

1 <参考>

2 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)

3
4 ① *Escherichia coli* O157:H75
6 ベータ・ポアソンモデル

7
8 ・ Teunis P, Takumi K, Shinagawa K: Dose Response for Infection by
9 *Escherichia coli* O157:H7 from Outbreak Data. *Risk Analysis* 2004; 24: 401–
10 407

11

12

13

14

15

16

17

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 <i>et al.</i> (2000)	BP	0.49	1.9×10^5
Humans	EPEC/Shigella	Powell <i>et al.</i> (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.

18

19

20

21

22

• Strachan NJC, Doyle MP, Kasuga F, Rotariu O, Ogden ID: Dose response modelling of *Escherichia coli* O157 incorporating data from foodborne and environmental outbreaks. *International Journal of Food Microbiology* 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	$p_m=0.000332$	$p_m=0.00155$	12.59	56.35
	Binomial	$\theta=0.119$	$\theta=0.479$		
Exact Beta Poisson	Binomial	No solution			
	Beta-Binomial	$\alpha=0.0565$ $\beta=2.5487$ $\theta=0.3758$	$\alpha=0.1635$ $\beta=4.3682$ $\theta=0.5890$	11.07	44.49
Approximate Beta Poisson	Binomial	No solution			
	Beta-Binomial	$\alpha=0.0571$ $\beta=2.2183$ $\theta=0.3750$	$\alpha=0.2241$ $\beta=4.8807$ $\theta=0.5971$	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. *Epidemiology and Infection* 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				
Reference	Homogenous		Heterogenous	
	$\bar{\alpha}$	$\bar{\beta}$	$\bar{\alpha}$	$\bar{\beta}$
New Deer, UK	1.02×10^{-2}	0.162	18.93	1.90×10^3
Morioka, Japan	2.69×10^{-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	1.03×10^2
Washington, USA	1.76×10^{-2}	2.517	0.112	70.37
California/Washington, USA	7.34×10^{-4}	1.66×10^{-2}	7.29×10^{-4}	0.175
Illinois, USA	5.52×10^{-4}	2.13×10^{-2}	2.60×10^{-3}	0.544
Wyre, UK	5.22×10^{-4}	2.45×10^{-2}	5.04×10^{-4}	0.269
Prediction	0.123	2.99	0.248	48.80
(b) Monte Carlo sample				
	Homogenous		Heterogenous	
	α	β	α	β
Q_{5-05}	5.47×10^{-4}	0.023	2.62×10^{-4}	0.056
Q_{5-50}	0.280	8.702	0.373	39.71
Q_{5-95}	480.4	2.16×10^{-4}	398.9	3.96×10^4
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. Journal of Applied Microbiology 2001; 91: 442-452

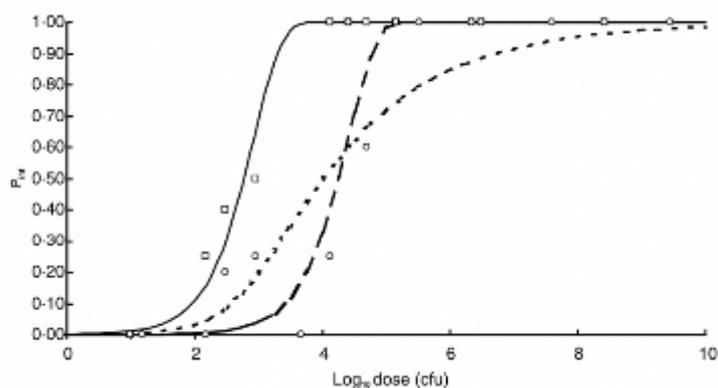


Fig. 2 *Salmonella* Enteritidis in spleen (□) and mesenteric lymph nodes (MLN) (○) of adult, male WU rats after oral exposure to different doses, and fitted dose-response models. (—), Spleen exponential model; (---), MLN BP model; (· · ·), MLN exponential model. P_{inf} : probability of infection (i.e. 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 ($r = 1.2 \times 10^{-3}$, 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 ($\alpha = 0.261$, $\beta = 769$) fitted the data for infection of MLN better than the exponential model ($r = 3.9 \times 10^{-5}$). 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. International Journal of Food Microbiology 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 ID_{50} s and ID_{1} s: average and 95% predictive intervals (bottom).

All outbreaks pooled, no covariables			
α	β	ρ	η
8.53×10^{-3}	3.14×10^0	8.23×10^0	6.90×10^1
Infection		Illness/Infection	Illness
ID_{50}	6.65 (0.69–5.89 $\times 10^4$)	0.19 (8.2 $\times 10^{-6}$ –3.4 $\times 10^0$)	36.3 (0.69–1.26 $\times 10^7$)
ID_1	0.066 (0.034–5.95)	0.0018 (1.1 $\times 10^{-7}$ –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 and Infection 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 campylobacteriosis. [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)	$(2.13 \times 10^{-7}, 5.02 \times 10^6)$
Evans et al. [6]	100	0.136	(0.068, 0.081)	$(6.27 \times 10^{-8}, 2.78 \times 10^6)$
Pooled	100	0.077	(0.038, 0.022)	$(8.13 \times 10^{-7}, 1.23 \times 10^6)$
	15.22	0.081	(0.024, 0.011)	$(3.63 \times 10^{-8}, 2.44 \times 10^6)$
	537.9	0.077	(0.057, 0.047)	$(1.84 \times 10^{-7}, 1.06 \times 10^6)$

• 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	9.26×10^{-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	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	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	
CG8421	Human	0.83	0.28	4.84	0.76	0.058	5.73	0.16	0.11	0.22	1.54	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}	8.94×10^{-10}	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^{-10}	1.68

④ *Listeria monocytogenes*

ポアソンモデル 対数正規分布

• Pouillot R, Hoelzer K, Chen Y, Dennis SB: *Listeria monocytogenes* Dose Response Revisited—Incorporating Adjustments for Variability in Strain Virulence and Host Susceptibility. *Risk Analysis* 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

Population Subgroup	Estimates of a LOG_{10} Normal Distribution ^a of r		Estimates of r			
	μ	σ	Mean	50th Percentile	95th 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}	4.98×10^{-11}	7.68×10^{-10}
More than 65 years old, no known underlying condition	-12.83	1.62	1.89×10^{-11}	1.47×10^{-15}	8.44×10^{-11}	1.45×10^{-9}
Pregnancy	-11.70	1.62	2.01×10^{-11}	1.99×10^{-12}	1.14×10^{-8}	1.95×10^{-7}
Nonhematological cancer	-12.11	1.62	7.76×10^{-11}	7.68×10^{-15}	4.40×10^{-9}	7.54×10^{-8}
Hematological cancer	-11.02	1.62	9.60×10^{-11}	9.51×10^{-15}	5.44×10^{-8}	9.35×10^{-7}
Renal or liver failure (dialysis, cirrhosis)	-11.56	1.62	2.79×10^{-9}	2.76×10^{-12}	1.58×10^{-5}	2.71×10^{-7}
Solid organ transplant	-11.51	1.62	3.14×10^{-9}	3.11×10^{-15}	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^{-11}	8.35×10^{-15}	4.78×10^{-9}	8.19×10^{-8}
HIV/AIDS	-12.19	1.62	6.50×10^{-11}	6.44×10^{-15}	3.69×10^{-9}	6.32×10^{-8}
Diabetes (type I or type II)	-13.13	1.62	7.67×10^{-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^{-11}	1.56×10^{-14}	2.47×10^{-10}	6.87×10^{-9}

^aThe log_{10} normal distribution is parameterized as $x \sim \text{lognormal}(\mu, \sigma)$ if $\text{log}_{10}(r) \sim \text{normal}(\text{mean: } \mu, \text{ standard error: } \sigma)$.

^bNonapplicable: the dose response for the whole population uses a mixture of log_{10} normal distribution (see text for details).

^cThe distribution of r includes the individual and the strain variability.

