

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

付 属 文 書(案)

17 < 検討の経緯 >

- 18 平成17年11月15日 微生物(第9回)・ウイルス(第6回)合同専門調査会
19 ・評価指針案本体を完成させた後、詳細について記載した附属書を
20 追って充実させていくことで合意。(数学モデル等は専門家を参
21 考人として参加依頼)
- 22 平成18年 6月 1日 第145回食品安全委員会
23 ・評価指針案本体のみの報告、了承。
- 24 平成18年 6月26日 微生物・ウイルス合同専門調査会第8回起草会合
25 ・附属文書案作成に係る役割分担を合意。
- 26 平成18年 9月11日 微生物(第18回)・ウイルス(第11回)合同専門調査会
27 ・起草会合で合意した役割分担を了承。
- 28 平成19年 2月20日 微生物(第20回)・ウイルス(第13回)合同専門調査会
29 ・附属文書案の審議。
- 30 平成19年 7月24日 微生物(第23回)・ウイルス(第15回)合同専門調査会
31 ・附属文書案の了承。

34 < 附属文書の執筆者等 >

- 35 附属 1 : 適切な衛生保護水準等用語の説明 春日文字子専門委員
36 附属 2 : 予測微生物学 藤川 浩専門委員
37 附属 3 : 用量反応モデル 岩堀淳一郎教授(高知大学医学部)
38 附属 4 : 感度分析 長谷川専主任研究員(株三菱総合研究所)
39 附属 5 : 微生物学的リスク評価事例 鈴木穂高主任研究員(国立医薬品食品衛生研究所)
- 40 付帯事項: 厚生労働科学研究費補助金の報告書等の既存公開文書を利用。

43 < 附属文書の位置付け >

44 当該文書は、評価指針に従ってリスク評価を実施する上で参考となる詳細な用語の説
45 明及び数学的なモデル等についてとりまとめたものである。

46 微生物学的リスク評価を進めるに当たり、附属 2 ~ 附属 4 に記載された手法がどの段
47 階で活用されるのかについては、別図に記載のとおりである。

48 また、附属 2 ~ 附属 4 は微生物学的リスク評価を行う場合に用いられる手法の一例を
49 紹介したものであり、この中で取り上げたものがすべてではない。実際のリスク評価へ
50 の適用に当たっては、本文書を参考にしながら、個別の事例に応じて、適切なモデルを
51 選択する必要がある。

53 別図

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

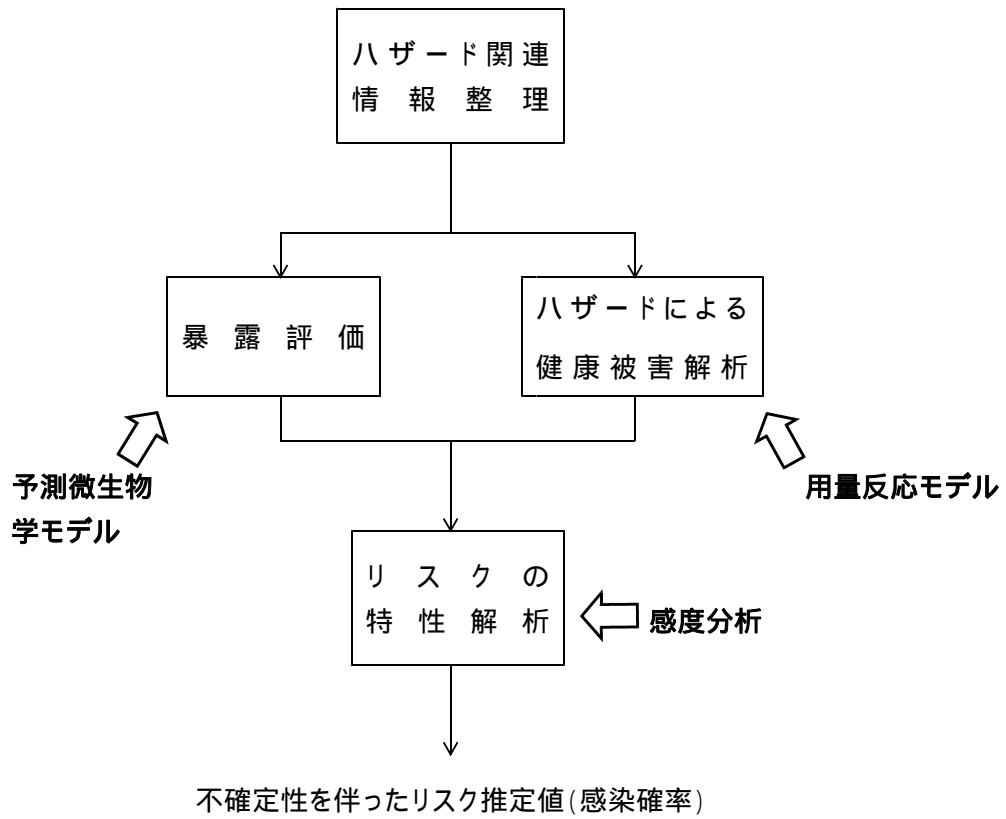
71

72

73

74

75



不確定性を伴ったリスク推定値(感染確率)

1 【付属 1】

2
3 用語の説明

4
5
6 1 適切な衛生健康保護水準 (Appropriate Level of Protection : ALOP)

7
8 世界貿易機関 (WTO) による衛生植物検疫措置の適用に関する協定 (SPS 協定) の中で、
9 ALOP は、「加盟国の領域内における人、動物又は植物の生命又は健康を保護するために
10 衛生植物検疫措置を制定する当該加盟国が適切と認める保護の水準」*1として定義され
11 ている (SPS 協定の邦訳では「衛生植物検疫上の適切な保護の水準」とされているが、
12 本指針の中では「適切な衛生健康保護水準」と短縮して用いる)。ALOP は、疫学データ
13 やリスク評価の結果として推定される単位人口当たりの年間発症数など、客観的に理解
14 できる数値として表現されるものと理解される。加盟各国はそれぞれ ALOP を設定するこ
15 とができ、その値は輸入食品に対しても適用されることから、輸入国は輸出国からの照
16 会に対し、自国の ALOP 設定根拠を十分に説明しなければならない。

17
18 *1 The level of protection deemed appropriate by the Member establishing a sanitary or
19 phytosanitary measure to protect human, animal or plant life or health within its territory.

20
21
22 2 摂食時安全目標値 (Food Safety Objective : FSO)

23
24 ALOP はリスク同様公衆衛生上の影響度であり、健康被害の重篤さを考慮した上で被害
25 の起こる頻度を単位として表されるものである。一方、微生物学的規格基準や HACCP に
26 おける許容限界は食品中の微生物の汚染率と濃度で表すことが基本である。この二つの
27 単位の異なる概念を対応させるために考案されたのが FSO である。食品由来の健康被害
28 は当然口に入れる時点の食品の状況に影響されるため、消費時点の食品の汚染状況を考
29 えるとの観点から発想されたものである。

30 コーデックス委員会では、FSO の定義を「消費時点での食品中のハザードの汚染頻度
31 と濃度であって、その食品を摂食した結果としての健康被害が ALOP を超えない最大値
32 (仮訳)」*2としている。

33 FSO は消費時点での食品の汚染状況の目標値を規定するものであるが、その状況に至
34 るまでにはフードチェーンに沿って様々な微生物学的事象が関与している。そこで、消
35 費以前のそれぞれの段階における汚染状況の目標値とその目標を達成するための具体的
36 な指標として、別途 PO*3又は PC*4を設定することができる。なお、PO が消費者の健康
37 にどう影響するかについては、リスク評価モデルを利用し、FSO や ALOP と関連付けなが
38 ら設定することも可能である。

1 *2 The maximum frequency and/or concentration of a hazard in a food at the time of
2 consumption that provides or contributes to the appropriate level of protection (ALOP).

3
4 *3 達成目標値 (Performance Objective : PO)

5 生産段階や製造直後など、フードチェーンの消費以前の段階でのハザード汚染の状
6 態に関する目標値を PO という。コーデックス委員会では、PO の定義を「FSO 及び適用
7 可能な場合には ALOP を満たすように、フードチェーンのそれぞれの段階で許容される
8 最大の汚染頻度又は濃度」(仮訳) (The maximum frequency and/or concentration of a
9 hazard in a food at a specified step in the food chain before the time of consumption that
10 provides or contributes to an FSO or ALOP, as applicable.)としている。

11
12 *4 達成基準 (Performance Criterion : PC)

13 具体的にある段階での PO を達成するために、PC が設定される。例えば、ある食品
14 の加熱段階で細菌数を 10^6 個減らすこと、などが PC である。コーデックス委員会によ
15 る PC の定義は、「PO あるいは FSO を満たすように、管理対策によって達成されるべ
16 き食品中のハザードの汚染頻度又は濃度に与える影響」(仮訳) (The effect in
17 frequency and/or concentration of a hazard in a food that must be achieved by the application
18 of one or more control measures to provide or contribute to a PO or an FSO.)である。

19 この場合の管理対策は一つとは限らない。例えばある細菌数を 10^6 個減らすために
20 は、製造工場の設備により、複数の温度・時間の組み合わせが適用可能であるからで
21 ある。

22
23
24 参考文献

- 25 1 熊谷 進、山本茂貴共編、食の安全とリスクアセスメント、中央法規出版、2004
26 2 AGREEMENT ON THE APPLICATION OF SANITARY AND PHYTOSANITARY MEASURES (WTO)
27 3 CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION PROCEDURAL MANUAL 16th. ed.(CODEX)

1 【付属2】

2

3 予測微生物学

4

5 食品中での微生物の増殖、死滅などの挙動を数学モデルを用いて予測しようとする研究

6 が1980年代後半から欧米を中心に活発に行われてきた。この研究分野は予測食品微生物学

7 と呼ばれている。その目的は食品の製造から流通、消費に至る全過程で有害（病原および

8 腐敗）微生物の挙動を定量的に解析・予測することによって、食品の微生物学的安全性を

9 確保することである。以下に、予測微生物学に用いられるモデル及びそれらの応用例につ

10 いて述べる。

11

12 1 予測微生物学に用いられるモデル

13

14 増殖および死滅による微生物数の変動に対して純粋に理論的な数学モデルを作り上げ

15 ることは不可能であるため、予測微生物学ではいかに実際の微生物の挙動をモデルによ

16 ってフィットするかが鍵となる。

17

18 (1) WhitingとBuchananによる分類

19

20 WhitingとBuchananは、予測微生物学においてよく使用されている増殖及び死滅モ

21 デルを、その内容から3つのグループに分類した。すなわち、第1段階として菌数の

22 時間的变化を表す基本モデル、第2段階として各種の環境条件によって基本モデルの

23 各パラメータ値がどのように変化するかを表す環境要因モデル、第3段階として第

24 1、第2段階モデルを統合した最終モデル、すなわちエキスパートモデルがある。

25

26 a. 増殖モデル

27

28 ()基本モデル

29 ある一定温度下の食品あるいは培地中で微生物が増殖すると、菌数は時間と共

30 に増加して、片対数グラフ上でS字型曲線を描くことが一般に知られている。こ

31 のS字型曲線を表すモデルとして改変したゴンペルツモデルおよびバラニーモデ

32 ルが現在よく知られている。また、藤川らは最近ロジスティックモデルを基に新

33 ロジスティックモデルを提唱した。定常温度下では3モデルは良く一致し(図1)、

34 変動温度でもバラニーモデルと新ロジスティックモデルは良く一致した(図2)。

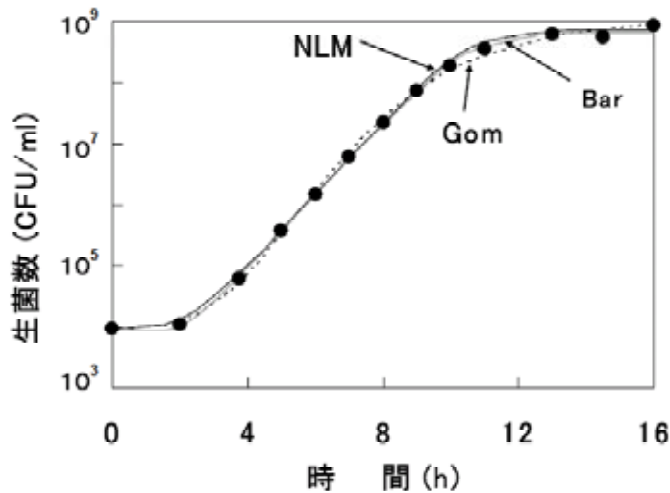


図1．増殖モデルの比較：液体培地中での大腸菌増殖（27.6℃）
 NLM、Gom、Barはそれぞれ新ロジスティックモデル、ゴンペルツモデル、バラニーモデルを示す。黒丸は実測値を表す。

