Ⅱ．資料

第４ 評価に用いられる方法・情報の詳細

１　予測微生物学

（１）食品中における微生物生態の特徴

食品中において大部分の微生物は増殖、静止、あるいは死滅のいずれかの挙動を示す。一般にウイルス、原生動物、寄生虫は食品中において不活性で増殖することはできないが、さまざまな処理によって不活化することはできる。微生物集団は、食品の組成に由来する固有の特性（pH や水分活性など）と加工処理、流通・保存条件等の外的な要因によって、増殖、静止あるいは死滅する。食品の製造から消費に至る過程において、時事刻々、温度等の外的要因が変化することに伴い、微生物集団の挙動が変化する可能性がある。このように、微生物ハザードの濃度が食品の特性および製造・流通過程で変化することが、微生物学的リスク評価を複雑化する要因である。

喫食時点での食品中の微生物数を推定するために、食品に由来する特性と喫食に至るまでの流通過程の影響を考慮し、微生物数の変化（細菌類の増減、ウィルスの減少など）を表す数理モデルが必要となる。このような要求に応えるために、様々な予測モデルが研究開発され、予測微生物学（Predictive microbiology）という学問体系が発展してきた。

（２）予測微生物学の概要

予測微生物学（Predictive microbiology）とは食品における微生物（特に病原菌，腐敗菌）の増殖や死滅挙動を数理モデルとして記述し、食品における微生物学的な安全性を定量的に評価・確保するための手段として発達してきた研究分野である。予測微生物学の究極的な目標・理念は、食品中の微生物数を実測せずに、おかれている環境条件（温度、水分活性、pH）値から、予測可能とすることである。このような予測を実現するために環境条件をパラメータとして、微生物挙動を説明するための各種の数理モデルが提案されている。具体例としては、保存流通中の温度履歴から、対象とする微生物数の変化を予測する、あるいは加熱加工処理条件から、処理後の微生物数を予測するといった、経時的な変化を推定するモデルが多く提案されている。また、一方で微生物がある環境条件下で増殖する、あるいは増殖しない、といった事象の発生確率として捉えて、確率論的に微生物挙動をモデル化する手法が近年増加している。両方のアプローチを上手く組み合わせることで、より現実的な予測が可能となる。具体的には、「ある食品を冷蔵保存しておいた場合、どのくらいの期間で、どの位の確率で、どの程度の菌数にまで増加するのか？」といった問いかけに答えることができるようになる。

欧米では予測微生物学に関するいくつかの成書が発刊されており(Brul et al., 2007; McKellar and Lu, 2003; McMeekin et al., 1993; Peleg, 2006)、まとまった知識を得るための好材料となっている。また、主要な国際学術雑誌を検索すれば、予測モデル関連の論文はほぼ毎号掲載されている。

（３）増殖／死滅モデルの基本概念

微生物の時間変化に伴う増殖あるいは死滅を表現するための数理モデルの構築はいくつかの段階に分けられる。はじめに、増殖曲線あるいは死滅曲線を表現するための‘Primary’（一次）モデルが適用される。‘Primary’ モデルは増殖あるいは死滅の時間変化を記述するためのモデルである。増殖挙動を記述する代表的な‘Primary’ モデルとしては、古くはロジスティック式やゴンペルツ式のような多項式モデルが、その後、細菌の増殖挙動をシンプルに表現した Three-phase linear モデル(Buchanan et al., 1997)が、さらには微分方程式を基盤とした Baranyi モデル(Baranyi and Roberts, 1994)や Fujikawa モデル(Fujikawa et al., 2004)が提案されてきた。当然のことながら各種の条件が異なれば増殖／死滅パターンは異なってくるが、‘Primary’ モデルはその数式中の係数を変化させることによって種々の条件での曲線を描くことになる。ここでは異なる培養温度における増殖曲線を例に解説する（図７）。

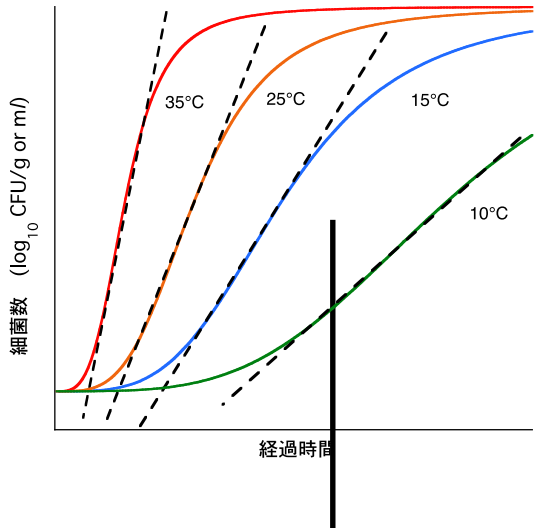
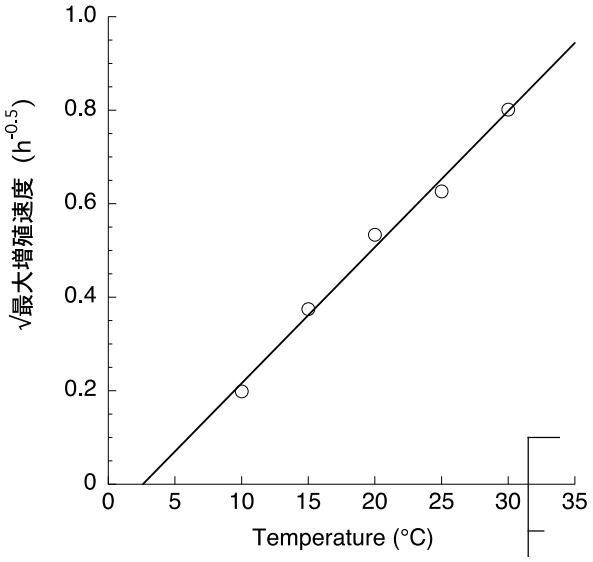


図７．異なる保存温度における細菌増殖の典型的な例

培養温度の上昇に伴い、最大増殖速度（対数増殖期の直線性を示す部分の傾きに相当）が大きくなってくることが分かる。このように、環境条件の違いによって描く曲線の形は異なるが、基本となるパターンは‘Primary’ モデルとして記述

1 され、その数式中の係数が変化することになる。
2 　次に, ‘Primary’ モデルから得られた条件毎の係数とその環境条件との関係を
3 何らかの関係式で表すことになる（’Secondary’（二次）モデル)。一例として図
4 7から得られた最大増殖速度と温度との関係を図8に示す。
5