2

3

3 感度分析

食中毒リスクの推定・算出は多数の要因が入力情報として与えられた結果として導き出される。その結果（推定されたリスク）に対して、入力した各要因の影響度合（最も影響する要因や、結果にはあまり影響を与えない要因など）を定量的に算定・評価する方法を感度分析という。言い換えると、感度分析とはある要因の値が変動した場合に、推定されるリスクにどの程度影響したかを示す解析方法である。その結果を視覚化する方法として、トルネードグラフやスパイダーグラフなどが用いられる（詳細は後述）。

感度分析を用いることで、推定されるリスクへの影響度の高い要因を定量的に把握するなど、リスク評価そのものだけでなく、有効な管理措置の選定にも資する。例えば、生野菜の食中毒リスクの評価において、洗浄殺菌よりも一貫した低温管理の方がリスク低減への寄与率が高い、といったリスク低減に最も影響を及ぼす工程を特定し、管理措置の優先的な実施判断などを把握することを可能とする。

リスク評価の感度分析は、多数の要因（入力情報）の変動を総合的に見て結果への影響度を評価する。その際に、各要因がどの程度の幅で変動するかを確率分布で定義し、モンテカルロシミュレーションを実施することで、結果がどれくらいの確率でどのような数値になるかを把握し、それらの結果に対する影響度を算出する手法が近年では主流である。モンテカルロシミュレーションは、各要因の数値を確率分布に従った乱数により定義することで、コンピュータ上で数千、数万回のシナリオを作成する。一般的には、シミュレーションが完了すると、要因の入力値とリスク推定結果との関連性をランク付け（順位の決定）し、ランク付けされた数値の値を用いて各要因と結果の相関係数より影響度を算出する。（順位相関による感度分析手法）

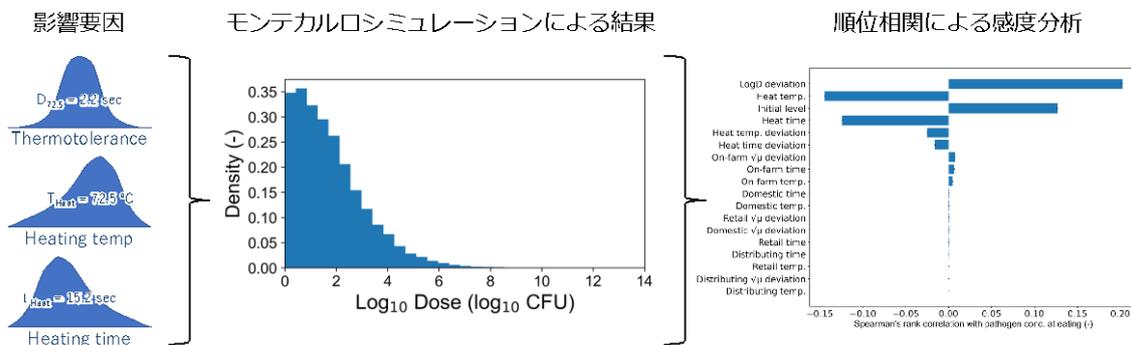


図13. リスク評価と感度分析のイメージ図
(加熱殺菌に及ぼす影響解析を例に) (Abe, (2022) から引用。)

1 シミュレーションの最終結果に対して、各要素の変動を可視化する手法とし
2 て、トルネードグラフとスパイダーグラフが利用される。トルネードグラフは、
3 結果に影響を与える変動要因を、その影響力が強い順番に並べたもので、どの要
4 因がより重要なのかを把握するのに役立つ。一方、スパイダーグラフは、変動要
5 因の大きさと、そのときの結果を個別にプロットしたもので、あるポイントで急
6 激に影響力が高まるような変動要因の発見に有用である。

7
8 以下にトルネードグラフとスパイダーグラフを用いた解析の実施例を示す。

9 10 (1) トルネードグラフ

11 評価においてシナリオ分析を行う際に、変数を変化させることにより、結果が
12 どのように変化するかについて図示する手法として、「トルネードチャート」
13 又は「トルネードグラフ」が用いられる場合がある。トルネードグラフとは、竜
14 巻のような形状をとり、変数を1つずつ動かしていき、計算結果において、影響
15 が大きい変数が明らかになることが特徴である。

16
17 Dogan らの論文 (2019) の食鳥処理での介入を評価するための肉用鶏のカ
18 ンピロバクターの定量的微生物リスク評価モデル (詳細は後述の第5 評価事例
19 を参照) において、トルネードグラフを用いた感度分析の結果を示している。

20 以下の図14に示すように、加熱調理の温度が最もリスクを下げる因子であり、
21 すべての消費される肉用鶏が適切に加熱されていれば($T_{cook} > 89.7^{\circ}\text{C}$)、1年間の
22 人口10万人当たりの患者数は0.12人にまで減少し、逆にすべての肉用鶏が加
23 熱不十分($T_{cook} < 45.2^{\circ}\text{C}$)の場合、1年間の人口10万人当たりの患者数は8437人
24 にまで増加すると推定された。

25 また、食鳥処理前及び輸送モジュールの感度分析で重要なパラメータは輸送
26 中の汚染率の変化(OR_{trans})、次いで糞便中の濃度($Cf1$)、移行率 ($rwfp$)、鶏群間
27 の汚染率(P_{flock}) 及び輸送中の濃度の変化(LC_{trans})であった。他のモジュール
28 と比較して、農場及び輸送モジュールは最終的なリスクに影響は少なかった。

29

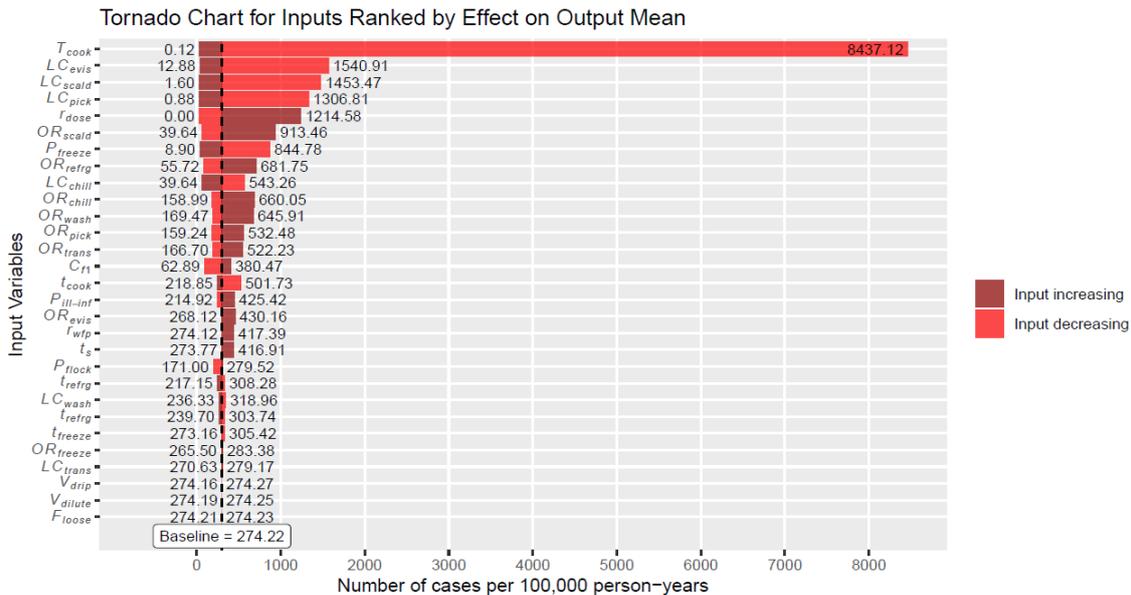


図14. 肉用鶏のカンピロバクター食中毒リスク評価に及ぼす各種要因の影響を示すトルネードグラフの例

(Doganet al. (2019) から引用。)

(2) スパイダーグラフ

狭義の感度分析には、1つの値だけを変化させ、他の値をすべてベースケースの値に固定させた際に、アウトプットの値がどう変化するかを把握する手法である。例えば、FDAの生カキの腸炎ビブリオのリスク評価において(Administration, 2005)、海水温に着目すれば、そのベースケースは 17.3°C として与えられている。この感度分析では、その値を $\pm 50\%$ の範囲、すなわち 8.7°C から 25.6°C の範囲の値を与えた場合に発症確率の値がどう変化するかを求めることになる。

海水温、冷蔵開始までの時間、冷却時間、冷蔵時間、カキの摂食個数をそれぞれベースケースから $\pm 50\%$ まで10%刻みで変化させたときの発症確率を求めた。また、変化率を横軸にとり、発症確率を縦軸にとって直線で結んだスパイダー図を図15に示す。スパイダー図からは、カキの漁獲海域の海水温と冷蔵時間の変化に対して発症確率が鋭敏に変化することが分かる。変化率が0%のときの発症確率はベースケースの 2.51×10^{-8} の一点に一致し、それぞれの項目の値がプラスあるいはマイナスに変化するにつれて各々の発症確率はベースケースの値から乖離していく。このグラフは、その形状がくもの巣のように見えるためスパイダーグラフと呼ばれる。