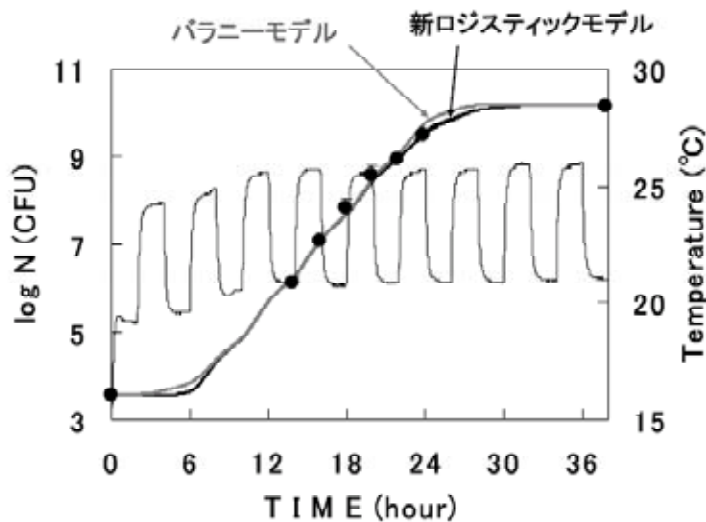


図2．変動温度下での大腸菌増殖予測（栄養寒天平板上）
 黒丸は実測値、鋸歯状線は温度変化を表す。

()環境要因モデル

環境要因としては、温度、pH、水分活性、塩類濃度、ガス分圧などが挙げられる。これらの要因が基本モデルにおける増殖速度定数(対数増殖期の傾き)、タイムラグ、最大菌濃度などに及ぼす影響を数量化、モデル化している。

環境要因の中でも最も重要な要因である温度と増殖速度定数に関しては、アレニウスモデルおよび平方根モデルの2つが一般に使われている（図3）。平方根モデルは拡張してpH、水分活性などの要因も導入することができる。多種類の環境要因の影響を表わす手法として、応答曲面法も使われている（図4）。

68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99

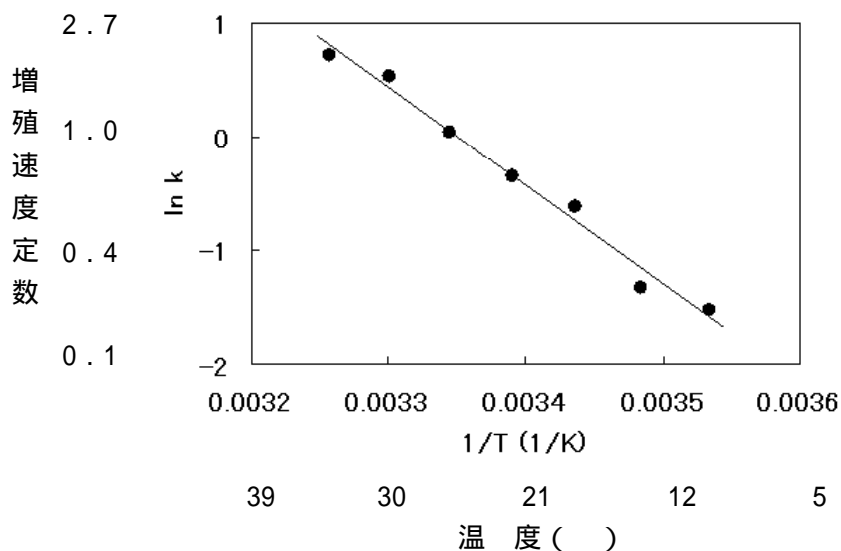


図3 . アレニウスモデル

大腸菌の栄養寒天表面上の増殖速度定数 k の自然対数値を、絶対温度(摂氏温度+273)の逆数でプロットしたもの。黒丸は実測値を、直線は回帰直線を表す。

図の左側には対応する増殖速度定数、下側には対応する摂氏温度を配置

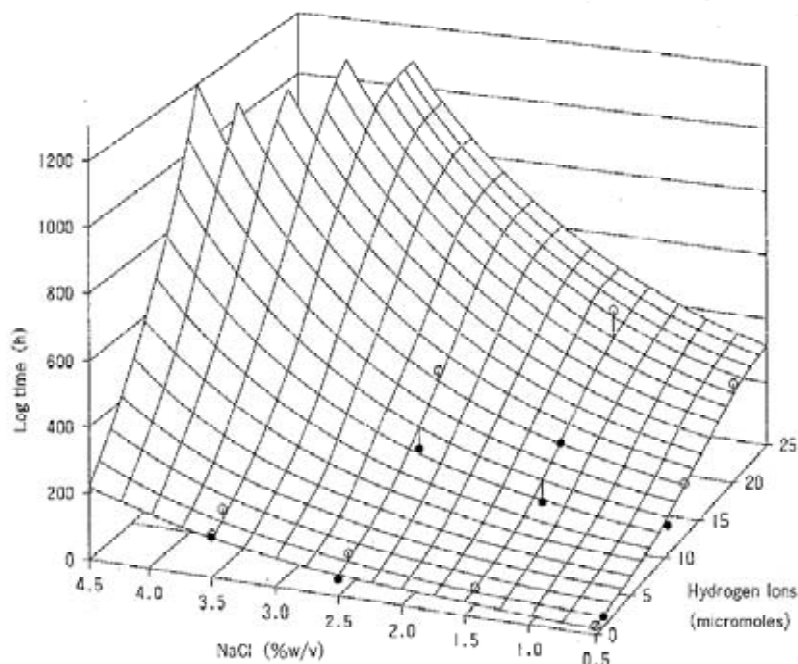


図4 . 応答曲面モデルの適用例

*Aeromonas hydrophila*増殖のラグタイムに及ぼす食塩、水素イオン濃度の影響を解析したもの。実測値の中で、予測値以上のものは白丸、予測値以下のものは黒丸で示す。

b. 死滅モデル

()基本モデル

ある温度での微生物の生残率(対数)は時間とともに一般に直線的減少を示す。しかし、実際の食品中での熱死滅はこれから逸脱することもみられるため(図5)、新たに数多くのモデルが提唱されている。

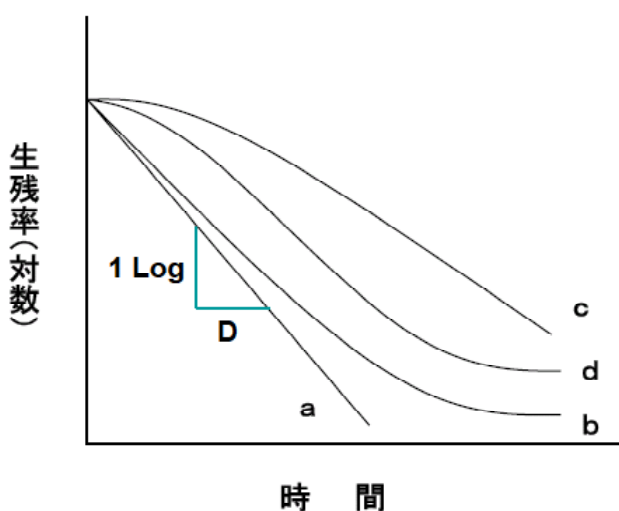


図5. 各種の熱死滅曲線.

- a. 直線的(対数)死滅曲線、
- b. テールのある曲線、
- c. 肩のある曲線、
- d. 肩とテールのある曲線.

加熱による微生物の直線的死滅には次の2種のモデル、すなわち殺菌工学モデルと化学反応モデルが以前から用いられている。前者では熱死滅を対数を用いて捉え、ある温度で生残数が1/10になる時間をD値(分)とよぶ。本モデルは直観的に理解しやすく、一般によく用いられている。化学反応モデルは微生物の直線的死滅を1次化学反応と考えている。本モデルではシナリオに沿ったモデルを作ることができる。さらに、予測微生物学モデルとして改変ゴンベルツ式など前述した増殖モデルがしばしば使われている。最近ではWeibull分布関数も用いられている。

一方、食品を常温で保管中、食品の環境要因(pH、食塩、有機酸など)によって汚染微生物が徐々に死滅する場合に対しても、改変ゴンベルツモデルなどが適用されている。

()環境要因モデル

熱死滅に関して最も重要な環境要因は当然、温度である。殺菌工学モデルでは、D値が1/10(または10倍)となるような温度変化量をZ値()とよぶ(図6)。対象微生物についてそのZ値と対象温度でのD値が求められれば、ある温度におけるD値が求められる。化学反応モデルでは、死滅の速度定数の温度依存性はアレニウスモデルが一般に使われている。また、複数の環境要因の影響は、多項式を使って解析されるか、平方根モデルを用いることが多い。

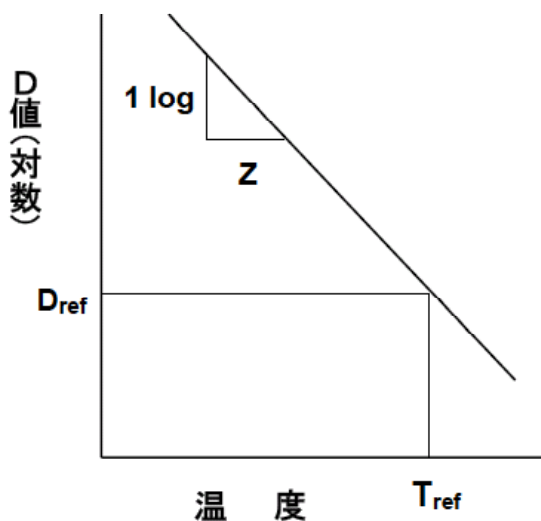


図 6 . Z 値と D 値の関係 .