6
7 図８．　増殖速度と温度との関係を表す Ratkowsky の平方根モデルの例
8
9 　この関係を記述するモデル式としては様々なモデルが提案されているが、こ
10 こでは Ratkowsky の平方根モデルを適用する(Ratkowsky et al., 1982)。一例
11 として、温度のみの影響をモデル化しているが、当然のことながら微生物の増殖
12 には他の環境要因、例えば pH や食塩濃度（水分活性)、有機酸濃度などが影響
13 するが、これらの影響についても複合的な影響を考慮したモデルが様々に提案
14 されている(Ross and Dalgaard, 2003)。包括的な取組としては温度、pH をはじ
15 めとする 12 もの環境要因を含んだ増殖速度モデルが提案され、大規模な検証も
16 行われている(Mejlholm et al., 2010; Mejlholm and Dalgaard, 2009)。他にも
17 様々な環境要因を組み込んだ予測モデルが開発されており、解析者の選択肢は
18 多岐にわたる。
19 このように、各種の環境要因を変数としてモデルに組み込むといった手法でモ
20 デル開発が行われてきているが、一方で、実際の食品の成分組成や構造特性は多
21 岐にわたり、抽象化した内的環境要因だけで的確に予測できるとは限らない。そ
22 のため、実際の適用に際しては検証が不可欠である。さらには、実際の対象とな
23 る食品でのモデル構築もまた実用的には有効な手法である。詳しくは論文や成
24 書を参照して、目的に応じて使い分けていくことが重要である。
25 　これまで増殖モデルを例にして解説したが、死滅過程のモデル化も重要であ

る。加熱殺菌においては、D 値や z 値に代表される殺菌工学が古くから発展してきたが、従来の片対数グラフ上で直線的に微生物数が減少するような現象解析だけでは正確な死滅を予測するためには不十分であることが指摘されてきている。死滅曲線の解析においても増殖挙動の解析と同様に'Primary' モデルから係数を抽出して環境条件の依存性を表す'Secondary'モデルを構築することで、様々な死滅予測を可能としている(Peleg, 2006)。

最後に'Primary' モデルに環境の影響を反映した'Secondary'モデルを統合することで、変動する環境条件下においても微生物数の変化をシミュレート可能する'Tertiary model'が作られ、各種の予測ソフトウェアへと発展する。

（４）予測ソフトウェアの展開

開発した予測モデルを有効活用するために、各種の予測ソフトウェアが開発されている。1990 年代前半には米国、英国において大規模な国家プロジェクトとして細菌増殖予測ソフトウェアの開発が進められた。米国では現在も開発が続けられている無償のソフトウェア Pathogen Modeling Program (PMP)が開発された(Buchanan, 1993)。一方で、英国では Food MicroModel (FMM) (McClure et al., 1994)が開発され、商用パッケージとして販売されていた。その後、本ソフトウェアは Growth predictor として無償提供されるようになっている。上記のような予測微生物学に関する研究成果が蓄積されるにつれて、同様の菌種を用いて試験しているにも関わらず、その挙動に差異があることが明らかとなってきた。これは菌株の違いや細菌の生育段階の違いなど原因は種々考えられるが、最も重要なことは、細菌の挙動はバラツキが大きいことを実際のデータを通して認識することにある。このような思想の元に、英国，米国が協力体制を整えて、それぞれが開発した PMP や FMM といった予測ソフトウェアに収録されている細菌挙動データを統合し、データベースとして Web 上で 2003 年から ComBase (コンベース http://www.combase.cc)という名前で公開し始めている(Baranyi and Tamplin, 2004)。さらに 2006 年には豪州タスマニア大学の食品安全センターも加わり、データベースの拡充が続いている。このデータベースの公開によって，世界中の人々が容易に微生物挙動データを検索収集することが可能となってきている。 2021 年時点において、運営母体は米国農務省農業研究センター（United States Department of Agriculture, USDA, Agricultural Research Service (ARS)）となっている。

2021 年 11 月時点として、ComBase に収録されているデータ数は、病原性細菌と腐敗細菌合わせて、58,850 以上あり、その 8 割が病原性細菌のデータである。ComBase では、目的とする細菌の種類、温度、pH、水分活性（食塩濃度）、さらには食品の種類を選択することで、対象となる細菌の増殖／死滅の経時変

化データを検索することができる。また、Web 上での検索、閲覧に加えて、必要に応じてデータをダウンロードして二次利用が可能である。ComBase に収録されているデータは、全て時間変化に伴う細菌数の常用対数値（$\log_{10}$ CFU/g or mL）であり、検索情報には、菌数データのプロットと生データ、出典元、実験方法の詳細などが収録されている。ComBase で最も有効性の高い部分は、多菌種（29 種）の挙動データを網羅的に検索収集できる点である。また、検索条件として、菌種、温度条件、pH 条件、水分活性条件（塩分濃度）等の条件に加えて、実際の食品におけるデータを絞り込むこともできる。

一方で、加工食品の製造・流通条件の設定においては、細菌を増殖させない条件設定を求めることが多く、増殖曲線を得ることよりもむしろ環境条件の組合せによって、対象とする細菌を増殖させないための条件を見出すことが重要となる。そのため、対象とする細菌の増殖／非増殖条件を検索可能とするデータベースが、より多くの食品企業にとって重要な役割を果たすことが予想される。そこで、ComBase に収録されているデータを増殖／非増殖データに変換してデータベース化し、環境条件における対象となる細菌の増殖速度の情報を等高線化したグラフで表現して、増殖／非増殖グラフと一体化して提供情報量を増大させたウェブツールが MRV (Microbial Responses Viewer, http://mrviewer.info) である(Koseki., 2009)。MRV では、現在 16 種類の細菌に対して温度、pH、 水分活性の各要因の組合せにおける増殖／非増殖条件を検索することができるだけでなく、増殖の速さ（速度）に関する情報も同時に検索できる。MRV は、食品業界が求める、細菌を増殖させないための境界条件の環境条件を直接的に検索可能とする。さらに、MRV の特徴として、目的とする情報を容易に検索できるように、直感的、視覚的に情報を見出すことができるような設計となっている。

定量的リスク評価を実行支援するソフトウェア開発も進展している。米国食品医薬品庁（FDA）は、2015 年より無償で使用可能な FDA-iRISK® (https://irisk.foodrisk.org) と呼ばれるリスク評価支援ツールをウェブ上で公開している。FDA-iRISK®は、種々のシナリオにおけるリスクの比較検討を、確率論的な不確実性も考慮してウェブ上で実行可能であり、かつ結果をクラウド上に保存しておくこともできる。リスク評価の実行支援ツールとして、極めて有用なソフトウェアの一つである。

他にも世界中には様々な予測ソフトウェアが公開されており、目的に応じて使用して、リスク評価あるいはリスク管理の資料として活用することができる。現在使用できるソフトウェアの特徴は OpenML for Predictive Modelling in Food websites (SourceForge, 2021), (Tenenhaus-Aziza and Ellouze, 2015) および (Koutsoumanis et al., 2016)に詳しくまとめられている。また、日本国内では一般財団法人食品産業センターの HACCP 関連情報データベース

内の「海外における予測微生物学モデル」のページに各種のソフトウェアツールの概要が詳しくまとめられている。（https://haccp.shokusan.or.jp/haccp/ovs/）また、上記の情報を表３（表３－１及び表３－２）に各種ツールの概要として、表４には、対応する機能をまとめて示した。