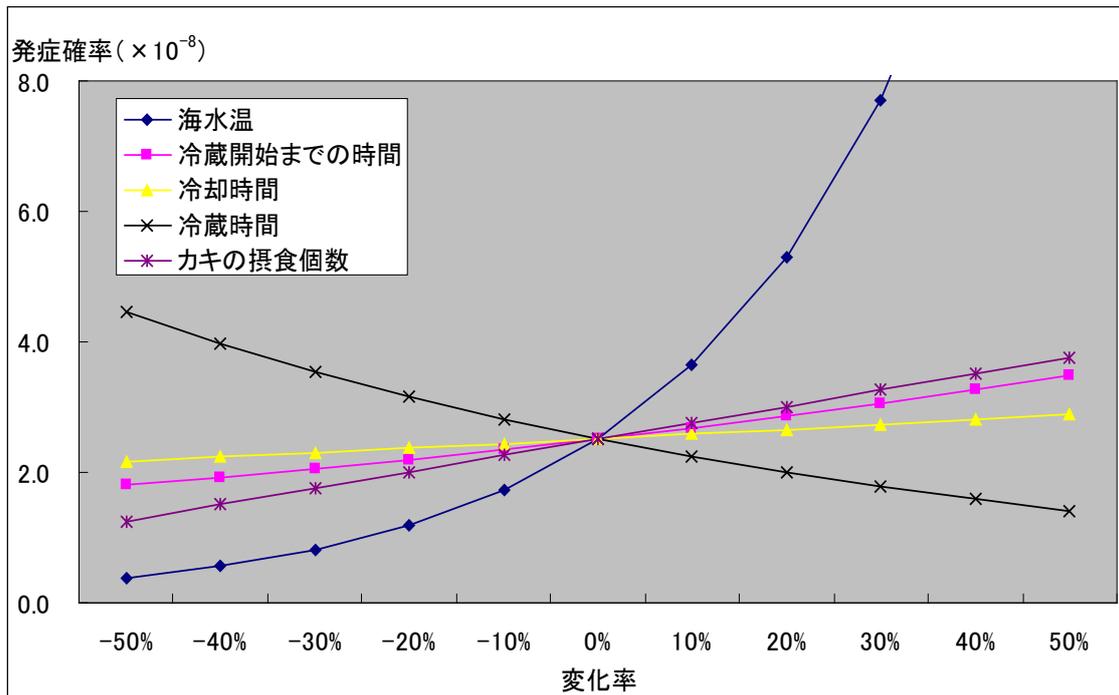


図15. 生カキのビブリオ食中毒発症に及ぼす各種要因の影響の感度分析結果を表すスパイダー図（グラフ）の例

(食品安全委員会：食品により媒介される微生物に関する食品健康影響評価指針(暫定版)平成19年9月から引用。参照. FDA: [Quantitative risk assessment on the public health impact of pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* in raw oyster July 2005](#))

その他

複雑なリスク評価には、連立方程式又は他のモデル構造によって、関連付けられている多くのインプット変数とアウトプット変数が含まれる場合がある。感度分析は、リスク管理機関からの諮問に際し、リスク評価機関がリスク管理機関に、モデルの各要因の相対的な重要性に係る考察を提供することが可能であり、幅広いツールセットである。重要な各種要因のもっともらしさは、リスク評価の全体的な品質を向上させるために不可欠である。モデルへのインプットにおいて、重要となる各種要因の変更は、リスク管理措置の効果の観点としても表現できる。

感度分析の重要な基準は、それがリスク管理機関の意思決定に関連している必要があるということである。感度分析は、モデルのインプット値及び仮定のアウトプットの変化に対する影響、さらに、モデルのアウトプットに基づく決定を評価する。感度分析は、モデル開発中にモデルのパフォーマンスを評価および改善するために用いることができ、モデルの検証及び妥当性確認において重要な役割を果たすことができる。また、感度分析は意思決定時のモデルの結果の堅牢

1 性を洞察するのに用いられることもある。

2 感度分析は、リスクを低減する管理措置又はモニタリングポイントの特定に
3 も役立つ。また追加のデータ収集または研究の優先順位を付ける目的での研究
4 活動の焦点を絞ることに使える。(Lamboni, Sanaa, Tenenhaus-Aziza, 2014)。
5 これらの目的のために、情報の価値の分析は感度分析を補完することができる。
6 (Laxminarayan 及び Macauley, 2012)

7 モデルのインプットとアウトプットの関係は、感度分析の手法の効果的な適
8 用のために1対1であるべきである。理想的には、感度分析は鍵となるイン
9 プットのランク順だけでなく、いくつか感度の識別的定量的尺度を提供するべき
10 である。その結果、様々なインプットの相対的な重要性を明確に区別できる(相
11 関など)。

12 回帰分析や分散分析(ANOVA)などの統計に基づく手法は異なるインプット
13 の相対的な重要性の定量的指標を生成する(例:正規化または標準化された回帰
14 係数の使用)。さらに、回帰分析などの手法も、回帰係数の場合、信頼区間に基
15 づく、インプット間の感度の差の統計的有意性の指標を提供する。

16 しかし、統計学的手法による検定は、特に反復回数が多い場合、非常に小さな効
17 果を検出できることから、重要な影響は、その実務的な重要性(すなわち、リス
18 ク管理の決定に影響を与えるのに十分な大きさの効果なのか。)について評価す
19 る必要があることに注意すべきである。

20 使用されるリスク評価アプローチに関係なく、適切に構築された what-if シナ
21 リオの有用性を過小評価すべきではない(例:様々な異なるばく露経路又は用量
22 反応をカバーするモデル)。

23

24 (3) 定性的リスク評価における感度分析

25 ハザードと人の健康への悪影響との関連を調べる際に、証拠が弱い、中程度
26 か、説得力があるかを判断するために広く受け入れられている基準(例:ヒルの
27 因果関係の基準)を設定する(例:Tomatis, 1990)。記述的な基準は本質的に
28 主観的なものである可能性があるため、再現するのは困難である。しかし、基準
29 を客観的に評価できる範囲において、同じ情報を使用する異なる評価者は、独立
30 して基準が満たされているかどうかの判断を再現するべきである。

31 例えば、因果関係の証拠の重みは、関連性の検出が複数のソースから独立して
32 報告されている時、関連性の強さが病原体へのばく露のレベルに関係している
33 時、又はハザードが観察された効果の変化に先行する時に強くなる。そのような
34 基準を満たすかを判断するには、科学的根拠が必要である。定性的なリスク評価
35 の結果の関連性について、証拠の蓄積、又は矛盾する証拠に対して影響を考慮す
36 ることなく一定とした場合は、因果関係を評価するための確立された基準に対

1 して、評価の感度は低いことになる。例えば、定性的なリスクの判定において、
2 急性の健康の基準のみに基づく評価は、既知の慢性的な後遺症に関する情報に
3 係る影響を考慮できていないことから、ハザードを部分的にしか評価できてい
4 ない、いわゆる感度が低い評価の可能性がある。一方で、定性的なリスクの判定
5 において、まれにしか急性な疾病を起こさないような日和見病原体に関連する
6 慢性的な後遺症の弱い証拠を用いた場合には、この定性的なリスクの判定は非
7 常に鋭敏なものであった可能性がある。

8 定性的リスク評価において、病原体が特定の環境条件下において増殖しない
9 という仮定に基づき、無視できるリスクをもたらすと判断された場合、その後、
10 その病原体が、ある条件で増殖することができるという新しい情報が示唆され
11 た場合、この新しい情報に対する当該リスク評価の知見の感度は、ハザードによ
12 る健康影響の関連性の強弱を検討する根拠を判断するために事前に指定され、
13 確立された基準に依存するかもしれない。

14 そのような基準は、結果が独立して繰り返されたか、方法が査読されたかに基
15 づくかもしれない。最低限、定性的リスク評価の特徴づけのための科学的根拠と
16 基準は、新しい情報またはもっともらしい代替の仮定の効果の評価を可能にす
17 るために、十分な透明性を有する必要がある。

19 (4) 定量的リスク評価における感度分析

20 定量的リスク評価モデルの感度分析には、いくつかのアプローチがある。
21 (Saltelli et al. 2008)、(Frey et al. 2003; 2004) は、以下に要約されているトピック
22 の調査結果を提供している。

24 i 統計的手法

25 感度分析の統計的手法(分散ベースの手法とも呼ばれる)の例には、順位相関、
26 回帰分析、ANOVA、応答曲面法、フーリエ振幅感度検定 (FAST)、相互情報量
27 インデックス (MII)、分類および回帰ツリーが含まれる。これらの方法のほと
28 んどは、モンテカルロシミュレーションと組み合わせて、またはモンテカルロシ
29 ミュレーションの後に適用される。回帰分析、ANOVA、FAST、および MII は、
30 各インプットの感度の定量的測定値を提供する。回帰分析では、モデル形式の仮
31 定が要求される。

33 ii グラフィカルな方法

34 グラフィカルな方法は、通常、散布図やスパイダープロット(後述の定量的リ
35 スク評価の事例③Bloody Clam 中の腸炎ビブリオ評価参照)などのグラフの形
36 式で感度を表す(Eschenbach, 1992; Frey, Mokhtari and Danish, 2003)。他

1 の感度分析の結果も、グラフで要約することができる。例えば順位相関を表示す
2 るためのトルネードチャートは、モデルをさらに分析する前のスクリーニング
3 方法として、またはインプットとアウトプットの間複雑な依存関係を表すた
4 めに使用できる（例えば、このような複雑な依存関係には、他の手法では適切に
5 捉えられない可能性のある、閾値や非線形性が含まれる可能性がある）。

