の増加 $^{*4}$  冷蔵中の病原性 Vp数の死滅 $^{*5}$
- \*3 採捕中の病原性 Vp数の増加 = 総 Vpの増殖速度  $\times$  採捕時間  $\times$  総 Vpに対する病原性 Vpの割合
- \*4 冷却中の病原性 Vp数の増加 = 総 Vpの増殖速度  $\times$  (冷却時間 + 1)/2  $\times$  総 Vpに対する病原性 Vpの割合
- \*5 冷蔵中の病原性 Vp数の死滅 = 総 Vpの死滅速度  $\times$  冷蔵時間  $\times$  総 Vpに対する病原性 Vpの割合

という構造をしている。

ただし、北西太平洋(潮間帯)の場合は、

- \*3 採捕中の病原性 Vp数の増加 = Vpの増殖速度 x (採捕時間 干潮時間) x 総 Vpに対する病原性 Vpの割合
- と、Harvest(採捕)モジュールで干潮中の病原性 Vp 数の増加を考慮したため、採捕時間ではなく(採捕時間・干潮時間)を用いている。
- このモジュールには、
- · 採捕時間
- · 気温
- ・ 気温とかき体内での総、および病原性 1/2 の増殖速度の関係
- ・ 非冷蔵時間における総、および病原性 1/2 の増殖
- · 冷却されるまでの総、および病原性 Vp の増殖
- ・冷蔵中の総、および病原性 Vp の死滅 の変数と関数が含まれている。

#### 採捕時間

かきの採捕は通常、朝から昼過ぎ、夕方まで行われる。ルイジアナ州では他のメキシコ湾 岸州に比べ、採捕時間が長い傾向があることと、採捕量がメキシコ湾岸全体の約半分と多い ことから他のメキシコ湾岸州から独立して取り扱われている。採捕時間に関しては、Gulf Coast Seafood Laboratory の 1997 GCSL Survey のデータをその他の地域にも当てはめ、 Beta-PERT 分布で表している。

#### 気温

かき自体の温度に関するデータは少ないが、遅かれ早かれ気温と平衡に達すると推測される。このことから、気温をかき自体の温度の代用とした。気温のデータは National Buoy Data Center を用いた。海水温と気温には強い相関が認められたので、海水温と気温の差の分散(正規分布)を用いて、モデル上でも相関を表した。海水温と同じ〈真昼の気温を代表として用いた。

#### 気温とかき体内での総、および病原性 1/2の増殖速度の関係

かき体内での総Vpの増殖速度は、Gooch et al.が 26 で行った報告(2002)だけである。一方、broth中での増殖速度はMiles et al.が様々な温度で行った報告(1997)がある。26 で比較すると、かき体内の増殖速度はbroth中での増殖速度の1/4倍であることから、他の温度においてはbroth中の増殖速度に多少の変動を加えて、最小値 3、最尤値 4、最大値 5 のtrianglar分布の逆数をかけることとした。また、総Vp数の上限は、 $10^6$ cfu/gとした。Cook et al.の報告(2002)に基づき、病原性Vpの増殖速度は総Vpの増殖速度と変わらないものとした。

#### 非冷蔵時間における総、および病原性 Vpの増殖

非冷蔵の時間(採捕されてから冷蔵されるまでの時間)は、かきが採捕時間中均一に採捕され、最後の1時間は運搬に必要であると仮定すると、1時間を最低値、採捕時間を最大値とするUniform分布で規定されると考えられる。非冷蔵時間と気温、および前述の1/pの増殖速度を用いて、非冷蔵時間における総、および病原性1/pの増殖を算出した。

#### 冷却されるまでの総、および病原性 Vpの増殖

冷却にかかる時間(冷蔵されてから実際に冷却されるまでの時間)は状況によって大き〈異なるが、実態に基づいて 1 時間から 10 時間の Discrete Uniform 分布に従うものと仮定した。また、冷却中の Vp の増殖速度は、直前の気温における増殖速度から一次関数的に減少するものと仮定し、Vp の増殖を算出した。

#### 冷蔵中の総、および病原性1/2の死滅

FDA/ISSCの報告(2000)、Cook *et al.*の報告(2002)によれば、冷蔵中にかき体内の総 *Vp*数は 1 日当たり 10<sup>0.04</sup>cfu/g減少する。また、冷蔵期間については、Cook *et al.*の報告(2002)から最小値 1 日、最頻値 6 日、最大値 21 日のBeta-PERT分布に従うものと仮定し、*Vp*の死滅を算出した。

#### Consumption(消費)モジュール

Consumption(消費)モジュールは、Post-Harvest モジュールで得た Vp 数に

- ×1回の食事当たりの生かきの個数×かき1個当たりの身の重量
- という構造をしており、
- 1回の食事中の生かきの個数
- ・かき1個当たりの身の重量
- の変数が含まれている。