表３－１．　諸外国における各種予測微生物学ツール一覧（2022 年３月現在）

ソフトウェア名	ウェブサイト URL	開発機関，代表者	概略
Baseline	www.baselineapp.com	Antonio Valero Díaz,	Baseline は5種類の病原菌の増殖及び死滅を予測することができる。また、サンプリングプランを検討するための追加機能を有する。
ComBase	http://www.combase.cc	Vijay Juneja (USDA, ERRC, USA)	ComBaseは各種微生物の増殖及び死滅データを5万件以上収録している。培地環境だけでなく、種々の食品環境における微生物挙動データを検索することができる。さらに、15種類の細菌に対して、増殖及び死滅の予測を実行することができる機能、さらには実験データの増殖／死滅曲線への当てはめ機能も有している。
Dairy Products Safety Predictor	www.agr.maisondulait.fr	Frederique Perrin (ACTALIA, France), Fanny Tenenhaus-Aziza, (CNIEL, France)	Dairy Product Safety Predictor はこれまでに研究論文として報告されている。特定の菌種及び特定の乳製品におけるリスク評価を実行することができる。利用者は自分のアカウントで実行した評価結果の蓄積と、新規モデルの検討を実行することができる。ただし、本ソフトウェアは有償である。
FDA-iRISK	https://irisk.foodrisk.org	Yuhuan Chen (FDA, USA)	FDA-iRISK は数種類の病原性細菌と食品との組合せによるリスク評価を実行して、リスクの優先順位を決定するための機能を提供している。リスク評価モデルのためのひな形を提供している。
FILTREX	http://w3.jouy.inra.fr/unites/miaj/public/logiciels/filtrex/	Jean-Pierre Gauchi (INRA, France)	FILTREX は増殖及び死滅のプライマリーモデルのパラメータ推定のための非常に精度の高い計算ソフトウェアである。本ソフトウェアはMATLAB上でのみ実行可能である。
FISHMAP	http://www.azti.es/downloads/downloads/fishmap/#tab-description	Begoña Alfaro (AZTI, Spain)	FISHMAP は8種類の腐敗細菌の魚介類中での増殖を、温度や雰囲気のCO_2濃度の影響を加味して計算することができる。
Food Spoilage and Safety Predictor (FSSP)	http://fssp.food.dtu.dk	Paw Dalgaard (DTU Food, Denmark)	Food Spoilage and Safety Predictor は、肉や魚における3種類の病原菌、3種類の腐敗細菌及び一般生菌数の変化を予測することができる。12にも及ぶ環境因子をモデルの説明変数として採用しており、変動環境条件下においても予測を可能としている。また、現在18カ国語に翻訳されており、日本語版の提供も近々にリリースされる。
GInaFiT	http://cit.kuleuven.be/biotec/downloads.php	Annemie Geeraerd, Leticia Haberbeck (KU Leuven, Belgium)	GinaFit は各種の死滅実験データに死滅曲線を当てはめることができ、最適な死滅曲線を選択することができる。

表３－２．　諸外国における各種予測微生物学ツール一覧（2022 年 3 月現在）

ソフトウェア名	ウェブサイト URL	開発機関，代表者	概略
GroPIN	www.aua.gr/psomas/gropin	Panagiotis N. Skandamis (Agricultural University of Athens, Greece)	GroPin は病原性細菌，腐敗菌を合わせた66種類の細菌に対して、様々な食品環境における増殖／死滅挙動をシミュレートすることができる。各種予測モデルのデータベースも提供されている。さらに、パラメータの変動性を考慮したモンテカルロシミュレーションを実行することもできる。
Listeria Meat Model	www.cpmf2.be	Jan van Impe (KU Leuven, Belgium)	Listeria Meat model は肉製品におけるリステリアの増殖を予測することができる。ただし、本ソフトウェアは有償である。
MicroHibro	www.microhibro.com	Fernando Perez Rodriguez (University of Cordoba, Spain)	MicroHibro は、実験データから推定された各種の増殖パラメータを評価およびその妥当性を検証することができる。リスク評価並びに感度分析が幾つかの基本機能を統合することで実行可能となる。さらに予測モデルのデータベースとしても利用可能である。
NIZO Premia	No Internet access	Maykel Verschueren (NIZO food research, The Netherlands)	NIZO Premia は、利用者から報告された各種の病原菌や腐敗菌の挙動を予測することができる。主に乳製品中での細菌挙動を予測することが可能であるが、他の食品についても利用者からその特性情報を得ることができれば対応可能である。ただし、本ソフトウェアは有償である。
PMM-Lab	https://sourceforge.net/projects /pmmlab/	Matthias Filter (Federal Institute for Risk Assessment, Germany)	PMM-Lab は利用者から提供された異なる食品環境条件をもとにして，病原性細菌および腐敗菌の挙動を予測するオープンソースのソフトウェアである。実験データを管理するための予想モデルのデータベース機能も有している。
Prediction of Microbial Safety in Meat Products	http://dmripredict.dk	Annemarie Gunvig (Danish Meat Research Institute, Denmark)	Prediction of Microbial Safety in Meat Productsは、肉製品における4種類の病原菌を対象として、過去の文献データと実験データから、それらの挙動予測とシミュレートが可能なものである。
Sym'Previus	www.symprevius.org	Noe_mie Descriac (ADRIA De_veloppement, France)	Sym'Previus は、6種類の病原菌と13種類の腐敗菌の増殖および死滅を幾つかの食品環境において一定条件および変動条件下でシミュレートすることができる。決定論的なアプローチと確率論的なアプローチの双方を選択してシミュレートすることができる。ただし、本ソフトウェアは有償である。

表４．　各種予測ツールの対応機能一覧

ソフトウェア名	データベース	増殖／非増殖予測	増殖曲線回帰ツール	死滅曲線回帰ツール	増殖予測	死滅予測	リスク評価	その他
Baseline					○	○		サンプリングモジュール
ComBase	○		○	○	○	○		
Dairy Products Safety Predictor							○	
FDA-iRISK	○						○	
FILTREX			○	○				最適化ツール
FISHMAP			○		○			
Food Spoilage and Safety Predictor (FSSP)		○			○			ヒスタミン生成量予測
GInaFiT			○					
GroPIN		○			○	○		予測モデルのデータベース
Listeria Meat Model					○			感度分析モジュール
MicroHibro	○	○			○	○	○	感度分析
MRV, Microbial Responses Viewer	○							
NIZO Premia			○	○	○	○		バイオフィルム形成モジュール
PMM-Lab	○	○	○	○	○	○		新機能拡張モジュールを提供
Prediction of Microbial Safety in Meat Products		○			○	○		
Sym'Previus	○	○	○	○	○	○		感度分析，HACCP F-値計算ツール