T_{ref} : 基準温度、
 D_{ref} : T_{ref} での D 値

c . エキスパ - トモデル

このモデルは今まで述べてきた基礎モデルと環境要因モデルの上に位置する、最終的で総合的なモデルである。ここでは食品に関する各種の初期条件を入力することによってコンピュータに計算させ、その結果を瞬時にグラフ化し、また各種パラメータ値を得ることができる。このようなシステムのうち現在入手できるものとして、アメリカ農務省の病原菌モデルプログラムがあり、インターネットを通じて無償で分与を受けることができる (<http://ars.usda.gov/service/docs.htm?docid=6786>)。

また、国際的なデータベースとして現在 Combase (<http://wyndmoor.arserrc.gov/combase/>) がある。

(2) 決定論モデルと確率論モデル

上述の分類以外に、予測微生物モデルを決定論モデルと確率論モデルに分けることもできる。前者はこれまで述べてきたような微生物数の時間的変動を数式で表すものである。後者としてはある事象（増殖・死滅）が起きるか否かがある確率に従って起こるとするモデルである。また、決定論モデル中の係数値がある確率に従った分布をとるという確率論モデルもある。

変動性：数学モデルのパラメータ値のバラつき
 不確定性：パラメータに関する情報・知識不足

予測モデルを用いる場合、モデル内の変数、係数は 1 つの値で代表することは難しく、ある範囲内で変動する、すなわち変動性に注意が必要である。また、それら

171 の変数、係数は様々な要因のため、まだ不確定な部分を持つことに留意する必要が
172 ある。

決定論モデル：微生物数の時間的变化（微分方程式）
確率論モデル：起こる あるいは 起こらない（確率分布）

173 174 175 2 予測微生物学の応用

176 177 (1) HACCPシステム

178 予測微生物学モデルは食品衛生管理システムであるHACCPシステムに活用でき
179 ると考えられる。具体的には、重要管理点CCP(Critical Control Point)の決定及
180 びその許容限界値CL(Critical Limit)の設定、製造条件が許容限界値CLを逸脱した
181 製品の取扱い、HACCPシステムの評価などが考えられる。

182 183 (2) 微生物学的リスク評価

184 微生物学的リスク評価の一連の過程で、食品中の特定された病原微生物の菌数が製
185 造から喫食に至る各過程においてどのように変動するかを求めるために、予測モデル
186 が適用できる(図7)。すなわち、喫食者に摂取される病原菌数を推定する暴露評価に
187 使われる。具体的な使用例については、FAO/WHO([www.who.int/foodsafety/
188 publications/micro/en/index.html](http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/en/index.html))、アメリカFDA([www.foodsafety.gov/dms/
189 fs-toc.html#risk](http://www.foodsafety.gov/dms/fs-toc.html#risk))などの機関からインターネットで情報入手できる。アメリカF
190 DAの生ガキ中の腸炎ピブリオに関するリスク評価では増殖モデルとしてBuchananら
191 の簡易三相対数線形モデルが使われている。

192 193 (3) 微生物増殖予測システム

194 食品の製造・流過程における微生物増殖を監視する増殖予測システムにも応用で
195 きる。すなわち、連続温度測定器と組み合わせて食品の温度履歴から微生物増殖をリ
196 アルタイムで予測するアラートシステムの開発が期待できる。

197 198 199 参考文献

- 200
201
202 1 熊谷 進、山本茂貴共編、食の安全とリスクアセスメント、中央法規出版、2004
203 2 H. Fujikawa, A. Kai, and S. Morozumi. 2004. A New Logistic Model for *Escherichia coli*
204 Growth at Constant and Dynamic Temperatures. Food Microbiology. 21:501-509.
205 3 H. Fujikawa and S. Morozumi. 2005. Modeling Surface Growth of *Escherichia coli* on Agar

206 Plates. *Applied and Environmental Microbiology*. 71:7920-7926, 73:2404.
207 4 H. Fujikawa and Y. Kokubo. 2001. Practical Application of Predictive Microbiology
208 Software Programs to HACCP Plans. *Journal of the Food Hygienics Society of Japan*.
209 42:252-256.
210

1 【付属3】

3 用量反応モデル Dose-response model

6 微生物に関する数学的な用量反応モデルは、特定の病原体が特定の集団に引き起こす影
7 響（感染、発症、後遺症、死亡等）の確率を、病原体の曝露量（用量 = 摂取量）の関数と
8 して表わすものである。数学的なモデルが必要とされるのは、次のような事情が存在する
9 ことによる。

- 10 (1) 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
11 できないような低用量における影響を、大きな用量での観測から推測しなければなら
12 ないこと。（外挿可能な理論的モデルの必要性）
- 13 (2) 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いこと。（想定さ
14 れる分布により異なるモデルが存在する。病原体、食品の性質を反映した分布を考慮
15 したモデルの必要性。）
- 16 (3) 実験の可能な被験者集団の大きさの制限により、効果を偶然の変動と区別するため
17 にはモデルが必要であること。（確率論的モデルの必要性）

18
19 数学的なモデルによって変動（分布）と不確実性を取り入れた用量反応評価が可能とな
20 り、微生物によるリスクについて有用な情報が得られると考えられている。

21 以下に、確率論的な扱いの必要性及び用量反応モデル等について概説する。

25 1 確率論的な扱いの必要性

26
27 人体に及ぼす健康影響については、化学物質と病原体とでは大きな相違がある。それ
28 は病原体の粒子性が表われることによるものである。すなわち、化学物質では莫大な数
29 の分子を扱うため統計的なばらつきは問題にならないが、体内で数を増やす（増殖する）
30 病原体の場合、一個の病原体でも人体に影響を及ぼすことがあるということを考慮しな
31 ければならない。少数の病原体による影響を考える場合、統計的なばらつきが平均値に
32 比べて無視できなくなり、確率論的な扱いが必要となる。なお、病原体の場合には、摂
33 取した個数を知ることができず、その平均値について推定することだけができる。

34 用量反応モデルは平均用量と影響の確率との間の数学的関係であり、平均用量が与え
35 られている場合に病原体個数の分布がどのようになっているかに応じて異なったモデル
36 が存在する(Haas *et al.*, 1999)。

39 2 感染症の過程

40

41 (1) 感染症の過程

42 食品（飲料水を含む）に起因する微生物リスク評価における用量反応モデルは、病
43 気の過程の主な段階（感染、発症、続発症・合併症・後遺症、回復、死亡）について
44 考えることができる。それらの段階は病原体、人(宿主)、食品の間の相互作用によっ
45 て生じる。たとえば、食品とともに摂取された病原体により人が感染するためには、
46 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
47 る確率は病原体により、人により、食品により、またそれらの状態により変動する。
48 特定の病原体、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
49 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
50 られる。

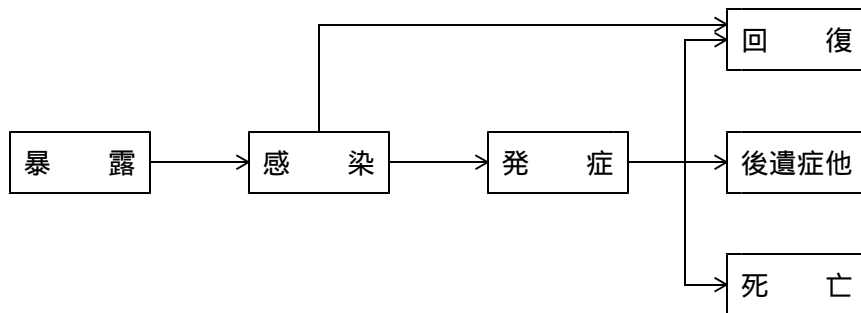


図1 食品媒介性の感染症の過程における主要な段階

51 (2) 後遺症と死亡率

52 発病後の後遺症、死亡の確率は病原体の性質による。しかし、用量反応モデルが必要
53 になる場合には、後遺症や死亡は人口のうちの特定の集団だけに影響するまれな現
54 象であり、個人ごとの違いが重要となる。個人ごとの違いは年齢や免疫状態のような
55 因子として認識されるが、遺伝的な因子が重要な決定因子としてますます重要とみな
56 されるようになっている。リスクのグループ分けによる記述があるときには階層化が
57 ほとんど常に必要である。

58

59

60 3 用量反応モデル

61

62 (1) 閾値の有無

63 ある用量以下では問題の現象（感染、発症、...）が起こらないとき、その用量を
64 閾値という。病原体が人体内で増殖可能である場合は、単一の病原体でも感染を起こ
65 す可能性があるため閾値は存在しない。

66

67

68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106

(2) 独立作用と協同作用

摂取された一個の病原体が影響を引き起こす平均確率が摂取菌数に依存するかどうかについてはいくつかの研究がある。依存しなければ独立作用、菌数とともに増加すれば協同作用である。一般には独立作用の仮説に合った結果が得られている。ただし、ある種の病原体では病原体間の情報伝達による菌密度に依存した菌の病原性獲得の現象があるのではないかと疑われている。

(3) 感染 発病モデル

現在、感染 発病モデルはほとんど注目されておらず、データは極めて少ない。一定の感受性を持った集団の中では発病率は用量によらないというモデルが妥当と思われている。感染後発病率が用量によらないという用量 発病モデルは、ヒット理論モデルになる。

(4) ヒット理論モデル

人が1個の病原体を摂取したとする。病原体が人体の防御障壁を越えて生き残って、人体内で増殖する確率はゼロでない。これがシングル・ヒット理論である。

人が病原体を摂取し感染する確率を p とする。病原体が生き残らない(感染しない)確率は $1 - p$ である。ここで、 p の病原体ごとの違いを無視し、病原体に独立作用を仮定すれば、 n 個の病原体を摂取したとき感染しない確率は $(1 - p)^n$ であるから、そのとき感染する確率は

$$P_{inf}(n; p) = 1 - (1 - p)^n$$

で与えられる。これをもとにヒット理論に基づく多様な用量反応モデルが作られる。そのうちで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。

ア 指数モデル

指数モデルでは病原体の分布はランダムでポアソン分布に従うとする。そのとき D を平均用量(個数)とし、 p を人ごとに異なる定数 r とすると、ある集団について個数 D の病原体を摂取したとき感染する確率は

$$P_{inf}(D; r) = 1 - e^{-rD}$$

となる。

イ ベータ・ポアソンモデル

感染を起こす確率が一定でない場合には、平均用量 D に対する感染確率の算出として、通常、ベータ・ポアソンモデルの近似形

$$P_{inf}(D; \lambda, \mu) = 1 - (1 + D/\mu)^{-\lambda}$$

が使われる。

107 4 データの外挿

108

109 (1) 低用量外挿

110 用量 反応についての情報は通常観測可能な効果の確率が比較的高い領域でだけ得
111 られる。この制限は、人や動物による実験では経済的、倫理的、実務上の理由による
112 実験の規模の限界による。食中毒発生のような観測データでは、低用量の影響は直接
113 観測できるが、小さな影響のためノイズと区別がつかない。

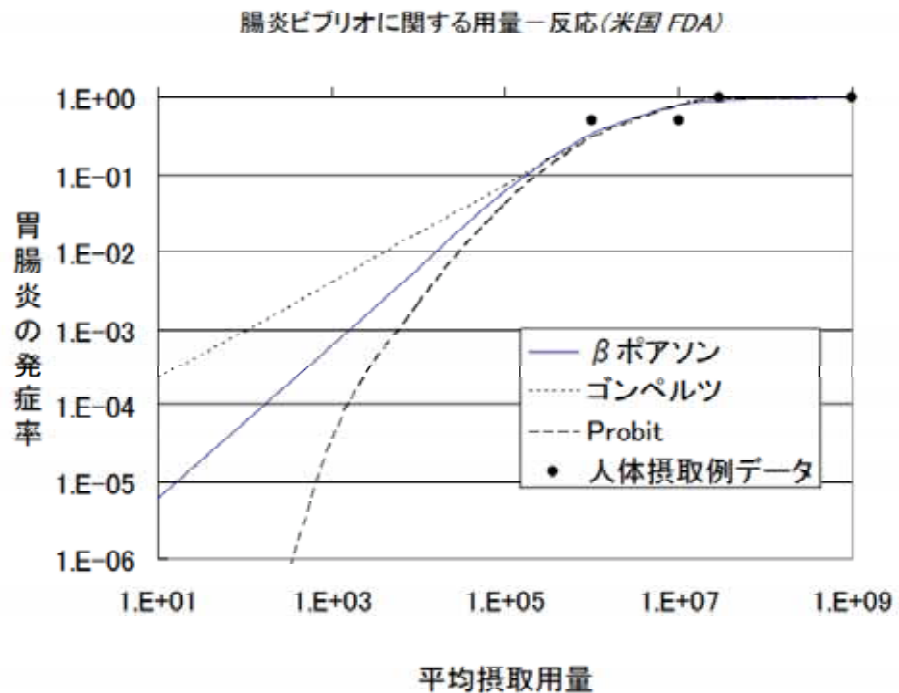
114 リスク評価モデルではしばしば低用量のシナリオを含むので観測データの範囲外に
115 外挿する必要が生じる。そのような外挿には数学的なモデルは欠かせないツールであ
116 り、多くの関数形が適用されている。外挿のためのモデルの選択はまず生物学的な考
117 慮によるべきで、得られるデータやその質は副次的であるべきである。閾値がなく独
118 立作用の仮説の場合は、次の例のように線形の低用量外挿を与える。