6

7 iii 感度分析の手法の評価

8 各感度分析の手法は、インプットの共同効果と個々の効果、インプットの小さ
9 な摂動と変動範囲の効果、または分散と相互情報量の配分など、インプットの感
10 度に関する様々な情報を提供する（たとえば、Frey, Mokhtari and Zheng, 2004
11 の表 5-1、以下の表 7 を参照）。スピアマンの順位相関などのノンパラメトリッ
12 ク手法は、単調な非線形モデルに適用できる。Vose (2008) は、モデルアウト
13 プットの不確実性に対する個々のインプット変数の影響を示すためにスパイダ
14 ープロットの使用を推奨している。複数の方法間の一致は確固たる発見を意味
15 するため、実行可能な場合は 2 つ以上の異なるタイプの感度分析方法を適用す
16 るべきである。これにより、各方法の結果を比較し、主要なインプットのランク
17 付けの堅牢性について結論を導き出すことができる。

18

1 表7. 感度分析の主な特徴 (Frey, Mokhtari and Zheng 2004 の表 5-1)

Table 5-1. Summary of Key Characteristics of Selected Sensitivity Analysis Methods

Characteristic	Sensitivity Analysis Method													
	NRSA	DSA	Correlation		Regression		ANOVA	CART	FAST	Sobol	RSM	MII	SP	CSA
			Sample	Rank	Linear	Rank								
Simultaneous Variation	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Non-linearity	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Threshold	No	No	No	No	No	No	Yes ^c	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes
Interaction	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Qualitative vs. Quantitative inputs	No	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
High Exposure	No	No	No	No	No	No	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes
Two-Dimensional Analysis	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Ease of Implementation	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes	No
Quantitative Ranking of Inputs	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No ^a	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Measure of Statistical Significance	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Discrimination of Important Inputs	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No ^b	No
Robust in Practice	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

^a A method for ranking the input based upon the contribution of each input to reduction in total deviance was explored and is promising for future development

^b Can be based upon expert judgment

^c Depends on proper definition of factor levels

NRSA: Nominal Sensitivity Analysis DSA: Differential Sensitivity Analysis ANOVA: Analysis of Variance CART: Classification & Regression Tree
 CSA: Conditional Sensitivity Analysis RSM: Response Surface Method MII: Mutual Information Index SP: Scatter Plots
 FAST: Fourier Amplitude Sensitivity Test

3

(Frey, Mokhtari and Zheng, 2004 の表 5-1 から引用。)

4

1 4 不確実性と変動性

2 (1) 不確実性

3 不確実性はすべての種類の「リスク評価」に内在している(Morgan et al., 1990)。
 4 ほとんどの場合、観測対象について不十分な情報しかなく、またモデルの入力値
 5 についての情報も不足あるいは全く存在しないこともあるため、モデルの入力
 6 値を正しく定量することは困難である。リスク評価の妥当性は それぞれの値
 7 (または分布) が対象のモデル変数の真の値 (または分布) をどの程度正しく代
 8 表できているかに依存する。一般に、不確実性は知識や情報を蓄積することによ
 9 って小さくすることができるため、不確実性の減少に役立てるという観点から
 10 は、科学的知見を蓄積することは、非常に重要である。EFSAにより提唱されて
 11 いる不確実性に関する定義を以下に示す。(EFSA Scientific Committee: The
 12 principles and methods behind EFSA's Guidance on Uncertainty Analysis in
 13 Scientific Assessment. EFSA Journal 2018; 16(1): 5122)

14
 15 表8. リスク評価の入力に影響を与える一般的な不確実性の種類と
 16 不確実性の特定に役立つ質問事項。

Type/source of uncertainty	Questions that may help to identify sources of uncertainty
曖昧さ	評価に使用されるデータ、証拠、仮定またはシナリオ (測定される量、測定が行われる対象又は物体、及び測定の時間及び場所を含む) の必要な全ての側面が適切に記述されているか、又は複数の解釈が可能であるか。
測定値の正確さ・精度	データ測定に使用した方法・ツール (分析方法、アンケートなど) は、どの程度正確で精度が高いか。データの品質保証手続きやデータバリデーションはどの程度適切に行われているか。
サンプリングの不確かさ	入力は、より大きな母集団からのサンプルに対する測定または観察に基づいているか。サンプルはどのように収集されたか、層別化は適用されたか。サンプリングは、意図的または非意図的なサンプリングの標的化など、何らかの形で偏りがあったか、サンプルはどの程度の大きさだったか。このことは評価で使用される推定値の不確実性にどのような影響を与えるか。
欠損データの扱い	利用可能な研究内の欠損データの頻度はどの程度か、欠損データの発生メカニズムはランダムか、あるいは実験グループ間のバイアスや不均衡をもたらした可能性があるか (もしあ

	れば)。欠損データの解釈は行われたか、またその方法は適切だったか。
研究における情報の欠損	評価の疑問に答えるために必要なすべてのエビデンスが利用可能か。公表された研究は、利用可能なすべてのエビデンスを反映しているか。必要な研究がガイダンスや法律に明記されている場合、それらは全て提供されているか。
インプットに関する仮定	インプットの一部または全部が、標準シナリオやデフォルト値などの仮定に基づいているか。その場合、それらの仮定を裏付けるために利用可能なデータや証拠の性質、量、関連性、信頼性、質はどのようなものか。
統計推定量	インプットには、不確実性の統計的尺度（信頼区間など）が含まれているか。含まれている場合、どのような不確実性を定量化するのか、また、他にどのような不確実性を考慮する必要があるのか。

1

2 表9. リスク評価手法に影響を与える一般的な不確実性の種類（評価入力の組み合わせ方を含む）、不確実性の特定に役立つ質問事項。

3

曖昧さ	評価が他者によって開発された数学的または統計的モデルを使用してインプットを組み合わせる場合、それらのすべての側面が適切に記述されているか、または複数の解釈が可能か。
除外された要因	潜在的に関連する要因やプロセスが除外されていないか。 (例：修正要因の除外、追加的なばく露やリスクの発生源の省略)
分布の選択	可変量を表現するために確率分布が使用されているか。その場合、選択した分布の形式（正規分布、対数正規分布など）は実際の変動パターンをどの程度忠実に表しているか。どのような代替分布が考えられるか。
固定値の使用	評価には、可変または不確実な量を表す固定値、例えばデフォルト値や保守的な仮定が含まれるか。その場合、選択された値は、評価の必要性に応じて適切なものであり、総合的な評価において適切かつ既知の保守性の度合いを提供するものであるか。
評価の各部分の関係	評価モデルや推論が実際のプロセスを表している場合、それはどの程度よく表しているか、それが理由付けされた議論である場合、その理由付けはどの程度強いのか。考えられる代替

	構造はあるか、関心のある質問または量に影響を与える変数間に依存関係があるか。それらは評価で想定されているものとの程度異なる可能性があるか。
評価の構造に関する証拠	評価で使用するモデルの構造又は推論を裏付けるために利用できるデータ又は証拠の性質、量、関連性、信頼性及び質はどのようなものか。評価や不確実性分析の <u>パートが分か</u> れている場合、 <u>当該パート</u> への分割とその後の組み合わせ方は適切か。
文献からの証拠の扱い方に関する不確実性	関連する文献を特定するために、構造化されたアプローチを用いたか。検索基準や調査した文献のリストはどの程度適切だったか。エビデンスを評価するために、構造化されたアプローチが用いられたか。そのために使用された基準はどの程度適切だったか。また、その基準はどの程度一貫して適用されていたか。詳細な評価を行うために、研究の <u>選別</u> や優先順位付けは行われたか。関連する可能性のあるエビデンスを <u>そのまま置いておいたり</u> 、除外したりしたか。その場合、全体的な不確実性の特徴の一部として、その潜在的な寄与を考慮すべきである (EFSA, 2015a; EFSA Scientific Committee, 2017a)
専門家の判断	データの統計的分析に基づく推定値の取得と解釈については、 <u>専門家の抽出による推定値の取得</u> 、評価方法、モデル、推論に関する選択において、専門家の判断が用いられた箇所を <u>どのように</u> 特定するか。何人の専門家が参加し、その専門知識と経験がどの程度適切で広範なものか、またどの程度同意しているのか。構造化された抽出方法が用いられたか、用いられたとすれば、その手順はどの程度形式に従った厳密なものであったか。
独立したデータによるキャリブレーションまたはバリデーション	評価またはその構成要素は、独立した情報との比較によって校正または検証されたか。もしそう <u>でなければ</u> 、以下を検討する。 どのような不確実性が独立した情報に影響を及ぼしているか。入力の不確実性を評価するために上記に挙げたすべての質問を考慮することによって、これを評価する。 独立した情報は、それぞれの不確実性を考慮した上で、それが関連する評価結果または構成要素とどの程度一致しているか。このことは、評価に関する不確実性にどのような影響