（５）確率論的な予測解析とその活用

従来多くの場合、微生物挙動の予測といえば、時間変化に伴う菌数の変化（増殖や死滅）を数理モデルによって記述することを意味していた。これら時間変化に伴う菌数変化については、速度論的な解析として、前述したとおりである。速度論的な解析は非常に重要な情報を我々に提供するが、対象が微生物を扱うという特殊性から、実験結果との乖離や、繰り返し実験間の大きなバラツキといった問題に直面することがある。これらの背景には、扱っている対象が化学物質ではなく、微生物、すなわち生き物を扱っているという違いが大きく影響している。微生物の生育環境が至適条件から離れて、微生物の増殖速度が小さくなってくると、微生物集団内における個々の細胞の挙動の違いが顕著に現れるようになり、結果としてバラツキが大きくなり予測精度が低下する。このようなバラツキは、微生物の特性に由来するもので、変動性として捉えられる。変動性はいくら実験を繰り返しても減じることはできないが、データ取得のための実験に伴うバラツキは、実験を繰り返すことによって、あるいは測定機器の性能向上などによって減じることが可能である(McMeekin et al., 2010)。このようなバラツキは Uncertainty（不確実性）として認識され、変動性と不確実性とは区別して議論することがリスク評価の分野では特に強調されている(Nauta, 2002, 2000)。変動性は減じることができないので、従来の決定論的なモデル化手法では対応は困難であり、必然的にモデル開発も確率論的な手法へと移行しつつある。これについては、同一細菌種であっても、菌株の違いや生育段階の違い、前培養条件の違いなど様々な要因が影響を及ぼすことが報告されている。また、一般的には、細菌集団として、ある一定数以上（例えば 10^3 CFU/ml 以上）の集団を対象として数理モデル化が図られるため、個々の細胞の挙動の違いが顕著に現れないが、少数の場合には個々の細胞挙動の違いが顕著になり、結果として大きなバラツキを生じることになる。このように、速度論として微生物挙動を扱った場合には、これらの変動性や不確実性といった問題を明示的に表現することは極めて難しく、何らかの確率的な表現が必要である。

近年の研究では、細菌の死滅・増殖過程における個々の細菌挙動のバラツキを事象の確率過程を考慮したモデル化手法が提案されており(Abe et al., 2020b; Aspridou et al., 2019; Besten et al., 2017; Koutsoumanis and Aspridou, 2017; Koyama et al., 2019a; Membré and Zuijlen, 2011)、速度論的なモデル化手法と確率論的な評価とを統合が実現しつつある(Koseki et al., 2021)。

２　用量反応

（１）概要

微生物に関する数学的な用量反応モデルは、特定のハザードが特定の集団に引き起こす影響（感染、発症、後遺症、死亡等）の確率を、病原体の摂取量（用量）の関数として表すものである。微生物の場合、少数の病原体でも健康に影響を与えることを考慮する必要があり、直接影響を観察できないような低用量における影響は、高用量での観察から推測しなければならない、いわゆるモデルの外挿が求められる。また、病原体は食品中で均一に分布せず、偏って分布していることが多く、想定される確率分布により異なるモデルが想定されるため、病原体及び食品の性質を反映し、分布を考慮したモデルが必要である。さらに、実験可能な被験者集団の大きさの制限による効果を偶然の変動と区別するためには、確率論的モデルが必要である。以下、用量反応の詳細について解説する。

（２）確率論的な扱いの必要性

人の健康影響については、化学物質と微生物等とでは大きな相違がある。すなわち、化学物質の場合にはマイクロモル（μmol , ~10^{17} 個の分子数）レベルあるいはナノモル（nmol , ~10^{14} 個の分子数）レベルの低濃度の場合にも，莫大な数の分子を扱うため、個々の分子の統計的なバラツキは問題にならない。一方、病原性微生物の場合には一個の病原体でも人体に影響を及ぼす可能性があることを考慮しなければならない。少数の病原体による影響を考える場合、統計的なバラツキが平均値に比べて無視できなくなり、確率論的な扱いが必要となる。

（３）用量反応の基盤となる感染症の発症過程

食品（飲料水を含む）に起因する「微生物学的リスク評価」における用量反応モデルは、感染・発症に至るハザード、人（宿主）、食品マトリクスの相互作用から生じる生物学的な反応の結果を反映したものと考えることができる。図９は、食中毒の発症型による、発症過程の違いを示している。たとえば、食品とともに摂取されたハザードにより人が感染するためには、 人体のさまざまな防御機構による障壁を乗り越えねばならない。その障壁を乗り越える確率はハザードにより、人により、食品により、またそれらの状態により変動する。 特定のハザード、人、食品について特定の健康影響が生じる確率をあらわす用量反応モデルはその生物学的過程を表すものであるから、生物学的な基礎に基づくことが求められる。

例えば、胃内での微生物等の生存率は宿主の胃の pH とハザードの耐酸性に依存する。毒素による中毒（セレウリド、ボツリヌス毒素、ブドウ球菌エンテロトキシンなど）の場合、細菌が産生する毒性成分であるため、連続した確率過程は

存在せず、最小限の毒素量が存在し得る、非常に低いレベルでは、いかなる人にも反応は起こらない(Leusden., 2000)。これは、感染性生物あるいは発がん性化学成分と非発がん性毒素の本質的な違いである。 感染性生物は感染の確率を、発がん性物質は発がんの確率を示し、どちらも投与量の増加に伴い確率が上昇するが、閾値は存在しない。他の毒素には閾値があり、この閾値は、感染性生物の感染確率と同じように宿主に依存する。 その違いは、閾値以下では、最も敏感な人でも中毒になる確率はゼロであるのに対し、感染性生物や発がん性物質では、たとえそれが極めて小さい場合でも、どの用量でも常にゼロではない確率が存在することである。 その結果、大きな集団の中では、非常に小さな確率であっても、実質的な公衆衛生上の負担を生じさせることになりかねない。感染性生物と発がん性物質（ゼロの確率は存在しない）と微生物毒素と非発がん性又は非遺伝毒性化合物（閾値以下ではゼロの確率が存在する）の間のこの区別は重要である。