ただし、こうして求められる 1 回の食事当たりの生かきの重量は、最小でも 10g、最大でも 2000g と限定されている。

## 1回の食事中の生かきの個数

フロリダ州の電話調査を元にした Florida Agricultural Market Research Center, University of Florida の Degner and Petrone の報告(1994)を用いた。この調査はフロリダ州で行われたものだが、全米に当てはまるものと仮定し、また、結果をそのまま RiskDiscrete 分布とし、1回の食事中の生かきの個数を決定した。

#### かき1個当たりの身の重量

ISSC/FDAの調査(FDA/ISSC(2000)、DePaola(2002))を用いて、かき1個当たりの身の重量を算出した。この調査結果には様々な地域のかきが含まれていたため、地域差や季節差は考慮に入れなかった。かきの身の重量はlognormal分布に従うものとし、算出した身の重量から外套膜の水分に相当する10%を差し引いた。

#### 生かきの年間摂食回数の検証

Muth et al.の報告(2000)によると、メキシコ湾のかきのおよそ 50%は生食されていると推測される。この推測を他の地域・採捕方法にも当てはめた。この推測を、生かきの年間摂食量(年間水揚量の 50%)、1 回の食事当たりの生かきの重量、および米国の成人人口(子供は生かきを食べないと仮定)で検証すると、1 人当たり年間 0.2 回生かきを摂食する計算となるが、これは CFSII の調査データ(1989-1992)の 1 人当たり年間 0.18 回と非常に近い結果となった。ただし、それぞれの地域・採捕方法、季節におけるかきの採捕量は、National Marine Fisheries Service の 1990 年から 1998 年の水揚量の平均を用いた。

#### Dose-Response(用量-反応)モデル

Feeding Trial を行った報告のうち、病原性 *い*を用いていること、用いた dose が記載されていることを基準に、Aiso and Fujiwara の報告(1963)、Takikawa の報告(1958)、Sanyal and Senの報告(1974)を選んだ。これらの報告のデータを用いて、dose-response 曲線を描くと、Beta-Poisson、Probit、Gompertz の 3 つのモデルが同程度に Feeding Trial のデータと一致するが、これら 3 つのモデルは、低菌数での発症率が大きく異なる。この 3 つのモデルのうち、FAO/WHO の mechanistic criteria(2003)に従って、Beta-Poisson モデルを選択した。この dose-response 曲線に基づくと、メキシコ湾岸の夏だけで 4000 人の発症者が出ると試算されたが、CDC による推定(Painter(2003))によると、発症者は全米で年間 2790 人であり、現実と合わない。そこで、年間発症者数が推定値付近になるよう、係数を用いて調整した。こうして得た Dose-Response モデルの不確かさを特徴付けるため、ノンパラメトリック・ブートストラップ法を用い、シミュレーションごとに 21 本の dose-response 曲線から、頻度に応じて 1 本が選択されるようにし、生かきを含む 1 回の食事当たりの発症率を推定している。

#### What-If(仮想)シナリオ

かき体内の Vp数を減少させる方法としては、 線照射、超高水圧、加熱と冷温ショック、中程度の加熱、冷凍、採捕後すぐに冷蔵、清浄海域への転地、浄化等がある。これらの方法による Vp数の減少効果を試算すると、1.0kGyの 線照射、もしくは 345MPa、30 秒の超高水圧では 10<sup>6</sup>の減少効果である。かきの中心温度が 50、10 分間になるよう加熱した後、低温ショックを与えた場合、10<sup>5</sup>の減少効果であり、かきの中心温度が 50、5 分間になるよう加熱した場合は 10<sup>45</sup>以上の減少効果である。冷凍した場合は 10<sup>2</sup>、採捕後すぐに冷蔵した場合は 10<sup>1</sup>以下の減少効果がある。また、かきを清浄海域に転地し、しばらく養殖した場合は 10<sup>1</sup>未満、UV滅菌した海水を用いてタンク内で浄化した場合は 10<sup>0</sup>~10<sup>2</sup>の減少効果があると試算される。

また、かきを氷上に置く等、急速に冷蔵する方法を取った場合、通常、1 時間から 10 時間の Discrete Uniform分布に従うとした冷蔵時間を、常に 1 時間として試算することが可能であることや、北西太平洋(潮間帯)で採捕したかきを一晩海面下に沈めておくことにより、発症率が北西太平洋(海面下)と同程度になること等についての説明もしている。