	を与えるか。
不確実性の要因間の関連性	評価及び/又はその入力に影響を与える不確実性の要因間、あるいは除外される要素に関して、依存性・関連性があるか。もし、それらの <u>依存性・関連性のいずれか</u> についてより多くの情報を得られたとしたら、他の一つ又はそれ以上の不確実性を変更できるか。
その他の不確実性	データの欠如や知識不足のために、上記の他のカテゴリでカバーされていない、評価方法や構造に関する不確実性があるか。

1

2 上記の不確実性のなかで、特に重要な事項を以下に述べる。

3

4 **i 実験データの代表性に関する不確実性**5 リスク評価に用いるデータが、対象とする事象をどの程度適切に代表してい
6 るか、そのデータ数、データの質が不確実性として挙げられる。

7

8 **(i) サンプルサイズ**9 使用するデータ数やサンプリング回数は現象をどの程度適切に表しているの
10 か、ランダムサンプリングによるデータか、といった点があげられる。例えば、
11 10点のデータと50点のデータとでは必然的に、バラツキも変わる。

12

13 **(ii) 測定手法に関する不確実性**14 微生物数の測定に用いられる方法が妥当なものかどうか、その選択した測定
15 方法によるデータはどの程度信頼できるか、といった点が挙げられる。例えば、
16 最確数法による推定なのか、コロニーカウント法あるいはPCRによる測定なの
17 か、といったことに由来する不確実性がある。

18

19 **(iii) データの代表性**20 データはランダムサンプリングによるものか、特定の条件下で収集されたデ
21 ータか、リスクを評価したい条件をどの程度表現しているか、といった点が挙げ
22 られる。

23

24 **ii 統計モデルに関する不確実性**25 **(i) 統計分布の選択に関する不確実性**26 データを説明するために使用する確率分布（例えばポアソン分布や対数正規
27 分布）の選択は、リスク評価結果に影響を及ぼしうる不確実性である。複数の分

1 布がデータに対し同等の適合度を示す場合もあり、入手可能なデータや対象シ
2 ステムについての知識から判断して、選択した分布が妥当であること説明でき
3 ることが重要である。それぞれの分布に対し定量的リスク評価を行い、結果へ
4 の影響を調査することが望ましい。もし分布の選択がリスクの評価結果に重要
5 な影響を与えることが判明したら、どの分布がより代表性があるかを判断する
6 ためさらにデータを収集することが妥当であるかもしれない。

7 8 (ii) パラメータ推定に関する不確実性

9 一般にモデルのパラメータ値は観測されたデータ（観測値）を用いて推定さ
10 れる。この推定パラメータのバラツキ（フィッティング時に生じる不確実性）
11 を説明するために、ベイズ推定(Koyama et al., 2019)やブートストラップ法(Abe
12 et al., 2020)が用いられる。計算技術として、不確実性と変動性とを区別して
13 予測評価することが可能となっている。

14 15 (2) 変動性

16 リスク評価における入力情報（値など）や推定結果の「バラツキ」の原因は変
17 動性と不確実性の2種類に分けることができる。どちらも確率分布として記述
18 できるため、混同されることが多い。しかし、両者は明確な意味を持ち(Haas
19 et al., 2014; Nauta, 2000; Vose, 2008)、リスク管理者とリスク評価者がこれら
20 の概念を共通理解することは、リスク評価プロセスに大きく貢献することが期
21 待できる。

22
23 変動性とは、観測対象物そのものに本来的に存在している差異や変動に起因
24 する「バラツキ」である。時間または空間的な差異や変動、あるいは個体間に存
25 在する異質性（個体差）による「バラツキ」などから生ずる、と説明されること
26 が多い。より多くのデータを収集することで、その要素の変動性をよりよく表現
27 できるようになるが、変動性を小さくすることはできない。より理解を深めるた
28 めに具体例をいくつか挙げる。

29 30 i 食品原材料となる農産物中のハザードの濃度

31 圃場土壌中のハザードの濃度は、地質水文学的条件、地形、気候、土地利用や
32 上流域の糞便汚染源の有無、堆肥の使用状況などの様々な要因により、異なる地
33 点間あるいは同一地点内であっても変動する。同一の地点であっても、野生動物
34 の侵入汚染、未完熟堆肥の施用、ハザードの移動を引き起こす環境イベント（例
35 えば降水に伴う流出や地下浸透）、さらには季節的な気象条件（気温、日射量な
36 ど）により時間的に変動する。したがって、食品原材料となる農産物中の病原体

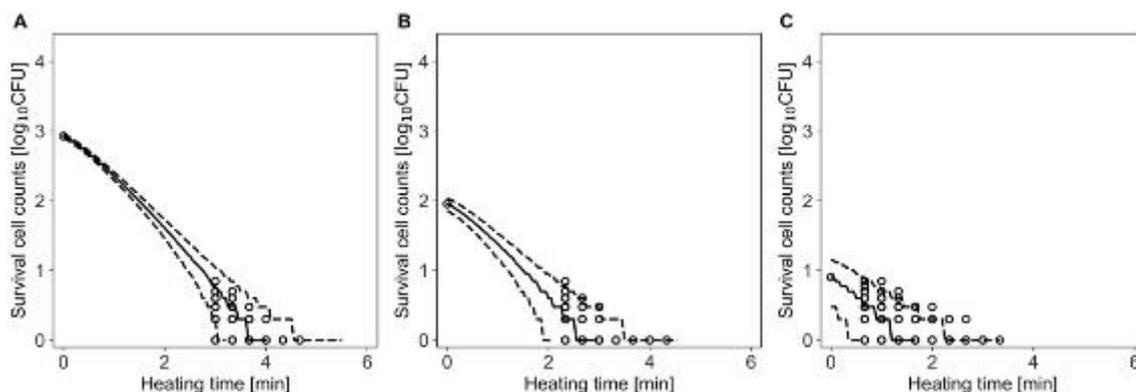
1 汚染濃度は、長期間にわたり継続的にデータ収集したとしても、「バラツキ」を
 2 減じることができないが、どの程度ばらつくか（変動するか）、を統計的に説明
 3 することはできるようになる。

4

5 ii 細菌細胞ごとの個体差

6 同一菌種・菌株の細菌を同一の培養条件で培養した細菌細胞を対象としても、
 7 個体数が少ない場合 (<10~100 個) には、個々の細菌細胞の個体差が顕著に現
 8 れ、増殖あるいは死滅挙動に大きなバラツキを生じる (Aspridou and
 9 Koutsoumanis, 2015; Koutsoumanis and Aspridou, 2017; Koyama et al.,
 10 2019) (図16及び図17を参照)。このバラツキは、細菌細胞毎の個体差に由来
 11 するので、実験回数を増大しても減じられることはない。したがって、少ない菌
 12 数の増殖/死滅を議論する際には、個体差に由来するバラツキ（変動性）を十分
 13 に考慮すべきである。通常の試験研究の実験条件のように個体数が多い場合 (>
 14 10^3 個) には、個々の細菌細胞の振舞いは集団内に埋もれてしまい、バラツキは
 15 小さく見えているだけであり、バラツキが減っているわけではない。

16



17

18

19 図16 初期細胞数 10^3 (A)、 10^2 (B)、10 (C) の *Bacillus simplex* の
 20 不活性化の観測とシミュレーションの比較

20

21 ※実線と破線はそれぞれ予測値の中央値と95%予測区間を示す。観測されたデ
 22 ータは丸印で示されている。

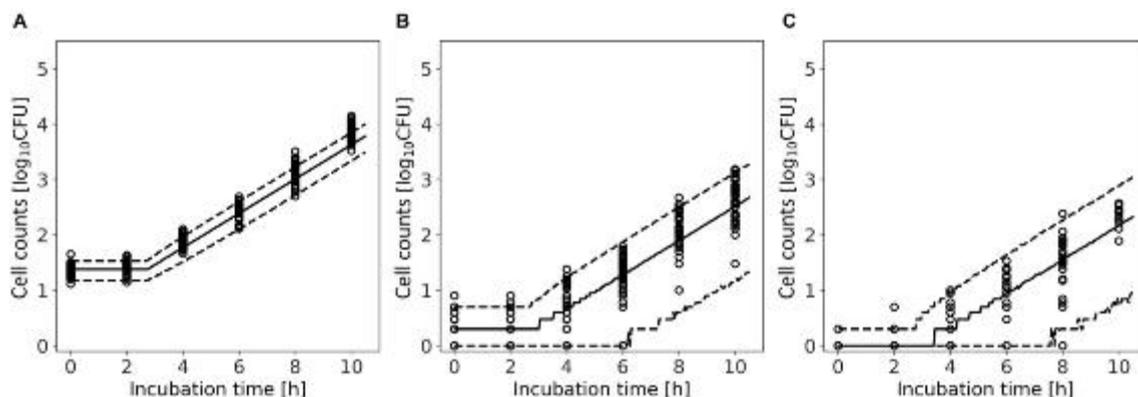


図17 *Listeria monocytogenes* の初期細胞数の平均が 10 (A)、1 (B)、10⁻¹ 細胞 (C) の場合の増殖の観察結果とシミュレーション結果の比較