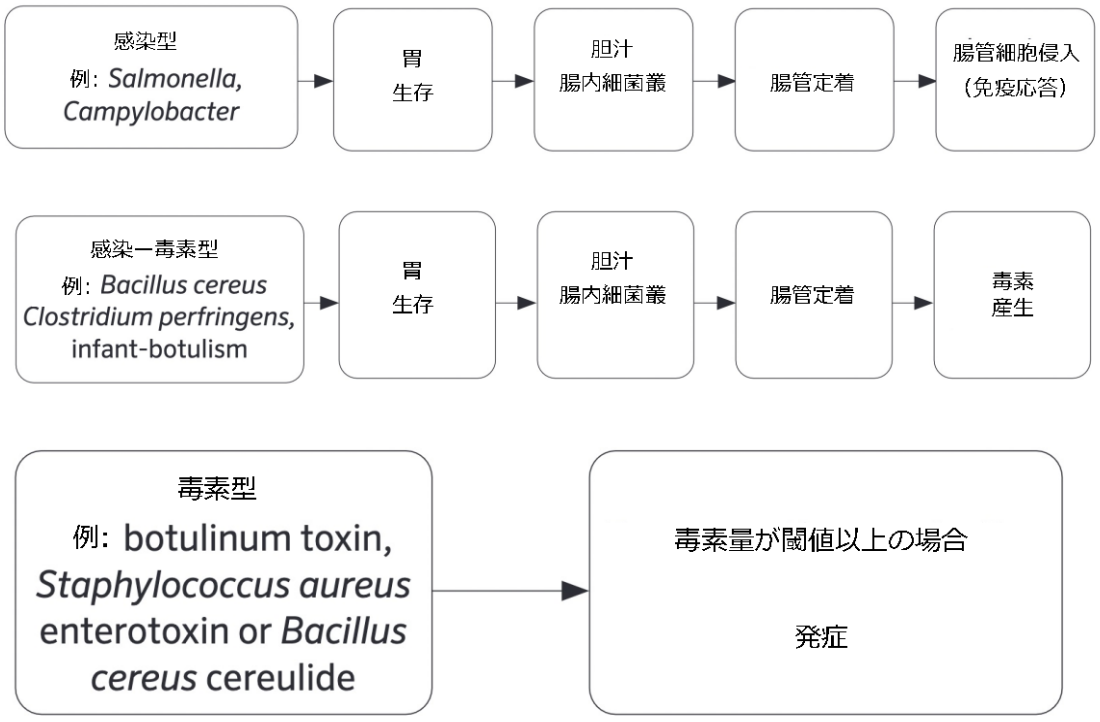


図９．食中毒細菌による食中毒の主な発生過程

（４）シングルヒット仮定

微生物等の感染確率の考え方の基盤として、いわゆる閾値が存在せず、単一の

病原体でも感染を起こす可能性がゼロではない、と考えるシングルヒット仮定がある。この仮定に基づけば、一つの細胞（病原性微生物）が食事とともに体内に摂取された後、消化管内における種々の過程を乗り越えて生存し、腸管上皮細胞に侵入感染する確率 p はゼロではない。したがって、病原体に感染しない確率は $1-p$ となる。仮に 2 個目の病原体が摂取され、それぞれの病原体が独立して作用すると仮定すると、感染しない確率は $(1-p)^2$ となる。一般化して、n 個の病原体を摂取した際に感染しない確率は $(1-p)^n$ と記述できる。したがって、n 個の病原体を摂取した際の感染確率 $P(Inf)$ は以下のように記述できる。

$$P(Inf \mid n,p) = 1-(1-p)^n$$

この仮定に基づき複数の用量反応モデルが提案されている。そのうち、よく用いられるのが指数モデルとベータ・ポアソンモデルである。

指数モデル及びベータ・ポアソンモデルの比較として、以下の図１０に、カンピロバクター属菌（*Campylobacter* spp.）の用量反応モデル例を示した。

摂取される病原性微生物がランダムにポアソン分布に則っていると仮定した場合、以下の指数モデルとして記述できる。

$$P(Inf \mid D,r) = 1-\exp(-rD)$$

ここで、D は摂取菌数（実数）、r は細胞個々の感染確率がいずれの細胞でも同様であると仮定した感染確率を示す。

ここで、シングルヒット仮定における個々の細胞の感染確率が異なり、その確率分布がベータ分布に従うと仮定した場合、以下のベータ・ポアソン分布として近似して記述できる。

$$P(Inf \mid D,\alpha,\beta) \approx 1-\left(1+\frac{D}{\beta}\right)^{-\alpha}$$

ここで、D は摂取菌数（実数）、α と β は微生物種に固有の推定パラメータで、$\alpha << \beta$ かつ $\beta >> 1$ の場合には厳密なベータ・ポアソン関数と等しくなる。

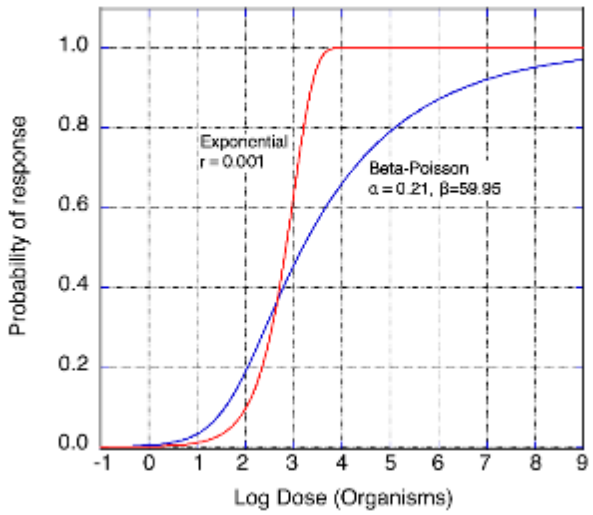


図１０．カンピロバクター属菌（*Campylobacter* spp.）の用量反応モデル例
（指数モデル及びベータ・ポアソンモデルの比較）

2022 年現在において報告されている病原性細菌の用量反応モデルのパラメータを表６にまとめた（FAO/WHO 2021）。

表６．微生物学的リスク評価において一般的に用いられる用量反応モデルとそのパラメータ（FAO/WHO 2021）

微生物	文献	モデル	パラメータ	下限 (percentile)	上限 (percentile)
Salmonella spp.	FAO/WHO (2002a)	Beta–Poisson	α=0.1324 β=51.43	0.0940 (2.5th) 43.75 (2.5th)	0.1817(97.5th) 56.39 (97.5th)
Listeria monocytogenes	FAO/WHO (2004)	Exponential (susceptible) Exponential (healthy)	r=1.06×10^{-12} r=2.37×10^{-14}	2.47×10^{-13} (5th) 3.55×10^{-15} (5th)	9.32×10^{-12} (95th) 2.70×10^{-13} (95th)
Campylobacter spp.	FAO/WHO (2009d)	Beta–Poisson	α=0.21 β=59.95		
Shigella dysenteriae /*E. coli* O157	Cassin et al. (1998)	Beta–binomial	α=0.267 β=Lognormal (5.435, 2.47)		

微生物	文献	モデル	パラメータ	下限 (percentile)	上限 (percentile)
Vibrio vulnificus	FAO/WHO (2005)	Beta–Poisson	$\alpha=9.3\times10^{-6}$ $\beta=110\ 000$		

（FAO/WHO（ 2021）から引用、作成。）

（５）Key Events Dose-Response Framework：新たな用量反応モデル構築手法

従来の食中毒細菌のリスク評価では，評価の核となる摂取菌量と感染確率との関係を表す従来の用量反応モデルは以下の①～③のいずれかのデータが用いられる。

① 食中毒事故発生時の推定データ
② 人のボランティア試験データ
③ 動物実験データ

いずれのデータ用いたとしても，構築されたモデルは非常に多くの仮定と運用上の外挿（予測モデル構築データの範囲外への予測）が避けられない。例えば，菌株の違いや個人の感受性の違いなどはモデルに考慮することはできない。また、通常細菌由来の食中毒は急性の中毒であると仮定されるが、1−2 日間の蓄積的な影響かもしれない、といったことも考慮できない。加えて非常に重要な外挿事例としては、モデルの高用量（多い菌数）域から、低用量（少ない菌数）を推定する点である。しかし、これらの問題点は、現状の原因（摂取菌数）と結果（感染確率）とを単純に結びつける数式化（モデル化）では避けられない。