119 指数モデル $P = rD$

120 ベータ・ポアソンモデル $P = (1 - e^{-rD})^b$

121 ただし、 P は感染確率、 D は平均用量、 r 、 b はモデル・パラメーターである。

122



123 図2 モデルによる違いの例

124

125 (2) 病原体 人 食品の3要素の関係における外挿

126 実験データは通常、注意深く制御された条件下で得られ、病原体、人、食品の特定
127 の組み合わせで得られる。実際の曝露状況では、これらの因子については制御された
128 状況よりも多様性(変動性)があるため、用量反応モデルは一般化される必要がある。
129 そのような変動性を評価するためには、人集団、病原体株、食品の多様性をとらえる

130 複合的なデータが必要である。そのような変動を考慮に入れられなければ、実際のリ
131 スクの不確実性を過小評価してしまう。

132 複合的なデータから用量反応モデルを作るときには関係あるデータをすべて考慮し
133 なければならない。現在のところ、どのデータ源がベストであるのか判断する方法は
134 なく、リスク評価者が選択しなければならない。その選択は可能な限り客観的科学的
135 な議論に基づくべきであるが、主観的な議論が入ることも避けられない。リスク管理
136 者と議論し、リスク管理に対する意義と影響を考慮しなくてはならない。

137 特定の集団だけにリスクがある場合はその集団を分離して、意味のある結果が得ら
138 れるようにすべきである。そのような層別の用量反応モデルを実際に用いるときには、
139 リスクのある集団の割合を知る必要がある。

140 層別分析は外れ値を扱う場合にも有用である。その外れ値は反応の異なる集団（た
141 とえば免疫の違い）があることを意味しているのかもしれない。何らかの理由でデー
142 タを除外する場合は、そのことをはっきり伝えて、評価の透明性が保たれるようにし
143 なければならない。

144 145 146 5 モデルの選択

147 用量反応モデルの選択に当たっては、適合性に関する統計的な基準を満たさねばなら
148 ない。しかし、一組のデータに多くのモデルが当てはまることは通例で、統計的な適合
149 度だけではモデルの選択ができない。モデルの選択には慎重さ *conservativeness* と柔軟
150 性 *flexibility* も考慮すべきである。

151 用量反応モデルは生物学的な根拠に基づいて設定した上で、それが統計的な基準を満
152 たすのか確認すべきである。

153 異なる仮定から同一のモデル式が得られることもあり、異なるモデル式が実際上同一
154 の用量反応を与えることもある。このことは異なったモデルや仮定間の選択がデータだ
155 けではできないことがあることを意味している。

156
157
158
159 この文書は Hazard Characterization for Pathogens in Food and Water, FAO/WHO, 2003 及び
160 Haas *et al.*(1999)を参考にして作成した。技術的な詳細については Haas *et al.*(1999)及び
161 その訳本(金子、2001)が、確率論的リスク分析全般及び分布関数については Vose(2000)
162 及びその訳本(長谷川、堤、2003)が参考になる。

164 参考文献

- 165 1 Haas, C.N., Rose, J. B., & Gerba, C. P., Quantitative Microbial Risk Assessment,
166 John Wiley & Sons, 1999
- 167 2 金子光美監訳, 水の微生物リスクとその評価, 技報堂出版, 2001
- 168 3 Hazard Characterization for Pathogens in Food and Water, FAO/WHO, 2003
- 169 4 Vose, D., Risk Analysis: A Quantitative Guide, John Wiley & Sons, 2nd ed., 2000
- 170 5 長谷川専, 堤盛人訳, 入門リスク分析 基礎から実践, 劉草書房, 2003

171

1 【付属 4】

3 感度分析

5 食品安全リスク評価など、さまざまな評価においては数多くの情報が与えられる。もち
6 ろん、定量的な評価を行うためには、定量的な情報が与えられなければならない。例えば、
7 FDA が実施した生食カキの腸炎ビブリオによる健康影響に関する定量リスク評価¹において
8 は、食中毒の発症確率を推定するために、カキが漁獲された海域の海水温や、カキが水揚
9 げされて冷蔵されるまでの時間（冷蔵開始までの時間）や冷蔵が開始されても腸炎ビブリ
10 オの増殖がストップする温度に冷却されるまでの時間（冷却時間）、それぞれの時間に腸炎
11 ビブリオが増殖する増殖率、冷蔵によって腸炎ビブリオが死滅し減少する時間（冷蔵時間）
12 とその減少率、人々が喫食するカキの個数など、多数の情報が定量的に与えられる。

13 決定論的な評価においては、それぞれの定量的な情報として、最も妥当と考えられる一
14 つの値（ベースケース）を与えて、発症確率の値を求める。しかし、一見して分かるとお
15 り、海水温や、カキが冷蔵されるまでの時間、冷蔵時間、カキの喫食量などの値は、時と
16 場合によって異なってくる（不確実性）。また、病原性腸炎ビブリオの増殖率、減少率など
17 の値は、同じ条件の下でも変動する（変動性）。このような不確実性や変動性によって、実
18 際には、ベースケースとして与えた値と異なる値をとる場合が多い。そして、発症確率は
19 ベースケースから推定された値から大きく乖離する可能性もある。そうすると、リスクが
20 過大評価あるいは過小評価された結果、リスク管理措置として、リスクの大きさに見合わ
21 ない過大あるいは過小な施策を講じてしまうおそれがある。

22 「感度分析」は、情報（海水温など）の不確実性や変動性が、アウトプット（発症確率）
23 の値にどのような影響をもたらすかを把握する手法であり、アウトプットの頑健性等をよ
24 り適切に認識し、適切な評価を導くことを目的として実施するものである。

25 感度分析には、狭義の感度分析と広義の感度分析がある。前者は、一つの値だけをベー
26 スケースから変化させてアウトプットへの影響を把握するものであり、後者は、すべての
27 値を同時にベースケースから変化させてアウトプットへの影響を把握するものである。

29 1 狭義の感度分析

30 狭義の感度分析には、一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
31 固定させたときに、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。そこで
32 は、変化させる値を一定の範囲で変化させるものと、その値がとり得る範囲で変化させ
33 るものの2種類がある。

¹ FDA: “Quantitative Risk Assessment on the Public Health Impact of Pathogenic *Vibrio* parahaemolyticus In Raw Oysters”, 2005.7, <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/vpra-toc.html>

34 (1) 一つの値を一定の範囲で変化させる感度分析

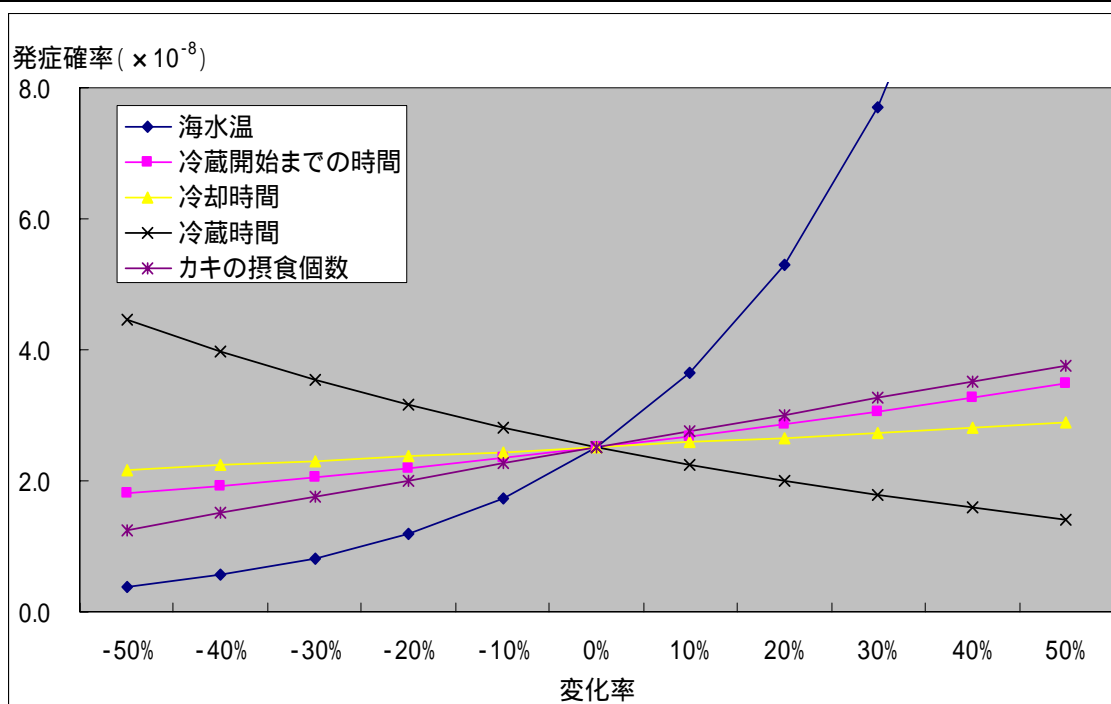
35 例えば、FDA の例で海水温に着目すれば、そのベースケースは 17.3 として与えら
 36 れている。この感度分析では、その値を ±50% の範囲、すなわち 8.7 から 25.6 の
 37 範囲の値を与えた場合に発症確率の値がどう変化するかを求めることになる。

38 いま、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
 39 ぞれベースケースから ±50% まで 10% 刻みで変化させたときの発症確率を表 1 に示
 40 す。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
 41 ²を 図 1 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
 42 して発症確率が鋭敏に変化することが分かる。

43
 44 表 1 一つの値を一定の範囲で変化させた場合の感度分析

(単位: $\times 10^{-8}$)

| 項目 \ 変化率 | -50% | -40% | -30% | -20% | -10% | 0% | 10% | 20% | 30% | 40% | 50% |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|
| 海水温 | 0.39 | 0.56 | 0.82 | 1.19 | 1.73 | 2.51 | 3.65 | 5.30 | 7.71 | 11.21 | 16.29 |
| 冷蔵開始までの時間 | 1.81 | 1.93 | 2.06 | 2.20 | 2.35 | 2.51 | 2.68 | 2.86 | 3.06 | 3.26 | 3.49 |
| 冷却時間 | 2.17 | 2.24 | 2.30 | 2.37 | 2.44 | 2.51 | 2.58 | 2.66 | 2.74 | 2.82 | 2.90 |
| 冷蔵時間 | 4.45 | 3.97 | 3.54 | 3.16 | 2.81 | 2.51 | 2.24 | 2.00 | 1.78 | 1.59 | 1.42 |
| カキの摂食個数 | 1.25 | 1.51 | 1.76 | 2.01 | 2.26 | 2.51 | 2.76 | 3.01 | 3.26 | 3.51 | 3.76 |



46 図 1 一つの値を一定の範囲で変動させる感度分析 (スパイダー図)