※実線と破線はそれぞれシミュレーションの中央値と 95% 予測区間を示す。観測されたデータは丸印で示されている。

iii 菌株の違いによる差

同一菌種の細菌においても菌株が異なることで、増殖特性や環境耐性が異なる。この差異も実験回数を増大しても減じられることはない。例として *Listeria monocytogenes* の 20 菌株の耐熱性の違い (Aryani et al., 2015) と *Campylobacter jejuni* の 11 菌株の耐酸性の違い (Koyama et al., 2021) を示すが、いずれも相当の違いがあり、菌株の違いによる細菌挙動のバラツキ (変動性) はリスク評価においては十分に考慮すべき事項である。

(3) 変動性と不確実性の記述方法

変動性は上述のとおり、そのものの性質としてのバラツキであり、それは何らかの確率分布として表現することができる (図18の左)。それに対して、不確実性は、測定に由来するバラツキ等であり (図18の右) の複数の線で表されるようなものである。このイメージ図からも、同じ測定値に関するバラツキといっても、性質が異なることが分かる。したがって、評価においては変動性と不確実性を適切に分けて評価することが必要不可欠である。

評価における不確実性分析に関する EFSA のガイダンス (EFSA : Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessments. EFSA Journal 2018; 16(1)) では、不確実性とは、諮問に対する評価の回答において、利用可能なあらゆる種類の知見が対象となる一般用語として用いられ、諮問に対する回答の取り得る範囲と確率に影響を及ぼすものであるとしている。不確実性分析の最終ステッ

- 1 <第4 評価に用いられる方法・情報の詳細 1～4の参照>
- 2 Abe H., Koyama K., Koseki S: Modeling Invasion of *Campylobacter jejuni*
3 into Human Small Intestinal Epithelial-Like Cells by Bayesian Inference.
4 Applied and Environmental Microbiology 2020; 87: e01551-20.
5 <https://doi.org/10.1128/aem.01551-20>
- 6 Abe H, Koyama K, Takeoka K, Doto S, Koseki S: Describing the Individual
7 Spore Variability and the Parameter Uncertainty in Bacterial Survival
8 Kinetics Model by Using Second-Order Monte Carlo Simulation. Frontiers
9 in Microbiology 2020; 11: 985. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00985>
- 10 Abe H, Takeoka K, Fuchisawa Y, Koyama K, Koseki S: A New Dose-
11 Response Model for Estimating the Infection Probability of *Campylobacter*
12 *jejuni* Based on the Key Events Dose-Response Framework. Applied and
13 Environmental Microbiology 2021; 87: e01299-21.
14 <https://doi.org/10.1128/aem.01299-21>
- 15 Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration.
16 U.S. Department of Health and Human Services: Quantitative Risk
17 Assessment on the Public Health Impact of Pathogenic *Vibrio*
18 *parahaemolyticus* in Raw Oysters. 2005
- 19 Aryani DC, den Besten HMW, Hazeleger WC, Zwietering MH: Quantifying
20 variability on thermal resistance of *Listeria monocytogenes*. International
21 Journal of Food Microbiology 193, 130–138.
22 <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2014.10.021>
- 23 Aspridou Z, Balomenos A., Tsakanikas P, Manolakos E, Koutsoumanis K:
24 Heterogeneity of single cell inactivation: Assessment of the individual cell
25 time to death and implications in population behavior. Food Microbiology
26 2019; 80: 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2018.12.011>
- 27 Aspridou Z, Koutsoumanis KP: Individual cell heterogeneity as variability
28 source in population dynamics of microbial inactivation. Food Microbiology
29 2015; 45: 216–221. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2014.04.008>

- 1 Baranyi J, Roberts TA: A Dynamic Approach to Predicting Bacterial-Growth
2 in Food. International Journal of Food Microbiology 1994; 23: 277–294.
3 [https://doi.org/10.1016/0168-1605\(94\)90157-0](https://doi.org/10.1016/0168-1605(94)90157-0)
- 4 Baranyi J, Tamplin M.L, 2004. ComBase: a common database on microbial
5 responses to food environments. Journal of Food Protection 67, 1967–1971.
- 6 Besten HMW, den Aryani DC, Metselaar KI, Zwietering MH: Microbial
7 variability in growth and heat resistance of a pathogen and a spoiler: All
8 variabilities are equal but some are more equal than others. International
9 Journal of Food Microbiology 2017; 240: 24–31.
10 <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.04.025>
- 11 Brul S, Gerwen S, van Zwietering M: 2007. Modelling microorganisms in
12 food. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and
13 Nutrition. Cambridge, UK. <https://doi.org/10.1533/9781845692940>
- 14 Buchanan RL: Developing and Distributing User-Friendly Application
15 Software. Journal of Industrial Microbiology 1993; 12: 251–255.
- 16 Buchanan RL, Havelaar AH, Smith MA, Whiting RC, Julien E: The Key
17 Events Dose-Response Framework: its potential for application to foodborne
18 pathogenic microorganisms. Critical Reviews in Food Science and Nutrition
19 2009; 49: 718–728. <https://doi.org/10.1080/10408390903116764>
- 20 Buchanan RL, Whiting RC, Damert WC: When is simple good enough: A
21 comparison of the Gompertz, Baranyi, and three-phase linear models for
22 fitting bacterial growth curves. Food Microbiology 1997; 14 (4): 313–326.
23 <https://doi.org/10.1006/fmic.1997.0125>
- 24 EFSA Scientific Committee, Benford D, Halldorsson T, Jeger MJ, Knutsen
25 HK, More S, et al. : The principles and methods behind EFSA’s Guidance on
26 Uncertainty Analysis in Scientific Assessment. EFSA Journal 2018; 16(1):
27 5122. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5122>
- 28 EFSA Scientific Committee, Benford D, Halldorsson T, Jeger MJ, Knutsen
29 HK, More S, et al. : Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific
30 Assessments. 2018; 16(1): 05123. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5123>

- 1 Dogan OB, Clarke J, Mattos F, Wang B: A quantitative microbial risk
2 assessment model of *Campylobacter* in broiler chickens: Evaluating
3 processing interventions. *Food Control* 2019; 100: 97–110.
4 <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.01.003>
- 5 Fuchisawa Y, Abe H, Koyama K, Koseki S: Competitive growth kinetics of
6 *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* O157:H7 and *Listeria monocytogenes*
7 with enteric microflora in a small - intestine model. *Journal of Applied*
8 *Microbiology* 2022; 132(2): 1467-1478. <https://doi.org/10.1111/jam.15294>
- 9 Fujikawa H, Kai A, Morozumi S: A new logistic model for *Escherichia coli*
10 growth at constant and dynamic temperatures. *Food microbiology* 2004; 21:
11 501–509.
- 12 Haas CN, Rose JB, Gerba CP: *Quantitative Microbial Risk Assessment*.
13 Wiley-Blackwell 2014.
- 14 Koseki S: Microbial Responses Viewer (MRV): a new ComBase-derived
15 database of microbial responses to food environments. *International J*
16 *ournal of Food Microbiology* 2009; 134: 75–82.
17 <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.12.019>
- 18 Koseki S, Koyama K, Abe H: 2021. Recent advances in predictive
19 microbiology: Theory and application of conversion from population
20 dynamics to individual cell heterogeneity during inactivation process.
21 *Current Opinion in Food Science* 39, 60–67.
22 <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.12.019>
- 23 Koseki S, Mizuno Y, Sotome I: Modeling of pathogen survival during
24 simulated gastric digestion. *Applied and Environmental Microbiology* 2011;
25 77: 1021–1032. <https://doi.org/10.1128/aem.02139-10>
- 26 Koutsoumanis KP, Aspridou Z: Individual cell heterogeneity in Predictive
27 Food Microbiology: Challenges in predicting a “noisy” world. *International J*
28 *ournal of Food Microbiology* 2017; 240: 3–10.
29 <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.06.021>