上述のように、現状の用量反応モデルには多数の問題点があるのは明白であり、これらの問題点を克服するためには，原因と結果の過程にある生物としての細菌と人間との関係に於ける生理生態をより深く理解して、その知見を変動性として予測モデルに組み込むことで、より現実的な予測を可能とする用量反応モデルの構築につながる。

従来の用量反応モデルでは適切に推定できなかった低用量反応の部分の予測，さらにはその他の種々の変動要因をも考慮して予測可能とするために(Buchanan et al., 2009) が提唱した Key Events Dose Response Framework (KEDRF) の概念を用いた新たな用量反応モデルを構築する（図１１）。KEDRF とは、汚染食品を摂食してから腸管内での感染が成立するまでの鍵となる人体内での生体反応 (Key Events) 毎に評価する考え方である。反応過程が不明であった従来の用量反応モデルから脱却して、Key Event 毎での生存／死滅確率を推定し、感染確率を予測する数理モデルを開発することで、従来評価できていなかった用量反応機構の一端を明らかにして、現実の生体反応に基づく信頼性の高いロバストな感染確率の予測を可能とする。



図１１. Key Events Dose Response Framework (KEDRF) に基づく感染型食中毒細菌の Dose-Response モデル構築の概念図（Buchanan et al., 2009 から引用、作成。）

2022 年 1 月時点で、胃消化過程での病原性細菌の死滅挙動の予測推定(Koseki et al., 2011; Koyama et al., 2021; Takeoka et al., 2021)、腸内細菌との競合条件下での病原性細菌の増殖挙動の推定(Fuchisawa et al., 2021)、小腸上皮細胞へのカンピロバクターの侵入予測(Abe et al., 2020a)は可能となっており、さらには既往の文献情報から KEDRF の概念を再現構築して、カンピロバクターの感染確率を予測する新たな用量反応モデルが開発されている(Abe et al., 2021)。本手法によれば、対象とする集団の年齢（若年層、高齢者）や食事形態（液体か固体か）などの影響を加味したシミュレートを可能とする（図１２）。今後の新たな用量反応モデル構築の手法として他の細菌種においても発展が期待される。

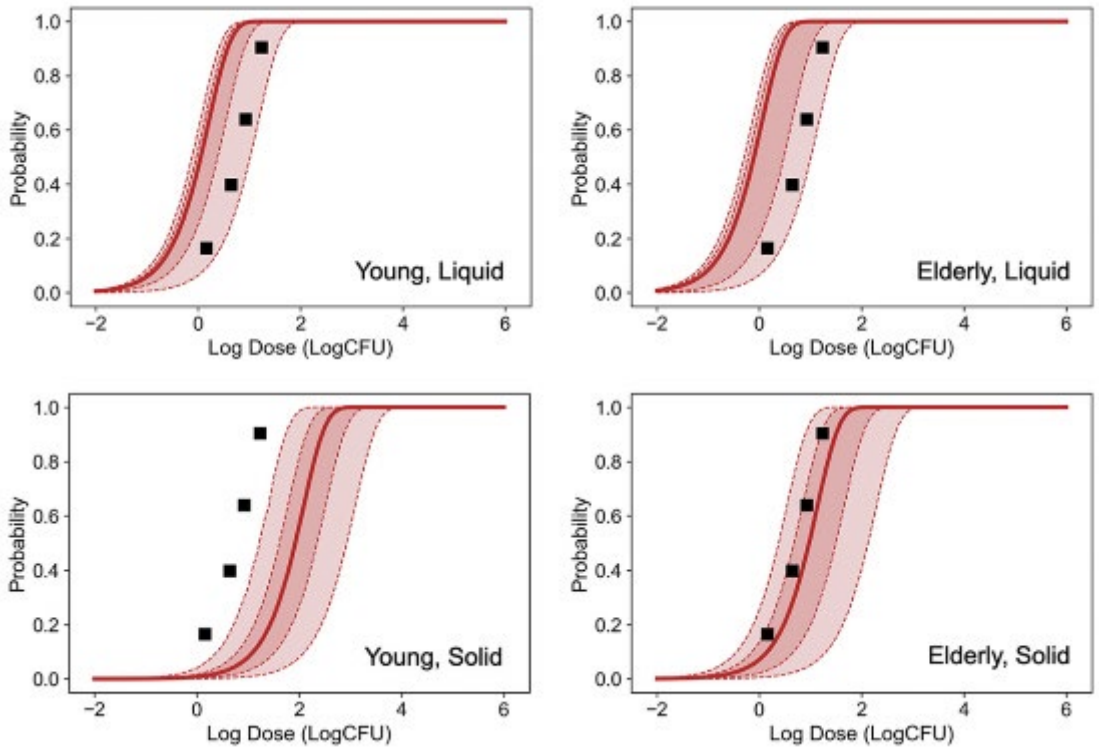


図１２．　KEDRF に基づく *C. jejuni* の用量反応関係の予測結果
（実線曲線は中央値，破線曲線と被覆範囲は 60%および 95%予測帯を示す）。
■は牛乳による小児（8～13 歳）の集団発生で報告された発病確率を示す。
(Teunis et al., 2005 から引用).

〈参考〉

食中毒の原因となる主な細菌に関する用量反応モデル（近年の代表例）
（Dose-response models for recent updates）

① *E. coli* O157:H7

ベータ・ポアソンモデル

・ Teunis P, Takumi K, Shinagawa K: Dose Response for Infection by *Escherichia coli* O157:H7 from Outbreak Data. Risk Anal 2004; 24: 401–407

Table IV. Dose-Response Relations for Pathogenic *Escherichia coli*: Comparision of Three Different Studies

Host Organism	Pathogen	Reference	Model	α	β
Children	STEC O157	This paper	HG	0.084	1.44
Adults	STEC O157	This paper	HG	0.050	1.001
Rabbits	STEC O157	Haas *et al.* (2000)	BP	0.49	1.9×10^5
Humans	EPEC/*Shigella*	Powell *et al.* (2000)	BP	0.22	8.7×10^3

Note: To distinguish the approximate Beta Poisson model from the exact hypergeometric equation, the latter is abbreviated as HG. The rabbit study used an STEC isolate and the approximate (BP) model. The last study used data from surrogate pathogens and the approximate (BP) model.

・ Strachan NJC, Doyle MP, Kasuga F, Rotariu O, Ogden ID: Dose response modelling of *Escherichia coli* O157 incorporating data from foodborne and environmental outbreaks. Int J Food Microbiol 2005; 103: 35–47

Table 4
Dose response model fits to outbreak data

Model	Likelihood	Best fit parameters	Median fit parameters	Critical χ^2,[a]	Deviance, Y (best fit)
Exponential	Binomial	p_m=0.00113	p_m=0.00208	14.07	1604.45
	Beta-Binomial	p_m=0.000332 θ=0.119	p_m=0.00155 θ=0.479	12.59	56.35
Exact Beta Poisson	Binomial	No solution			
	Beta-Binomial	α=0.0565 β=2.5487 θ=0.3758	α=0.1635 β=4.3682 θ=0.5890	11.07	44.49
Approximate Beta Poisson	Binomial	No solution			
	Beta-Binomial	α=0.0571 β=2.2183 θ=0.3750	α=0.2241 β=4.8807 θ=0.5971	11.07	44.47

[a] The deviance is required to be less than the critical χ^2 for a statistically significant fit.