このうち、モデル上では、加熱した場合と冷蔵した場合、採捕後すぐに冷蔵した場合の3通りで、発症率の推定を行っている。加熱した場合は一律に1/p数が10<sup>4.5</sup>減少するとし、冷蔵した場合は一律に10<sup>2</sup>減少するものとした。一方、採捕後すぐに冷蔵した場合については、モデル内のPost-Harvest(採捕後)モジュールに含まれる「非冷蔵時間における総、および病原性1/pの増殖」を考慮せず、直接「冷却されるまでの病原性1/pの増殖」に移行することにより、採捕後すぐに冷蔵した場合の計算を行っている。このWhat-If(仮想)シナリオにおいては、それぞれのシナリオにおける病原性1/p数から(生)かきを含む1回の食事当たりの発症率を求め、その効果を比較している。

#### 2.モデルの分析と解釈

#### 発症者数の予測

それぞれの地域・採捕方法、および季節において、生かきを含む 1 回の食事当たりの発症率と生かきの摂食回数を乗じることにより、それぞれの地域・採捕方法、および季節における胃腸炎発症者数を予測すると、表 2 のようになる。また、 *Vp* による胃腸炎から敗血症に進行する確率を 0.0023 と推定し、胃腸炎発症者数に乗じると、敗血症発症者数を予測することも可能である。

表 2 それぞれの地域・採捕方法、および季節における発症者数の予測

- Region	Mean Annual Number of Illnesses <sup>a</sup>						
	Summer (July to Sept)	Fall (October to December)	Winter (January to March)	Spring (April to June)	Total		
Gulf Coast	1406	132	7	505	2,050		
(Louisiana)	(109, 4435)	(6, 468)	(0.2, 26)	(36, 1624)			
Gulf Coast	299	51	3	193	546		
(Non-Louisiana) <sup>b</sup>	(22, 985)	(2, 180)	(<0.1, 11)	(13, 631)			
Mid-Atlantic	7	4	<0.1	4	15		
	(0.36, 25)	(<0.1, 17)	(<0.01, <0.1)	(0.2, 15)			
Northeast Atlantic	14	2	<0.1	3	19		
	(0.6, 53)	(0.1, 7)	(<0.01, <0.1)	(<0.1, 12)			
Pacific Northwest	4	< 0.1	< 0.1	0.42	4		
(Dredged)	(<0.1, 16)	(<0.01, <0.1)	(0, <0.01)	(<0.1, 2)			
Pacific Northwest	173	1	< 0.01	18	192		
(Intertidal) <sup>c</sup>	(4, 750)	(0.01, 4)	(<0.01, 0.01)	(<0.1, 81)			
TOTAL	1,903	190	10	723	2826		

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Mean annual number illnesses refers to predicted annual number of illnesses (gastroenteritis alone or gastroenteritis followed by septicemia) in the United States each year. Values in parentheses are the 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles of the uncertainty distribution. Note: Actual values for the illness predictions are provided in Appendix 7.

#### 感度分析

#### 変動性因子の感度分析

「採捕時の総 ½数」、「総 ½に対する病原性 ½の割合」、「非冷蔵の時間」、「気温」、「1 回の食事当たりの生かきの重量」、「冷却にかかる時間」、「干潮中のかきの温度(北西太平洋(潮間帯)の場合のみ)」および「干潮時間(北西太平洋(潮間帯)の場合のみ)」という変動性 因子について感度分析を行った。

地域・採捕方法、および季節により多少異なるが、多くの場合、発症率(リスク)に最も影響

The ludes oysters harvested from Florida, Mississippi, Texas, and Alabama. The typical time from harvest to refrigeration of oysters for these states is shorter than for Louisiana.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Oysters harvested using intertidal methods are typically exposed to higher temperature for longer times before refrigeration compared with dredged methods.

を与えるのは、「採捕時の総  $\nu$ 数」であり、次に「総  $\nu$ に対する病原性  $\nu$ の割合」であった。また、「気温」も影響の大きな因子であった。北西太平洋(潮間帯)では上記に加え、「かきの温度」の影響が大きく、また、メキシコ湾岸等の温暖な地域では「非冷蔵の時間」も重要であった。地域・採捕方法、および季節を問わず、「1 回の食事当たりの生かきの重量」も重要であった。一方、冷蔵時間はリスクを低減させる因子であった。

感度分析の結果を視覚的に表示する方法として、tornado plot がある。ここでは、メキシコ湾岸(ルイジアナ州)の夏を例として、図2に示す。

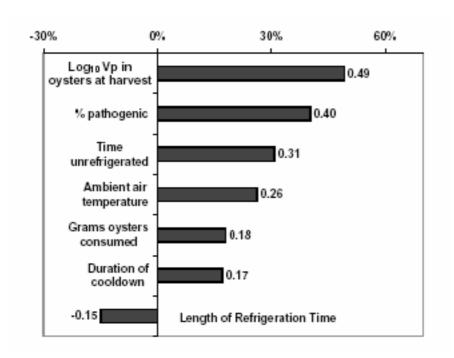


図 2 変動性因子の感度分析結果(tornado plot)