- 1 Koutsoumanis KP, Lianou A, Gougouli M: Latest developments in
2 foodborne pathogens modeling. Current Opinion in Food Science 2016; 8:
3 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2016.04.006>
- 4 Koyama K, Abe H, Kawamura S, Koseki S: Calculating stochastic
5 inactivation of individual cells in a bacterial population using variability in
6 individual cell inactivation time and initial cell number. Journal of
7 Theoretical Biology 2019; 469: 172–179.
8 <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2019.01.042>
- 9 Koyama K, Aspidou Z, Koseki S, Koutsoumanis K: Describing Uncertainty
10 in *Salmonella* Thermal Inactivation Using Bayesian Statistical Modeling.
11 Frontiers in Microbiology 2019; 10: 216.
12 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02239>
- 13 Koyama K, Ranta J, Takeoka, K, Abe H, Koseki S: Evaluation of Strain
14 Variability in Inactivation of *Campylobacter jejuni* in Simulated Gastric
15 Fluid by Using Hierarchical Bayesian Modeling. Applied and Environmental
16 Microbiology 2021; 87: e00918-21. <https://doi.org/10.1128/aem.00918-21>
- 17 vanLeusdenFM :Hazard identification and characterisation, and dos
18 e reponse assessment of spore forming pathogens in cooked chilled
19 food containing vegetables. RIVM Report 2000; 149106008: 1-45
- 20 McClure PJ, Blackburn CW, Cole MB, Curtis PS, Jones JE, Legan JD et al.:
21 Modelling the growth, survival and death of microorganisms in foods: the UK
22 food micromodel approach. International Journal of Food Microbiology 1994;
23 23: 265–275. [https://doi.org/10.1016/0168-1605\(94\)90156-2](https://doi.org/10.1016/0168-1605(94)90156-2)
- 24 McKellar RC, Lu X: Modeling Microbial Responses in Food. CRC Press, New
25 York, USA. 2003. <https://doi.org/10.1201/9780203503942>
- 26 McMeekin TA, Hill C, Wagner M, Dahl A, Ross T: Ecophysiology of food-
27 borne pathogens: Essential knowledge to improve food safety. International
28 Journal of Food Microbiology 2010; 139 Suppl 1, S64-78.
29 <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.01.041>

- 1 McMeekin TA, Olley J, Ross T, Ratkowsky DA: Predictive microbiology:
2 Theory and Application. Research Studies Press, Hertfordshire, England.
3 1993.
- 4 Mejlholm O, Dalgaard P: Development and Validation of an Extensive
5 Growth and Growth Boundary Model for *Listeria monocytogenes* in Lightly
6 Preserved and Ready-to-Eat Shrimp. Journal of Food Protection 2009; 72,
7 2028–2225.
- 8 Mejlholm O, Gunvig A, Borggaard C, Blom-Hanssen J, Mellefont L, Ross T et
9 al: Predicting growth rates and growth boundary of *Listeria monocytogenes* -
10 An international validation study with focus on processed and ready-to-eat
11 meat and seafood. International Journal of Food Microbiology 2010; 141:
12 137–150. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.04.026>
- 13 Membré JM, van Zuijlen A: A probabilistic approach to determine thermal
14 process setting parameters: application for commercial sterility of products.
15 International Journal of Food Microbiology 2011;144: 413–420.
16 <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.10.028>
- 17 Morgan M, Henrion M, Small M: Uncertainty: a guide to dealing with
18 uncertainty in quantitative risk and policy analysis. Cambridge University
19 Press, Cambridge, UK. 1990.
- 20 Nauta MJ: Modelling bacterial growth in quantitative microbiological risk
21 assessment: is it possible? International Journal of Food Microbiology 2002;
22 73 :297–304. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(01\)00664-x](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(01)00664-x)
- 23 Nauta MJ: 2000. Separation of uncertainty and variability in quantitative
24 microbial risk assessment models. International Journal of Food
25 Microbiology 57, 9–18. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(00\)00225-7](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(00)00225-7)
- 26 Peleg M: Advanced Quantitative Microbiology for Foods and Biosystems.
27 CRC Press, Boca Raton, USA. 2006. <https://doi.org/10.1201/9781420005370>
- 28 Ratkowsky DA., Olley J, McMeekin TA., Ball A: Relationship between
29 temperature and growth rate of bacterial cultures. Journal of Bacteriology
30 1982; 149: 1–5. <https://doi.org/10.1128/jb.149.1.1-5.1982>

- 1 Ross T, Dalgaard P: Secondary models in Modeling Microbial Responses in
- 2 Food, in: McKellar, Lu (Eds.), Modeling Microbial Responses in Food,
- 3 Modeling Microbial Response in Food. CRC Press 2003: 63–150.

- 4 Takeoka K, Abe H, Koyama K, Koseki S: Experimentally observed
- 5 *Campylobacter jejuni* survival kinetics in chicken meat products during
- 6 model gastric digestion tended to be lower than model predictions. Food
- 7 Microbiology 2021; 103932. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2021.103932>

- 8 Tenenhaus-Aziza F, Ellouze M: Software for predictive microbiology and risk
- 9 assessment: a description and comparison of tools presented at the ICPMF8
- 10 Software Fair. Food Microbiology 2015; 45: 290–299.
- 11 <https://doi.org/10.1016/j.fm.2014.06.026>

- 12 Teunis P, van den Brandhof W, Nauta M, Wagenaar J, van den Kerkhof H,
- 13 van Pelt W: A reconsideration of the *Campylobacter* dose–response relation.
- 14 Epidemiology and Infection 2005;133: 583–592.
- 15 <https://doi.org/10.1017/s0950268805003912>

- 16 Vose D: Risk Analysis: A Quantitative Guide 3rd Edition. Wiley 2008

5 DALY 及び QALY

(1) DALY

DALY は、時間を共通の単位とし、早死による生命損失年数と障害を抱えて生存した年数を加算し、疾病による負担を包括的に示し、個別に分析されていた複数の疾病や危険因子による健康被害（死亡と障害）を包括的に比較することが可能である。

DALYs は現在の健康状態と理想的な健康状態（健康なまま疾病も無く寿命を全うする）とのギャップを示し、1 DALY は健康な1年の損失と考えることができる。

食品媒介感染症は、総体的にみれば死亡率は高くないものの、患者の健康的な生活の質を低下させ、公衆衛生上重要な懸案事項と考えられている。WHO では世界の食品媒介感染症の実被害について、DALY を用いて推計している。

(WHO: Estimating the burden of foodborne diseases: A practical Handbook for countries.(2021))

DALY は、疾病や危険因子に起因する死亡と障害に対する負荷を比較できる形で総合的に勘案し、医療政策や研究・開発の優先順位を客観的に示すことができる指標として、WHO を中心に、食品安全のみならず、様々な疾病や危険因子の健康被害を定量化するための指標として国際的に用いられている。

(Lake et al. 2010、Mangen et al. 2010、Berjia、Poulsen and Nauta 2014、Scallan et al. 2015、Ssemenda et al. 2018、Monge et al. 2019) (食品安全委員会：ヒラメの *Kudoa septempunctata* に係る食品健康影響評価について 2015年11月)

＜参考＞

・DALY の算出方法

DALY は、ある健康リスク要因が短縮させる余命を集団で合計したものを示す「生命損失年数 (Years of Life Lost : YLL)」及びある健康リスク要因によって生じる障害の年数を集団で合計したものを示す「障害生存年数 (Years of Life Lived with a Disability : YLD) の合計で求められる。

$$DALY=YLL+YLD$$

YLL は、基本的には、死亡数に死亡年齢における平均余命を掛け合わせた数に一致する。YLL は死亡原因ごとに以下の定式で求められる。

$$YLL=N\times L$$

(N=死亡数、L=死亡年齢時の平均余命)

YLD は、特定の要因、特定の長さを評価するために、その疾病による障害の程度の重み付け (Disability Weight) 要素と平均的な疾病期間

(duration) 要素が乗じられる。YLD は以下の定式で求められる。

$$YLD=I \times DW \times L$$

(I=患者数、DW=障害の程度による重み付け、L=平均的な治療期間あるいは死亡に至るまでの期間)

(WHO: Estimating the burden of foodborne diseases: A practical Handbook for countries. 2021、FAO/WHO ガイダンス(2021)、食品安全委員会：ヒラメの *Kudoa septempunctata* に係る食品健康影響評価について 2015年11月)

DALYs の具体例として、日本において食中毒を引き起こす代表的な病原体について、2011年のデータに基づき、YLL、YLD 及び DALYs を推計した結果について、以下の表 10 に示した。

表 10. 2011 年の日本における食中毒を引き起こす病原体の YLL、YLD 及び DALYs の推計結果

病原体	YLL	YLD	DALYs
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	97	5,968	6,064
<i>Salmonella</i> sp.	166	2,979	3,145
Enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> (EHEC) ¹	252	211	463
<i>Listeria monocytogenes</i>	3,763.9	15.5	3,779.4
Norovirus	457.0	58.2	515.3

(平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金「食品の安全確保推進研究事業 食品安全行政における政策立案と政策評価手法等に関する研究」から引用、作成。)