・Teunis PFM., Ogden ID, Strachan NJC: Hierarchical dose response of *E. coli* O157:H7 from human outbreaks incorporating heterogeneity in exposure. Epidemiol Infect 2007; 136: 761–770

Table 2. (*a*) *Parameter values for the 'best fit' (posterior mode) curves of the separate outbreaks (cf. Fig. 2) and the predicted group dose–response model (prediction). (b) Statistics for the Monte Carlo sample of predictive parameter values: 5, 50 and 95 percentiles, and correlation coefficient*

	(*a*) Posterior mode			
	Homogenous		Heterogenous	
Reference	$\bar{\alpha}$	$\bar{\beta}$	$\bar{\alpha}$	$\bar{\beta}$
New Deer, UK	$1{\cdot}02 \times 10^{-3}$	0·162	18·93	$1{\cdot}90 \times 10^{3}$
Morioka, Japan	$2{\cdot}69 \times 10^{-2}$	0·137	0·651	56·55
Oregon, USA	0·380	37·80	0·693	80·55
Kashiwa, Japan	0·111	4·748	0·302	$1{\cdot}03 \times 10^{2}$
Washington, USA	$1{\cdot}76 \times 10^{-3}$	2·517	0·112	70·37
California/Washington, USA	$7{\cdot}34 \times 10^{-4}$	$1{\cdot}66 \times 10^{-2}$	$7{\cdot}29 \times 10^{-4}$	0·175
Illinois, USA	$5{\cdot}52 \times 10^{-4}$	$2{\cdot}13 \times 10^{-2}$	$2{\cdot}60 \times 10^{-3}$	0·544
Wyre, UK	$5{\cdot}22 \times 10^{-4}$	$2{\cdot}45 \times 10^{-2}$	$5{\cdot}04 \times 10^{-4}$	0·269
Prediction	0·123	2·99	0·248	48·80
	(*b*) Monte Carlo sample			
	Homogenous		Heterogenous	
	α	β	α	β
$Q_{0{\cdot}05}$	$5{\cdot}47 \times 10^{-4}$	0·023	$2{\cdot}62 \times 10^{-4}$	0·056
$Q_{0{\cdot}50}$	0·280	8·702	0·373	39·71
$Q_{0{\cdot}95}$	480·4	$2{\cdot}16 \times 10^{-4}$	398·9	$3{\cdot}96 \times 10^{4}$
Corr (α, β)	0·356		0·691	

② *Salmonella*

ベータ・ポアソンモデル

・Havelaar　AH, Garssen J, Takumi K, Koedam MA,　Dufrenne JB, van Leusden FM et al: A rat model for dose–response relationships of *Salmonella* Enteritidis infection. J Appl Microbiol 2001; 91: 442–452

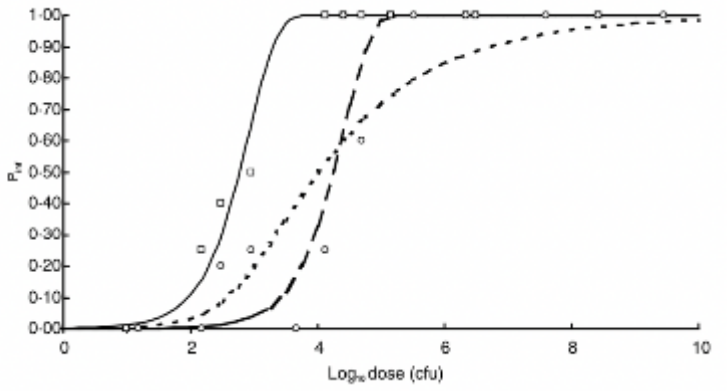


Fig. 2 *Salmonella* Enteritidis in spleen (□) and mesenteric lymph nodes (MLN) (○) of adult, male WU rats after oral exposure to different doses, and fitted dose–response models. (–), Spleen exponential model; (···), MLN BP model; (– –), MLN exponential model. P_{inf}: probability of infection (i.e. fraction of rats with salmonellae recovered by culture)

The data for the probability of infection in the spleen on day 6 showed a regularly increasing trend with the dose and could be fitted to the exponential model ($r = 1{\cdot}2 \times 10^{-3}$, see Fig. 2). Between doses of 10^2 and 10^5 cfu, the fraction of animals infected in the MLN was widely dispersed between 0 and 1. At the 5% but not at the 1% level, the Beta-Poisson model ($\alpha = 0{\cdot}261$, $\beta = 769$) fitted the data for infection of MLN better than the exponential model ($r = 3{\cdot}9 \times 10^{-5}$). From these models, the ID_{50} is 600 cfu for the spleen and 10 200 cfu (Beta-Poisson model) or 17 600 cfu (exponential model) for MLN. These data indicate that isolation of bacteria from the spleen is a highly sensitive and reproducible end-point to detect infection.

・Teunis PFM., Kasuga F, Fazil A, Ogden ID, Rotariu O, Strachan NJC: Dose–response modeling of *Salmonella* using outbreak data. Int J Food Microbiol 2010; 144: 243–249

Table 2
Parameter estimates for the outbreaks caused by *Salmonella* Enteritidis and Typhimurium (Table 1) with covariables serotype and susceptibility. Parameter values for the "best fit" (this is the set of parameters that jointly represent an approximation of the highest posterior probability) predicted group dose–response model (top) and statistics for the Monte Carlo sample of predicted ID50s and ID1s: average and 95% predictive intervals (bottom).

All outbreaks pooled, no covariables			
α	β	ρ	η
8.53×10^{-1}	3.14×10^{0}	8.23×10^{0}	6.90×10^{1}
	Infection	Illness/Infection	Illness
ID50	6.65 (0.69–5.89 × 10^4)	0.19 (8.2×10^{-6}–3.4×10^{5})	36.3 (0.69–1.26 × 10^7)
ID1	0.066 (0.034–5.95)	0.0018 (1.1×10^{-7}–33.3)	0.395 (0.010–89.7)

③ *Campylobacter*

ベータ・ポアソンモデル

Teunis P, van den Brandhof W,　Nauta M, Wagenaar J, van den Kerkhof H, van Pelt W: A reconsideration of the *Campylobacter* dose–response relation. Epidemiology Amp Infect 2005; 133: 583–592

Table 4. *Infection and illness dose–response models fitted jointly to outbreak data and volunteer data [1], assuming a concentration of 100 c.f.u./l in the contaminated milk which caused the two outbreaks of compylobacteriosis. [Also shown (bottom rows of pooled data): 'optimum' concentration (15·22 c.f.u./l) and equivalent concentration (537·9 c.f.u./l) with corresponding parameters.]*