(メキシコ湾岸(ルイジアナ州)の夏の場合)

#### 不確実性因子の感度分析

「Vp の増殖速度」、「総Vp に対する病原性Vp の割合」、「海水温の年による変動」、「採捕時の総Vp 数と海水温の関係」および「Beta-Poisson の Dose-Response(用量-反応)モデル」という不確実性因子について感度分析を行った。

メキシコ湾岸(ルイジアナ州)の夏を例に取ると、不確実性に最も大きな影響を与えるのは、「Beta-Poisson の Dose-Response(用量-反応)モデル」であった。以下、「総  $\nu$  に対する病原性  $\nu$ の割合」や「 $\nu$ の増殖速度」、「採捕時の総  $\nu$ 0数と海水温の関係」の影響は中程度で、「海水温の年による変動」の影響は非常に小さかった。

#### Vp 数を減少させる対策を取った場合の発症率、および発症者数の変化

What-If(仮想)シナリオの項に解説した通り、モデル上では加熱した場合と冷蔵した場合、採捕後すぐに冷蔵した場合の3通りで、発症率の推定を行っている。これらの対策を取った場合の胃腸炎発症者数の変化を、メキシコ湾岸(ルイジアナ州)を例に取り、表3に示す。それぞれの対策における胃腸炎発症者数の変化が比較できる。

表 3 Vp 数を減少させる対策を取った場合の発症者数の変化 (メキシコ湾岸(ルイジアナ州)の場合)

		Predicted Mean Number of Illnesses per Annum <sup>a</sup>					
Region	Season	Baseline	Immediate Refrigeration <sup>b</sup>	2-log <sub>10</sub> Reduction <sup>c</sup>	4.5-log <sub>10</sub> Reduction <sup>d</sup>		
<b>Gulf Coast</b>	Spring	505	54	5.2	<1.0		
(Louisiana	Summer	1,406	139	15	<1.0		
	Fall	132	8.8	1.3	<1.0		
	Winter	6.7	<1.0	<1.0	<1.0		

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>Values rounded to significant digits. See Appendix 7 for actual values of numbers presented as <1.0.

# 採捕時の総 1/2 数に基準を設けた場合の発症者数の変化とかきの排除率

かき採捕時に総  $\nu$ 数に基準を設けた場合の、発症者数の変化とかきの生食用途からの排除率について、メキシコ湾岸(ルイジアナ州)の夏を例に取り、図 3 に示す。例えば、採捕時の総  $\nu$ 2 数が 10,000 個/g 以上のかきを生食に供しないとすると、発症者数は 16%減少し、かきの 3%が生食用途から排除される。5,000 個/g 以上の場合、発症者数は 28%減少し、かきの 6%が排除されることとなる。

採捕後に 1/2 数が著し〈増加することが少な〈ないため、効果は限定的である。

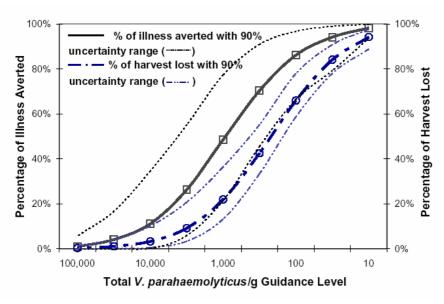


図3 採捕時の総 1/2 数に基準を設けた場合の発症者数の変化とかきの排除率

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Represents conventional cooling immediately after harvest; the effectiveness of varies both regionally and seasonally and is typically approximately 1-log reduction.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Represents any process which reduces levels of *Vibrio parahaemolyticus* in oysters 2-log, e.g., freezing.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Represents any process which reduces levels of *Vibrio parahaemolyticus* in oysters 4.5-log, e.g., mild heat treatment, irradiation, or ultra high hydrostatic pressure.

# (メキシコ湾岸(ルイジアナ州)の夏の場合)

# 小売り時の総 1/p 数に基準を設けた場合の発症者数の変化とかきの排除率

かき小売り時に総 uク数に基準を設けた場合の、発症者数の変化とかきの生食用途からの排除率について、メキシコ湾岸(ルイジアナ州)の夏を例に取ると、例えば、小売り時の総 uク数が 10,000 個/g 以上のかきを生食に供しないとすると、発症者数は 99%減少し、かきの 43% が生食用途から排除される。 5,000 個/g 以上の場合、発症者数はほぼ 100%減少し、かきの 70%が排除されることとなる。

同じ菌数の基準でも、採捕時に比べ、発症者数は著しく減少するが、同時にかきの排除率も著しく増加する。