また、WHO は、31 の食品媒介感染症について、推定患者数と共に、2010

1 原著に基づき、腸管出血性大腸菌 (EHEC) と記載している。

EHEC は、その発症機序からみると、病原大腸菌 (下痢原性大腸菌) の中でも、ベロ毒素産生性大腸菌 (verocytotoxin-producing *Escherichia coli*, VTEC) あるいは志賀毒素産生性大腸菌 (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, STEC) のカテゴリーに分類される。(第 16 回日本細菌学会技術講習会テキスト：腸管出血性大腸菌 (EHEC) の分離・同定法。日本細菌学雑誌 1997; 52(4):747-799)

1 年時点の世界における DALYs の推計結果を公表している (2015 年)。上述し
 2 た日本の DALYs のデータで例示したハザードに絞り、参考までに YLLs、
 3 YLDs 及び DALYs の推計結果の中央値 (95%信頼区間) を以下の表 11 に示
 4 す。

5 (WHO Foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-
 6 2015: WHO estimates of the global burden of foodborne diseases.2015)

7
 8
 9 表 11. 2010 年の世界における食中毒を引き起こす病原体の YLLs、YLDs
 10 及び DALYs の推計結果の中央値 (95%信頼区間) (WHO 2015)

病原体	YLLs	YLDs	DALYs
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	1,689,291	442,075	2,141,926
Non-typhoidal <i>Salmonella enterica</i>	3,976,386	78,306	4,067,929
Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> (STEC)	9,454	3,486	12,953
<i>Listeria monocytogenes</i>	116,109	2,255	118,340
Norovirus	2,403,107	91,357	2,496,078

11

12 ※推計結果は、中央値を示している。

13 (WHO Foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015: WHO
 14 estimates of the global burden of foodborne diseases.2015 から引用、作成。)

15

16 (2) QALY

17 QALYはDALYと比較し、主に使用する重みづけの性質が異なる。DALY
 18 では集団を対象とする社会的価値として「障害の重みづけ」が行われるの
 19 に対し、QALYの概念では、専門家による「障害の重み」ではなく、調査や嗜好
 20 データに基づく「質の重み」を用いて、特定の健康障害の下で知覚される
 21 相対的な生活の質を評価する。このようなアプローチにより、部分集団、社

1 会経済的條件、社会的基盤の違いによる差別化が可能となる (Haas, Rose
2 and Gerba, 2014)。

3 QALYは生存年数の延長と健康関連のquality of life (health-related
4 quality of life: HRQOL) の両方の要素を加味した指標である。QALYで用い
5 られるHRQOL値²⁾は「0=死亡」「1=完全な健康」と定義したもので、健
6 康状態に問題がある場合には一般に0~1の間の値として表現される。この
7 HRQOL値とその状態にいる期間をかけ合わせてQALYが得られる。例え
8 ば、完全な健康の状態で1年間生存すると1 QALYとなり、0.8という状態で1
9 年間生存すると0.8 QALY、2年間生存すると、 $0.8 \times 2 = 1.6$ QALYとなる。
10 同じ3年間生存する場合でも、完全に健康な状態 (1.0) の人が3年間生存す
11 る場合のQALYは3.0に対し、健康状態が0.5の人が3年間生存する場合の
12 QALYは1.5と算出される。

13 このような指標を用いることによって様々な疾病の治療や予防などで共通
14 の指標を用いることが可能となる。

15 (FAO/WHO ガイダンス (2021)、Glover D, Henderson J: Department of
16 Health: Quantifying health impacts of government policies 2010、国立国会
17 図書館 調査及び立法考査局:「我が国における医療技術評価」調査と情報
18 2019. No. 1050、福田敬:費用効果分析:診療へのインパクト。日内会誌 2016;
19 105: 2330-2335)

20
21 英国食品基準庁 (FSA) は、ロンドン大学衛生熱帯医学大学院 (London
22 School of Hygiene and Tropical Medicine) との共同研究において、食品媒
23 介感染症に係る疾病負荷の推定のためのアプローチ及び手法の更新を行い、
24 2020年に報告書を公表している。食品媒介感染症による疾病負荷を検討する
25 に当たり介入措置の比較にもQALYの値を用いることができることから、
26 FSAは、2018年の英国のデータに基づき、*Listeria monocytogenes*、
27 *Giardia*、Norovirus、Hepatitis E、*Campylobacter*、*Salmonella*、

2 QALY の算出に用いることができる HRQOL の測定ツールとして、Euro Qol 5
Dimension (EQ-5D)日本語版といったものも開発されている。

<https://c2h.niph.go.jp/tools/pbm/eq-5d-5l/>

(参照. 池田俊也 他:日本語版 EQ-5D-5Lにおけるスコアリング法の開発。保健医
療科学 2015; 64(1):47-55)

[https://a.msip.securewg.jp/docview/viewer/docN1C86BDED1E03e19f00c15a30350d
a5ec62844f933a7f479bc5a8c0984453233d701044d06909](https://a.msip.securewg.jp/docview/viewer/docN1C86BDED1E03e19f00c15a30350da5ec62844f933a7f479bc5a8c0984453233d701044d06909)

1 Escherichia coli O157、*Shigella*、*Cryptosporidium*を病原体として選択し
2 てQALYの値を求めた。

3 2018年の英国において、上記のとおり選択した食品媒介感染症を引き起こ
4 す各病原体により、健康な集団と比較して年間どのくらい QALY が損失した
5 のかの総数値を表12に示した。ノロウイルスは256,182 QALYs、カンピロ
6 バクターは72,003 QALYsであった。Escherichia coli O157は、選択した病原
7 体の中で最も低い疾病負荷総数(25 QALYs)を示した。

8 なお、各病原体における一事例当たりの QALY の損失について推計した結
9 果、*Listeria monocytogenes*が4.034 QALY/事例で最も大きく、ノロウイル
10 スは0.673 QALY/事例、カンピロバクターは0.260 QALY/事例と推定された。

11 前述したように、QALYは疾病負荷の推定の指標として用いられ、公衆衛生
12 上の影響について、海外では金銭的な指標を用いて特徴付けるCOIを利用し、
13 多数の食品リスクを比較することが行われている。ただし、FSAの報告の要
14 約では、食中毒に関連する疾病費用の計算と推定に使用されるこのようなア
15 プローチと方法論は、国や食品安全に係るリスク管理機関によっても、概ね類似
16 しているようであるが、方法論やアプローチの違い、対象となる病原体やコス
17 トの種類などの範囲、国によって入手可能なデータにバラツキがあるため、得
18 られた推定結果の値は例示に過ぎず、各国間の数値を直接比較することは不可
19 能であるとしている。(FSA: The Burden of Foodborne Disease in the UK
20 2018(2020))

21
22 表12. 病原体によるQALYの負荷総数値 (Total QALY burden)

病原体	Total QALY burden
Norovirus	256,182
<i>Campylobacter</i>	72,003
<i>Giardia</i>	11,256
<i>Salmonella</i>	6,649
<i>Listeria monocytogenes</i>	596
<i>Clostridium perfringens</i>	337
<i>Cryptosporidium</i>	40
<i>Shigella</i>	33
<u>Escherichia coli</u> O157	25

23 (FSA: The Burden of Foodborne Disease in the UK 2018(2020)から引用、作成。)

1 <参考>微生物学的リスク評価の概念 CAC/GL-30 (1999)

2
3 CODEX:PRINCIPLES AND GUIDELINES FOR THE CONDUCT OF MICROBIOLOGICAL RISK
4 ASSESSMENT. CAC/GL-30 (1999)

5 原則

- 6 1. 微生物学的リスク評価は、健全な科学的基盤に基づく。
7 2. リスク評価とリスク管理は機能的に分離する。
8 3. 微生物学的リスク評価は、ハザード関連情報整理、ハザードによる健康被害
9 解析、ばく露評価及びリスク特性解析を含む体系的アプローチに従って行
10 う。
11 4. 微生物学的リスク評価は、アウトプットであるリスク推定の形式を含め、実
12 行の目的を明確に述べる。
13 5. 微生物学的リスク評価は透明性を保つ。
14 6. コスト、リソース又は時間等、リスク評価に影響を及ぼす制約を明確化し、
15 考え得る結果を明記する。
16 7. リスク評価には、不確かさ、及びリスク評価プロセスのどの部分で不確かさ
17 が生じたかに関する記述を含める。
18 8. データは、リスク推定における不確かさを判断できるものであるべきである。
19 データ及びデータ収集システムには、可能な限り、リスク推定における不確
20 確かさが最小化されるように、十分な品質及び精度をもたせる。
21 9. 微生物学的リスク評価は、食品中の微生物の増殖、生存及び死滅の動態、摂
22 取後の人体と物質の相互関係（後遺症を含む）の複雑性と同様にさらなる伝
23 播の可能性を明確に考慮すべきである。
24 10. 可能な限り、リスク推定は、時間の経過に伴い、独立の人疾病データとの比
25 較により再評価する。
26 11. 微生物学的リスク評価は、関係する新情報が入手できるようになった場合、
27 再評価が必要になることがある。
28