Study	Conc. (c.f.u./l)	Dev	$\chi^2_{0.95}$ (D.F.)	
van den Brandhof et al. [8]	100	10·554	12·592	
Evans et al. [6]	100	5·423	11·071	
Pooled	100	9·547	12·592	
	15·22	9·055	12·592	
	537·9	9·055	12·592	
Study	Conc. (c.f.u./l)	$\hat{p}_0$	$(\hat{\alpha}, \hat{\beta})$	$(\hat{r}, \hat{\eta})$
van den Brandhof et al. [8]	100	0·058	(0·050, 0·038)	$(2{\cdot}13 \times 10^{-7}, 5{\cdot}02 \times 10^{8})$
Evans et al. [6]	100	0·136	(0·068, 0·081)	$(6{\cdot}27 \times 10^{-8}, 2{\cdot}78 \times 10^{8})$
Pooled	100	0·077	(0·038, 0·022)	$(8{\cdot}13 \times 10^{-7}, 1{\cdot}23 \times 10^{8})$
	15·22	0·081	(0·024, 0·011)	$(3{\cdot}63 \times 10^{-9}, 2{\cdot}44 \times 10^{8})$
	537·9	0·077	(0·057, 0·047)	$(1{\cdot}84 \times 10^{-7}, 1{\cdot}06 \times 10^{8})$

・Teunis PFM., Marinović AB, Tribble DR, Porter CK, Swart A: Acute illness from *Campylobacter jejuni* may require high doses while infection occurs at low doses. Epidemics 2018; 24: 1–20

Table A.4
Statistics of the dose response parameters for infection (α, β) and illness (r, η), by *C. jejuni* strain and host, distinguishing human challenge studies from outbreaks. The bottom rows show predictions for challenge studies and outbreaks.

Strain	Host	α			β			r			η		
		Median	2.5%	97.5%	Median	2.5%	97.5%	Median	2.5%	97.5%	Median	2.5%	97.5%
81-176	Primate	0.60	0.17	4.15	0.60	0.053	4.31	0.042	0.027	0.060	0.82	0.16	3.58
78-37	Primate	0.45	0.052	3.59	0.51	0.047	5.13	0.097	9.36×10^{-3}	1.13	0.17	5.96	
v212x	Primate	0.47	0.094	3.83	0.56	0.049	4.21	0.061	0.024	0.13	0.88	0.15	4.18
81-176	Human	0.67	0.21	4.24	0.73	0.077	5.25	0.056	0.042	0.074	0.87	0.17	4.15
A3249	Human	0.096	0.052	0.15	0.33	0.053	1.83	0.019	9.46×10^{-3}	0.033	0.49	0.086	2.38
CG8421	Human	0.83	0.28	4.84	0.76	0.058	5.73	0.16	0.11	0.22	1.54	0.27	8.16
–	Outbreak	0.59	0.15	3.92	0.98	0.086	6.94	0.84	0.13	5.72	0.010	2.08×10^{-10}	2.55
–	Outbreak	0.35	0.093	2.01	0.44	0.048	3.48	0.75	0.097	6.49	9.07×10^{-5}	5.94×10^{-12}	1.70
81-176	Outbreak	0.29	0.076	2.34	0.49	0.052	3.73	0.73	0.093	5.97	9.44×10^{-5}	4.57×10^{-10}	1.93
–	Outbreak	0.92	0.15	4.56	0.90	0.099	6.44	0.96	0.19	6.83	0.013	4.16×10^{-10}	2.36
pred	Challenge	0.44	0.036	4.21	0.51	0.051	5.02	0.060	3.13×10^{-3}	0.90	0.88	0.12	6.49
pred	Outbreak	0.38	0.034	3.52	0.51	0.041	4.74	0.76	0.071	5.85	9.18×10^{-5}	3.43×10^{-11}	1.68

④ *Listeria monocytogenes*

Log-normal ポアソンモデル

・Pouillot R, Hoelzer K, Chen Y, Dennis SB: *Listeria monocytogenes* Dose Response Revisited—Incorporating Adjustments for Variability in Strain Virulence and Host Susceptibility. Risk Anal 2015; 35: 90–108

1

Table II. Parameters of the Lognormal-Poisson Dose-response Model for Invasive Listeriosis Following the Ingestion of *L. monocytogenes* in Different Population Subgroups and Resulting Statistics for *r*, the Probability of Illness Following the Ingestion of One Cell of *L. monocytogenes*; The Distribution of *r* Includes the Individual Within-Group and the Strain Variability

	Estimates of a Log_{10} Normal Distribution[a] of *r*		Estimates of *r*			
Population Subgroup	μ	σ	Mean	50th Percentile	99th Percentile	99.9th Percentile
Less than 65 years old, no known underlying condition (i.e., "healthy adult")	−14.11	1.62	7.90×10^{-12}	7.82×10^{-15}	4.48×10^{-11}	7.68×10^{-10}
More than 65 years old, no known underlying condition	−12.83	1.62	1.49×10^{-10}	1.47×10^{-13}	8.44×10^{-10}	1.45×10^{-8}
Pregnancy	−11.70	1.62	2.01×10^{-9}	1.99×10^{-12}	1.14×10^{-8}	1.95×10^{-7}
Nonhematological cancer	−12.11	1.62	7.76×10^{-10}	7.68×10^{-13}	4.40×10^{-9}	7.54×10^{-8}
Hematological cancer	−11.02	1.62	9.60×10^{-9}	9.51×10^{-12}	5.44×10^{-8}	9.33×10^{-7}
Renal or liver failure (dialysis, cirrhosis)	−11.56	1.62	2.79×10^{-9}	2.76×10^{-12}	1.58×10^{-8}	2.71×10^{-7}
Solid organ transplant	−11.51	1.62	3.14×10^{-9}	3.11×10^{-12}	1.78×10^{-8}	3.06×10^{-7}
Inflammatory diseases (rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, giant cell arteritis, Crohn's disease)	−12.08	1.62	8.43×10^{-10}	8.35×10^{-13}	4.78×10^{-9}	8.19×10^{-8}
HIV/AIDS	−12.19	1.62	6.50×10^{-10}	6.44×10^{-13}	3.69×10^{-9}	6.32×10^{-8}
Diabetes (type I or type II)	−13.13	1.62	7.47×10^{-11}	7.39×10^{-14}	4.23×10^{-10}	7.26×10^{-9}
Heart diseases	−13.30	1.62	5.01×10^{-11}	4.96×10^{-14}	2.84×10^{-10}	4.86×10^{-9}
Whole population	N/A[b]	N/A	1.19×10^{-10}	1.56×10^{-14}	2.47×10^{-10}	6.87×10^{-9}

[a]The log_{10} normal distribution is parameterized as $x \sim \text{lognormal}(\mu, \sigma)$ if $\log_{10}(x) \sim \text{normal}(\text{mean: } \mu, \text{standard error: } \sigma)$.
[b]Nonapplicable: the dose response for the whole population uses a mixture of log_{10} normal distribution (see text for details).
[c]The distribution of *r* includes the individual and the strain variability.

2
3