47 ² 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図と呼ばれる。

48 (2) 一つの値をそのとり得る範囲で変化させる感度分析

49 例えば、FDA の例で海水温に着目すれば、そのベースケースは 17.3 として与えら
 50 れている。実際、その値が 11.7 から 22.9 の値をとることが分かっている場合、こ
 51 の感度分析では、この範囲の値を与えた場合の発症確率の範囲を求めることになる。

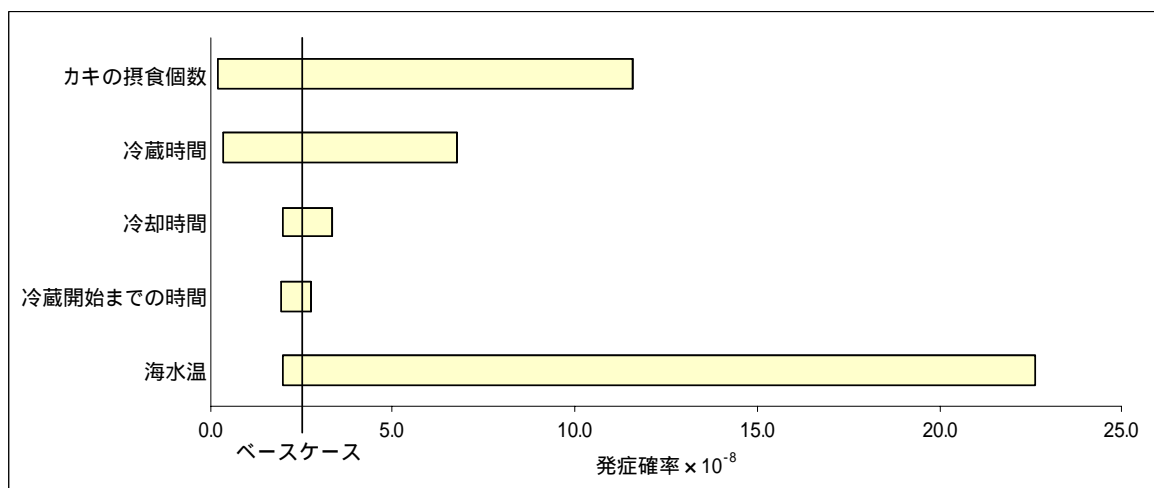
52 いま、海水温、冷蔵開始までの時間、冷却時間、冷蔵時間、カキの摂食個数とその
 53 最小値から最大値をとるときの発症確率の値の範囲を求めると表 2 のとおりとなる³。
 54 発症確率の範囲を図 2 に示す。ここからは、冷蔵開始までの時間が変化しても発症確
 55 率は 0.81×10^{-8} しか変化しないが、海水温が変化すれば 20.6×10^{-8} も変化し、しかも
 56 ベースケースよりも 20.1×10^{-8} も大きく上ぶれすることが分かる。

57
 58 表 2 一つの値をそのとり得る範囲で変化させる感度分析

(単位: $\times 10^{-8}$)

| 項目 | 発症確率 | 最小値 | ベースケース | 最大値 |
|-----------|------|------------|------------|------------|
| 海水温 | | 2.02(11.7) | 2.51(17.3) | 22.6(22.9) |
| 冷蔵開始までの時間 | | 1.95(7.00) | 2.51(11.3) | 2.76(13.0) |
| 冷却時間 | | 1.99(1.00) | 2.51(5.00) | 3.35(10.0) |
| 冷蔵時間 | | 0.34(21.0) | 2.51(7.67) | 6.79(1.00) |
| カキの摂食個数 | | 0.19(1.00) | 2.51(13.0) | 11.6(60.0) |

60 *括弧内の数値は、それぞれの発症確率を与える各項目の値(最小値または最大値)



62 図 2 一つの値をそのとり得る範囲で変化させる感度分析

63
 64
³ この例では、各項目と発症確率との関係が単調増加あるいは単調減少であるため、各項目の最小値と最大値がそれぞれ発症確率の最小値あるいは最大値に対応する。

65 2 広義の感度分析

66 広義の感度分析では、すべての値を同時にベースケースから変化させてアウトプット
67 の影響を把握する手法である。広義の感度分析には、変化させる値をどのように変化さ
68 せるかによって、ベストケース・ワーストケース分析、シナリオ分析、不確実性分析（確
69 率論的リスク分析、モンテカルロ感度分析とも呼ばれる）の3つがある。なお、これら
70 を感度分析として位置づけるか否かについての定見はない。

71 (1) ベストケース・ワーストケース分析

72 すべての値をそのとり得る範囲で変化させ、アウトプットの最大値や最小値（ベスト
73 ケースあるいはワーストケース）や範囲（レンジ）を把握する手法である。個々の
74 値の変化がアウトプットに及ぼす影響は分析されず、アウトプットの最大値、最小値
75 を与える値の組み合わせのみが分析される⁴。

76 例えば、FDAの例で、それぞれの値をとり得る値の範囲で変化させたときの、発症確
77 率の最小値（ベストケース）と最大値（ワーストケース）を求めると、表3のとおり
78 となる。

79 ベースケースの発症確率に比べ、ベストケースでは1/500以下、ワーストケースで
80 は60倍以上と大きく変化している。この結果は、ベースケースに着目するだけでは、
81 適切なリスク評価を行うことができないおそれがあることを示唆している⁵。

82

83

表3 ベストケース・ワーストケース分析

| | ベストケース | ベースケース | ワーストケース |
|-----------|--------------------------|-----------------------|----------------------|
| 海水温 | 11.7 | 17.3 | 22.9 |
| 冷蔵開始までの時間 | 7.00 | 11.3 | 13.0 |
| 冷却時間 | 1.00 | 5.00 | 10.0 |
| 冷蔵時間 | 21.0 | 7.67 | 1.00 |
| カキの摂食個数 | 1.00 | 13.0 | 60.0 |
| 発症確率 | 0.00484×10^{-8} | 2.51×10^{-8} | 154×10^{-8} |

84

85 (2) シナリオ分析

86 それぞれの値がとり得る値の範囲で最小値、最確値（最頻値）、最大値をそれぞれと
87 る組み合わせ（シナリオ）を与えて、それぞれのシナリオでのアウトプットの値を求
88 め、すべてのシナリオが同じ確率で発生すると仮定してアウトプットの分布を把握す
89 る手法である⁶。

90 例えば、FDAの例で、表4のように海水温、冷蔵開始までの時間、冷却時間、冷蔵時

⁴ ベストケース・ワーストケース分析は、一つの値をとり得る値の範囲で変化させる感度分析（1. (2)）を拡張した手法として捉えることもできる。

⁵ ただし、ベストケースやワーストケースを与える値の組み合わせが実際に起こる確率は極めて小さいことに留意する必要がある。

⁶ それぞれの値がどのような確率分布に従うかが分からない場合に、簡易的にアウトプットの分布を求める手法である。

91 間、カキの摂食個数の5つの項目についてそれぞれ最小値、最確値、最大値の3つの
 92 値を与えると、 $3^5=243$ 通りのシナリオを与えることができる。これらが同じ確率で発
 93 生するならば、それぞれのシナリオは1/243の確率で発生することになる。そこで、
 94 縦軸に発症確率の累積確率をゼロから1まで1/243刻みでとって、横軸に得られたア
 95 ウトプットを小さい順に並べることによって、図3に示すような累積確率分布を得る
 96 ことができる。

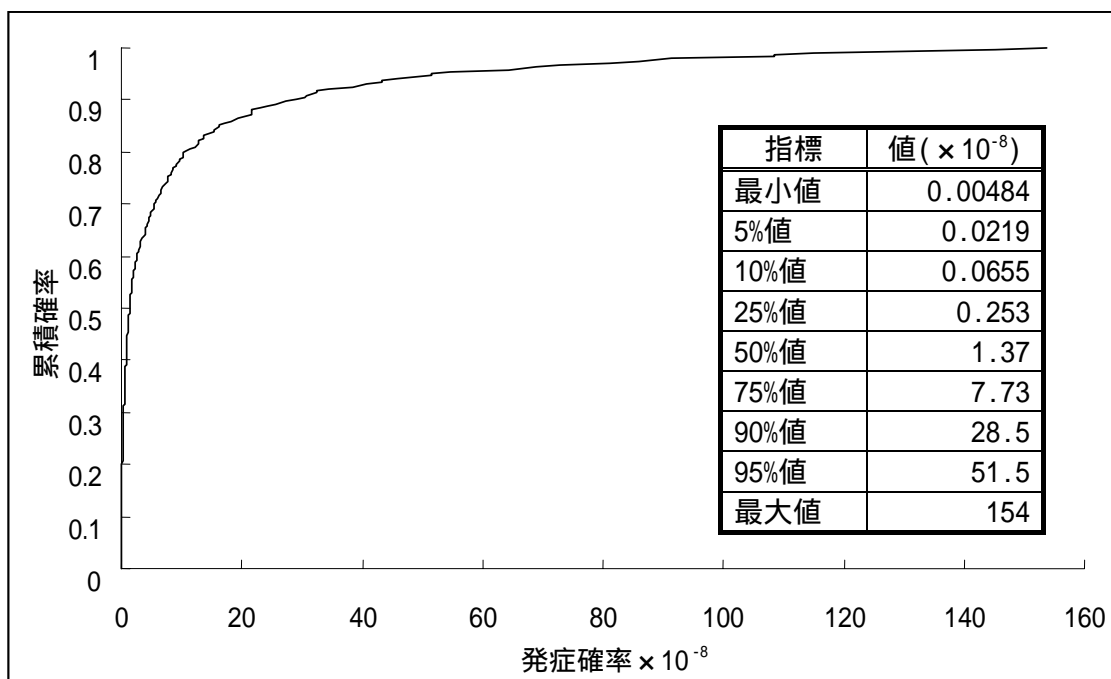
97 (1)のベストケース・ワーストケース分析においては、発症確率は 0.00484×10^{-8} か
 98 ら 154×10^{-8} までの広い範囲の値をとることが分かったが、シナリオ分析においては、
 99 累積確率は最小値から急激に立ち上がり、 1.37×10^{-8} で50%値となり、 28.5×10^{-8} で
 100 90%値となっていることから、多くのシナリオが 1.00×10^{-8} の前後に含まれているこ
 101 とが分かる。事実、シナリオの63%が 0.10×10^{-8} から 10.0×10^{-8} の狭い範囲に含まれ
 102 ている。

103
 104

表4 シナリオ分析におけるケース設定

| 項目 | 最小値 | 最確値 | 最大値 |
|-----------|------|------|------|
| 海水温 | 11.7 | 17.3 | 22.9 |
| 冷蔵開始までの時間 | 7 | 12 | 13 |
| 冷却時間 | 1 | 5 | 10 |
| 冷蔵時間 | 1 | 6 | 21 |
| カキの摂食個数 | 1 | 12 | 60 |

105



106

107

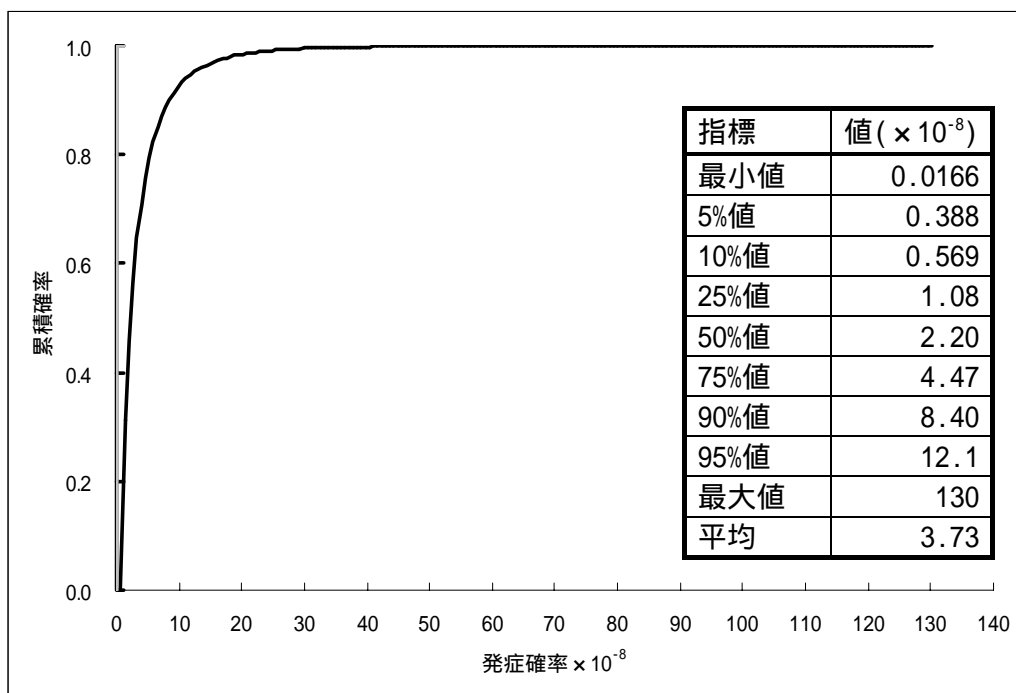
図3 シナリオ分析の例 (累積確率分布)

108 (3) 不確実性分析

109 不確実性分析においては、それぞれの値が従う確率分布や、それぞれの値の間の相
110 関関係などを与えて、アウトプットの確率分布を得る手法である。アウトプットの確
111 率分布を解析的に求めることは一般に困難であるため、モンテカルロシミュレーショ
112 ン法を用いることが多い。この方法で得られたアウトプットと、それぞれの値との相
113 関関係を求めることで、それぞれの値がアウトプットに与える影響の寄与度を把握す
114 ることができる。

115 例えば、FDA の例⁷で、海水温、冷蔵開始までの時間、冷却時間、冷蔵時間、カキの
116 摂食個数に確率分布を与えて 100 万回のシミュレーションを実行すると、発症確率の
117 累積確率分布は図 4 のように得られる。ベストケースやワーストケースとなる値の組
118 み合わせが発生する確率は極めて小さいため、このシミュレーションではいずれも出
119 現せず、発症確率の範囲は 0.0166×10^{-8} から 130×10^{-8} 、平均は 3.73×10^{-8} となってい
120 る⁸。

121 また、海水温、冷蔵開始までの時間、冷却時間、冷蔵時間、カキの摂食個数という
122 5 つの値と発症確率との相関係数を求め、これを上から大きい順に横棒グラフで並べ
123 たトルネード図を図 5 に示す。カキ摂食個数、冷蔵時間、海水温の 3 つの値が発症確
124 率に大きな影響をもたらしていることが分かる。



125 図 4 不確実性分析の例 (累積確率分布)

⁷ ここでは、FDA のモデルをこれら 5 つの値のみが変化するように単純化し、かつ、正規分布に従うものとされてきた海水温が表 4 の範囲で変化するように改変している。

⁸ ベストケースは 0.00484×10^{-8} 、ワーストケースは 154×10^{-8} 、ベースケースは 2.51×10^{-8} である。

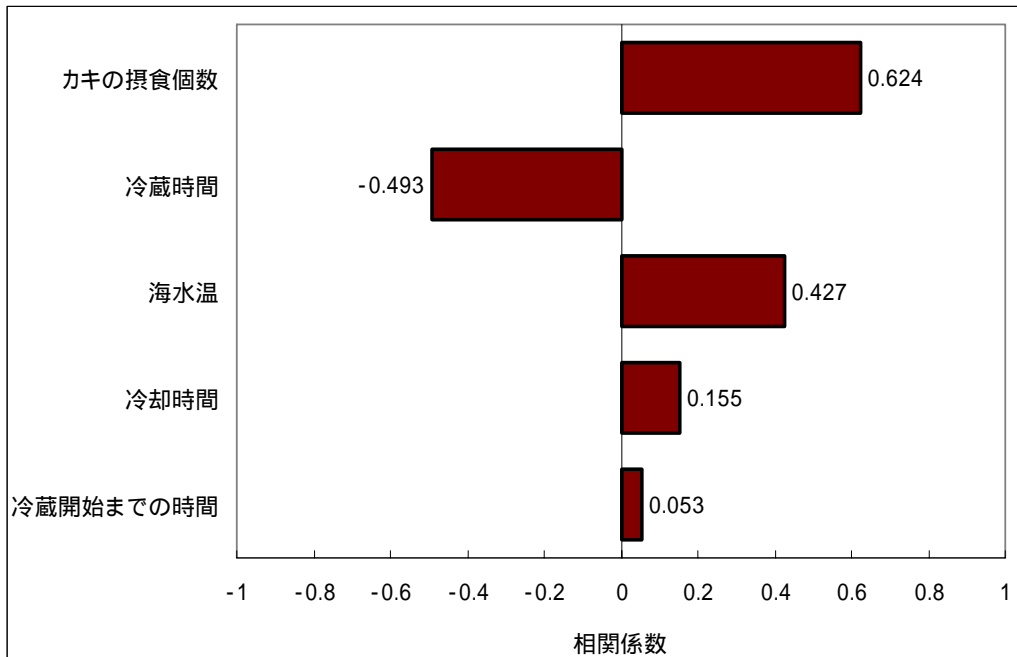


図5 不確実性分析の例（トルネード図）

3 まとめ

感度分析の各手法を意義と問題点の観点から整理したものを以下に示す。

表5 感度分析の各手法の意義と問題点

| 区分 | 意義 | 問題点 |
|------------------|--|---|
| 狭義の感度分析 | アウトプットの信頼性、頑健性の把握 リスク管理対象の抽出 | 非現実（現実：複数の値が同時変動） リスク全体を把握不可 |
| ベストケース・ワーストケース分析 | 複数の値を同時変動させた場合のアウトプットの信頼性、頑健性の把握 | 非現実（ベストケース、ワーストケースの生起確率は僅少） アウトプットのどの値が尤もらしいか把握不可 |
| シナリオ分析 | 各シナリオが等確率で生じた場合の分布の把握可（＝概ね確からしいリスクの値の把握） | 各シナリオが等確率で生起するとは限らない 設定したシナリオ以外のシナリオが発生する可能性 リスク全体を把握不可 |
| 不確実性分析 | リスク全体の把握可 分布の把握可（＝確からしいリスクの値の把握） リスク管理対象の抽出（トルネード図の作成） | 各要因の確率分布の客観的設定が困難 |

135 参考文献

136

137 1 FDA: “Quantitative Risk Assessment on the Public Health Impact of Pathogenic *Vibrio*
138 *parahaemolyticus* In Raw Oysters”, 2005.7, <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/vpra-toc.html>

139

140 2 David Vose: “Risk Analysis – A Quantitative Guide”, John Wiley and the Son, 2000 (邦訳：長
141 谷川専・堤盛人「入門リスク分析」勁草書房, 2003)

142

143 3 Anthony E. Boardman et al.: “Cost-Benefit Analysis: Concepts And Practice”, 2nd ed., Prentice
144 Hall, 2001 (邦訳：岸本光永監訳「費用・便益分析 公共プロジェクトの評価手法の理論
145 と実践」ピアソンエデュケーション, 2004)

146

1 【付属 5】

2 微生物学的リスク評価事例

3 米国 Food and Drug Administration による“Quantitative Risk Assessment on the Public 4 Health Impact of Pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* in Raw Oyster”の紹介

5

6 はじめに

7

8 リスクアセスメントの事例として、米国 Food and Drug Administration(FDA)が平成
9 17年7月に公表した“Quantitative Risk Assessment on the Public Health Impact of
10 Pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* in Raw Oyster”

11 (<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/vpra-toc.html>)を紹介する。この文書は、生かきの
12 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
13 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、平成11
14 年1月より作業が開始され、平成12年12月に草稿“Draft Risk Assessment on the
15 Public Health Impact of *Vibrio parahaemolyticus* in Raw Molluscan Shellfish”が
16 公開、パブリックコメントを経て、平成17年7月に改訂・公表された最新版である。
17 この文書は、章 Introduction(序章)、章 Hazard Identification(ハザード関連
18 情報整理)、章 Hazard Characterization/Dose-Response(ハザードによる健康被害
19 解析/用量反応)、章 Exposure Assessment(暴露評価)、章 Risk
20 Characterization(リスク特性解析)、章 What-If Scenarios(仮想シナリオ)、章
21 Interpretation and Conclusions(解説と結論)から成り立っている。このうち、章に
22 は全体の背景や概要が、章には *V. parahaemolyticus* による被害の実態や事例が、
23 章には主に Dose-Response の決定までの考察が記述されている。章ではリスクアセス
24 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
25 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ている。ここで
26 は、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・モデル
27 の構成とその分析、解釈について記載する。

28

29 1 モデルの構成

30

31 @RISK 上で動作するモデルの主要部分を表1に示した。このモデルは上記の Web
32 Address より入手可能である。表1には一例として、メキシコ湾岸(ルイジアナ州)の
33 夏のモデルを示してあるが、このリスクアセスメント・モデルでは、全米をメキシコ
34 湾岸(ルイジアナ州)、メキシコ湾岸(ルイジアナ州以外)、中大西洋、北東大西洋、北
35 西太平洋(潮間帯)、北西太平洋(海面下)の6地域・採捕方法に分け、それぞれ春夏秋
36 冬の4つの季節、計24通りのシミュレーションを別々に行っている。

37 モデルは採捕 (Harvest)、採捕後 (Post-Harvest)、消費 (Consumption) の3つの
38 モジュール、用量-反応 (Dose-Response) モデル及び仮想 (What - If) シナリオから構
39 成されている(図1)。採捕 (Harvest) モジュールでは、かきを採捕した際の病原性 *V.*
40 *parahaemolyticus* (*Vp*) 数についての推測を行っている。ただし、北西太平洋(潮間帯)
41 においては干潮中の病原性 *Vp* 数の増加についてもこのモジュールで考慮されている。
42 採捕後 (Post-Harvest) モジュールでは、採捕されてから小売りされるまでの病原性

43 *Vp* 数の増減について推測している。消費 (Consumption) モジュールでは、1 回の食事
 44 中に含まれるかきの数及びかき 1 個当たりの身の重量について推測を行っており、こ
 45 の結果と採捕後 (Post-Harvest) モジュールで得られた小売り時の病原性 *Vp* 数を乗
 46 じることにより、摂食時の病原性 *Vp* 数を得ている。用量-反応 (Dose-Response) モデ
 47 ルでは、Feeding Trial によって得られた Dose - Response 曲線を現実の推定患者数
 48 により補正し、発症率の推定に用いている。また、仮想 (What-If) シナリオでは、加
 49 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
 50 *Vp* 数及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))

| Gulf Coast Louisiana | | Light green cells contain the 'no mitigation' calculation. | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------|--|-------------------------|---------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------|------------------|-----|
| Summer | 3 | No mitigation | | Water and Vp density Parameters | | | | | |
| Water parameters | | | | a_w | 0.985 | | | | |
| mean m | 28.80127942 | | | b | 0.0356 | | | | |
| mean s | 1.537398149 | | | c | 0.34 | | | | |
| Water temperature | 28.80127942 | | degrees C | T_min | 278.5 | degree K | | | |
| Temperature->Vp statistics | | | | T_max | 319.6 | degree K | | | |
| intercept | -0.468339285 | | | a_w_min | 0.921 | | | | |
| slope | 0.093791346 | | | a_w_max | 0.998 | | | | |
| sigma | 0.724241878 | | | d | 263.64 | degree K | | | |
| | | total Vp | pathogenic Vp | lag | 0 | hours | | | |
| | | | 0.001895416 | max density | 6 | log | | | |
| | | | | total | | log | | | |
| | | | | max density path | 3.277704601 | log | | | |
| | | | | | | cfu/gram | | | |
| Log Vp level density at harvest | 2.232971466 | -0.489323933 | % pathogenic at harvest | | | | | | |
| Log Vp level in environ. Trunc | 2.232971 | -0.489324 | log counts/gram | 170.99 | 0.32 | 0 | | | |
| Time on flat | | | hours | | | | | | |
| estimated growth rate | | | temp increase on flat | | | degrees C | | | |
| outgrowth on flats | 0 | | log counts/gram | | | | | | |
| Log Vp level on flats | -0.489323933 | | log | | | | | | |
| Harvesting parameters | | | counts/gram | | | | | | |
| min time on water | 5 | | | | | | | | |
| likely time on water | 9 | | | | | | axenic to oyster landings | 4.69336685 | lbs |
| max time on water | 11 | | | | | | 2.854,000 | | |
| Time on the water | 8.666666667 | | hours | | | | Oysters per meal | 13 | |
| Time unrefrigerated | 4.833333333 | | hours | | | | total raw servings | 3,236,436 | |
| Air temperature parameters | | | | | | | | | |
| . | -1.66 | | | | | | Fraction pathogenic | 0.001895416 | |
| . | 1.33 | | degree C | | | | counter | 0 | |
| Ambient air temp | 27.14127942 | | | | | | 244.1563968 | | |
| sqrt(max growth rate) | 0.191457525 | 0.191457525 | log counts/hr | | | | alpha | 0.52 | |
| Estimate growth rate in oysters | 0.203513906 | 0.203513906 | | | | | beta | 97862872.17 | |
| outgrowth1 | 0.983650544 | 0.983650544 | | 6716.82 | 12.73 | 0 | | 5.31356E-09 | |
| Predicted counts at 1st refrigeration | 3.216622 | 0.494327 | log counts/gram | | | | | | |
| Duration of cooldown | 5 | | hours | Heat treatment | Freeze treatment | rapid cool mitigation | | | |
| outgrowth2 | 0.610541717 | 0.610541717 | | four.five log reduction | two log reduction | 0.121218 | | | |
| Predicted counts after cooldown | 3.827164 | 1.104868 | | | | | | | |
| Length of refrigeration time | 7.7 | | days | | | | | | |
| Predicted level after die off | 3.330364 | 0.608068 | log counts/gram | -3.891932 | -1.391932 | -0.375582 | | | |
| | 2139.75 | 4.06 | 0 | | | | | | |
| Grams oysters consumed | 188.5006286 | | grams | | | | | | |
| Vp exposure per meal | 403344.8628 | 764.5064102 | mean count per serving | 0.024175815 | 7.645064102 | 79.38356291 | | | |
| Pathogenic Vp consumed | | 765 | counts | 0 | 8 | 79 | | | |
| | | 2.883381131 | log mean counts | | | | | | |
| probability of illness | | 4.06485E-06 | | 0 | 4.25085E-08 | 4.19771E-07 | | | |

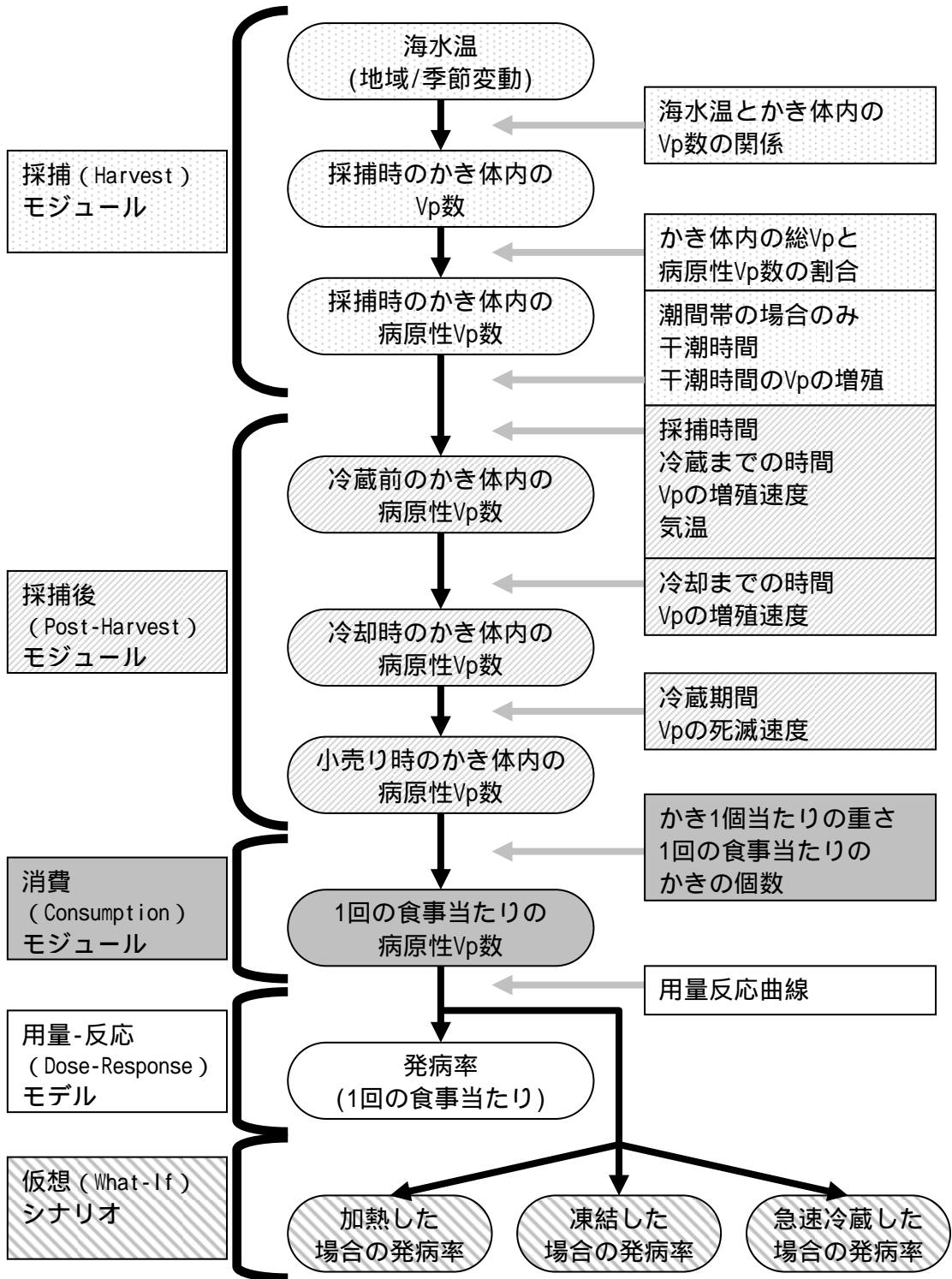


図1 リスクアセスメント・モデルの構造

55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99

(1) 採捕 (Harvest) モジュール

採捕 (Harvest) モジュールは、

採捕時の総 l_p 数^{*1} × 総 l_p に対する病原性 l_p の割合

^{*1} 採捕時の総 l_p 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 l_p 数 × 総 l_p に対する病原性 l_p の割合 + 干潮中の病原性 l_p 数の増殖^{*2}

^{*2} 干潮中の病原性 l_p 数の増殖 = 総 l_p の増殖速度 × (干潮時間 + 1) × 総 l_p に対する病原性 l_p の割合

と、干潮中の病原性 l_p 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 l_p 数の関係
- ・ 干潮中の病原性 l_p 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 l_p に対する病原性 l_p の割合

の変数及び関数が含まれている。

ア 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(μ)、標準偏差(σ)を求めた。さらに年ごとの変動を表すため、平均(μ)とその偏差(σ)、偏差の平均(μ_{σ})とその偏差(σ_{σ})で示し、 μ と σ の相関を $\text{corr}(\mu, \sigma)$ で表した。

イ 海水温とかき体内の総 l_p 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 l_p 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 l_p 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 1,000 個のセットを選んだ。

ウ 干潮中の病原性 l_p 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 V_p 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 V_p 数の増殖を算出した。

エ 総 V_p に対する病原性 V_p 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。

(2) 採捕後 (Post-Harvest) モジュール

採捕後 (Post-Harvest) モジュールは、採捕 (Harvest) モジュールで得た値に + 採捕中の病原性 V_p 数の増加^{*3} + 冷却中の病原性 V_p 数の増加^{*4}・冷蔵中の病原性 V_p 数の死滅^{*5}

^{*3} 採捕中の病原性 V_p 数の増加 = 総 V_p の増殖速度 × 採捕時間 × 総 V_p に対する病原性 V_p の割合

^{*4} 冷却中の病原性 V_p 数の増加 = 総 V_p の増殖速度 × (冷却時間 + 1) / 2 × 総 V_p に対する病原性 V_p の割合

^{*5} 冷蔵中の病原性 V_p 数の死滅 = 総 V_p の死滅速度 × 冷蔵時間 × 総 V_p に対する病原性 V_p 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 V_p 数の増加 = V_p の増殖速度 × (採捕時間・干潮時間) × 総 V_p に対する病原性 V_p の割合

と、Harvest(採捕)モジュールで干潮中の病原性 V_p 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 V_p 及び病原性 V_p の増殖速度の関係
- ・非冷蔵時間における総 V_p 及び病原性 V_p の増殖
- ・冷却されるまでの総 V_p 及び病原性 V_p の増殖
- ・冷蔵中の総 V_p 及び病原性 V_p の死滅

の変数と関数が含まれている。

145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189

ア 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。

イ 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。海水温と同じく真昼の気温を代表として用いた。

ウ 気温とかき体内での総 ν_p 及び病原性 ν_p の増殖速度の関係

かき体内での総 ν_p 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 triangular 分布の逆数をかけることとした。また、総 ν_p 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 ν_p の増殖速度は総 ν_p の増殖速度と変わらないものとした。

ν_p の増殖モデルとしては、Buchanan *et al.* (1997) の簡易三相対数線形モデルを用いた。簡易三相対数線形モデルでは、ロジスティック・モデルやゴンペルツ・モデル等、通常増殖モデルで考慮されている遅滞期(lag phase、細菌が新たな環境に適応し、増殖を開始するまでの時間)が考慮されていない。これは、採捕後のかき体内の環境の変化が連続的に起こるため、遅滞期は生じないとの考えによっている。

エ 非冷蔵時間における総 ν_p 及び病原性 ν_p 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。非冷蔵時間と気温及び前述の ν_p の増殖速度を用いて、非冷蔵時間における総 ν_p 及び病原性 ν_p の増殖を算出した。

オ 冷却されるまでの総 ν_p 及び病原性 ν_p 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く異なるが、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 ν_p 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、 ν_p の増殖を算出した。

190 カ 冷蔵中の総 *lp* 及び病原性 *lp* の死滅
191 FDA/ISSC の報告(2000)、Cook *et al.* の報告(2002)によれば、冷蔵中にかき体
192 内の総 *lp* 数は1日当たり $10^{0.04}$ cfu/g 減少する。また、冷蔵期間については、Cook
193 *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
194 布に従うものと仮定し、*lp* の死滅を算出した。

195

196 (3) 消費 (Consumption) モジュール

197 消費 (Consumption) モジュールは、Post-Harvest モジュールで得た *lp* 数に
198 $\times 1$ 回の食事当たりの生かきの個数 \times かき1個当たりの身の重量
199 という構造をしており、

200 ・1回の食事での生かきの個数

201 ・かき1個当たりの身の重量

202 の変数が含まれている。

203 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、
204 最大でも2,000g と限定されている。

205

206 ア 1回の食事での生かきの個数

207 フロリダ州の電話調査を元にした Florida Agricultural Market Research
208 Center, University of Florida の Degner and Petrone の報告(1994)を用いた。
209 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、
210 また、結果をそのまま RiskDiscrete 分布とし、1回の食事での生かきの個数を
211 決定した。

212

213 イ かき1個当たりの身の重量

214 ISSC/FDA の調査 (FDA/ISSC(2000)、DePaola(2002))を用いて、かき1個当たり
215 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
216 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
217 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
218 た。

219

220 ウ 生かきの年間摂食回数の検証

221 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
222 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
223 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
224 の重量及び米国の成人人口(子供は生かきを食べないと仮定)で検証すると、1人
225 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
226 (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
227 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
228 Fisheries Service の1990年から1998年の水揚量の平均を用いた。

229

230 (4) 用量-反応 (Dose-Response) モデル

231 Feeding Trial を行った報告のうち、病原性 *lp* を用いていること、用いた dose
232 が記載されていることを基準に、Aiso and Fujiwara の報告(1963)、Takikawa の
233 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
234 いて、dose-response 曲線を描くと、Beta-Poisson、Probit、Gompertz の3つの

235 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、
236 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
237 mechanistic criteria(2003)に従って、Beta-Poisson モデルを選択した。この
238 dose-response 曲線に基づくと、メキシコ湾岸の夏だけで 4,000 人の発症者が出る
239 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
240 2,790 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、
241 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
242 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
243 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、
244 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。

245 246 (5) 仮想 (What-If)シナリオ

247 かき体内の lp 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
248 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
249 がある。これらの方法による lp 数の減少効果を試算すると、1.0kGy の線照射、
250 もしくは 345MPa、30 秒の超高水圧では 10^6 の減少効果である。かきの中心温度が
251 50°C 、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、 10^5 の減少効果
252 であり、かきの中心温度が 50°C 、5 分間になるよう加熱した場合は $10^{4.5}$ 以上の減
253 少効果である。冷凍した場合は 10^2 、採捕後すぐに冷蔵した場合は 10^1 以下の減少
254 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 10^1 未満、
255 UV 滅菌した海水を用いてタンク内で浄化した場合は $10^0 \sim 10^2$ の減少効果があると
256 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
257 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
258 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
259 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
260 になること等についての説明もしている。

261 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
262 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 lp 数が $10^{4.5}$
263 減少するとし、冷蔵した場合は一律に 10^2 減少するものとした。一方、採捕後すぐ
264 に冷蔵した場合には、モデル内の採捕後 (Post-Harvest)モジュールに含ま
265 れる「非冷蔵時間における総 lp 及び病原性 lp の増殖」を考慮せず、直接「冷却
266 されるまでの病原性 lp の増殖」に移行することにより、採捕後すぐに冷蔵した場
267 合の計算を行っている。この仮想 (What-If)シナリオにおいては、それぞれのシ
268 ナリオにおける病原性 lp 数から(生)かきを含む 1 回の食事当たりの発症率を求め、
269 その効果を比較している。

270
271
272

273 2 モデルの分析と解釈

274

275 (1) 発症者数の予測

276 それぞれの地域・採捕方法及び季節において、生かきを含む1回の食事当たり
 277 の発症率と生かきの摂食回数に乗じることにより、それぞれの地域・採捕方法及
 278 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、 lp によ
 279 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、
 280 敗血症発症者数を予測することも可能である。

281

282 表2 それぞれの地域・採捕方法及び季節における発症者数の予測

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

^a 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 5th and 95th percentiles of the uncertainty distribution. Note: Actual values for the illness predictions are provided in Appendix 7.

^b Includes 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.

^c Oysters harvested using intertidal methods are typically exposed to higher temperature for longer times before refrigeration compared with dredged methods.

283

284

285

286 (2) 感度分析

287 ア 変動性因子の感度分析

288 「採捕時の総 lp 数」、「総 lp に対する病原性 lp の割合」、「非冷蔵の時間」、
 289 「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
 290 のかきの温度(北西太平洋(潮間帯)の場合のみ)」及び「干潮時間(北西太平洋(潮
 291 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。

292 地域・採捕方法及び季節により多少異なるが、多くの場合、発症率(リスク)
 293 に最も影響を与えるのは、「採捕時の総 lp 数」であり、次に「総 lp に対する病
 294 原性 lp 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
 295 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
 296 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
 297 及び季節を問わず、「1回の食事当たりの生かきの重量」も重要であった。一方、
 298 冷蔵時間はリスクを低減させる因子であった。

299 感度分析の結果を視覚的に表示する方法として、トルネード図がある。ここ
 300 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。

301

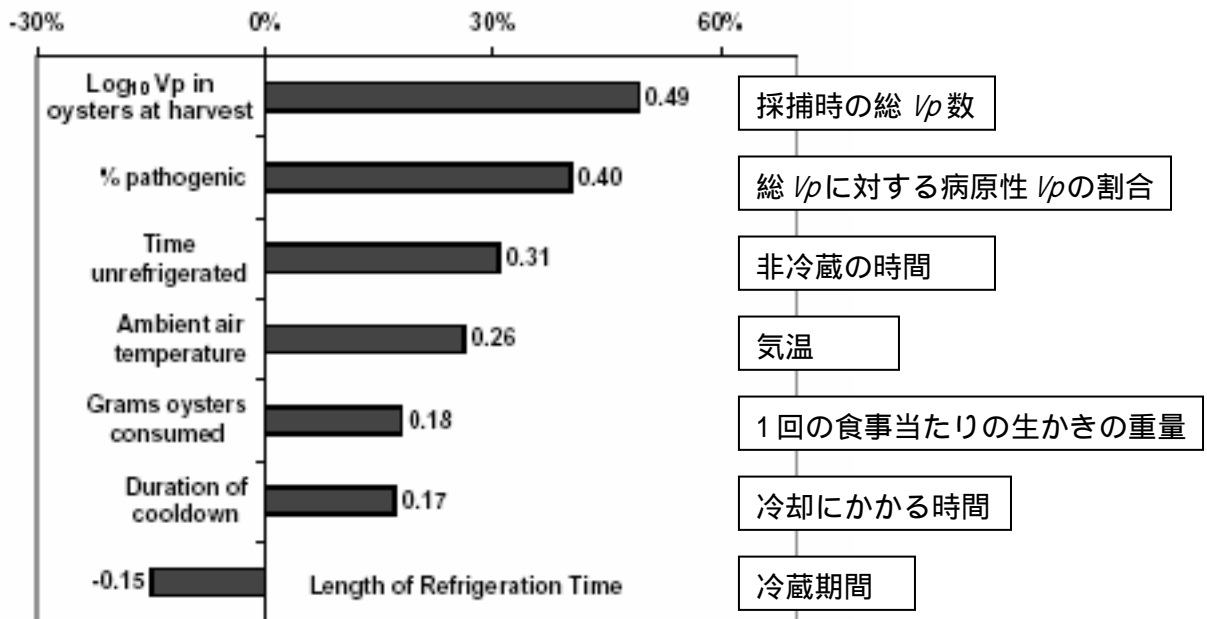


図2 変動性因子の感度分析結果(トルネード図)
(メキシコ湾岸(ルイジアナ州)の夏の場合)

イ 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」及び「Beta-Poissonの用量-反応(Dose-Response)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)の夏を例にとると、不確実性に最も大きな影響を与えるのは、「Beta-Poissonの用量-反応(Dose-Response)モデル」であった。以下、「総Vpに対する病原性Vpの割合」や「Vpの増殖速度」、「採捕時の総Vp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。

(3) Vp数を減少させる対策を取った場合の発症率及び発症者数の変化

仮想(What-If)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。

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

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

326

^aValues rounded to significant digits. See Appendix 7 for actual values of numbers presented as <1.0.

^bRepresents conventional cooling immediately after harvest; the effectiveness of varies both regionally and seasonally and is typically approximately 1-log reduction.

^cRepresents any process which reduces levels of *Vibrio parahaemolyticus* in oysters 2-log, e.g., freezing.

^dRepresents any process which reduces levels of *Vibrio parahaemolyticus* in oysters 4.5-log, e.g., mild heat treatment, irradiation, or ultra high hydrostatic pressure.

327

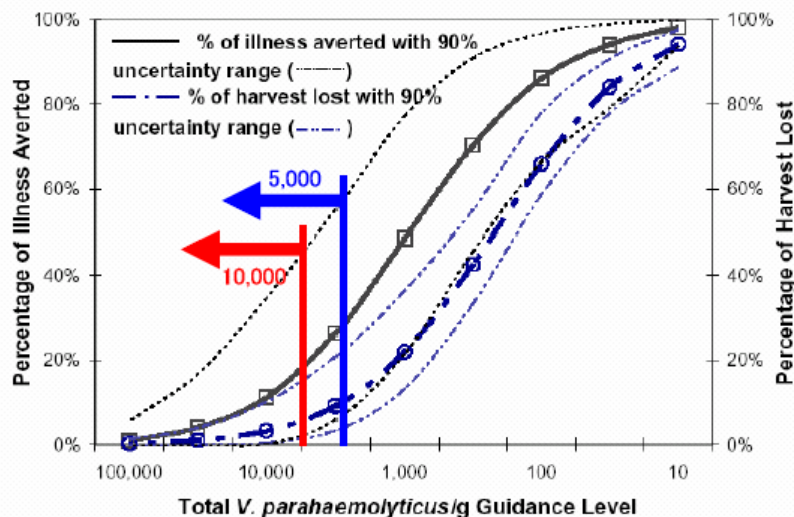
328

329 (4) 採捕時の総 v_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

330 かき採捕時に総 v_p 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
 331 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
 332 す。例えば、採捕時の総 v_p 数が 10,000 個/g 以上のかきを生食に供しないとする
 333 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
 334 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。

335 採捕後に v_p 数が著しく増加することが少なくないため、効果は限定的である。

336



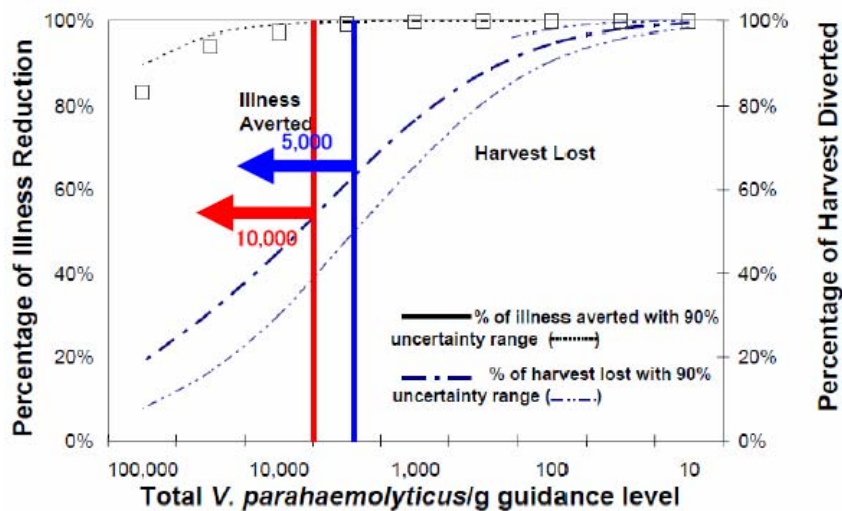
337

338 図3 採捕時の総 v_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
 339 (メキシコ湾岸(ルイジアナ州)の夏の場合)

340

341

342 (5) 小売り時の総 *Vp* 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
 343 かき小売り時に総 *Vp* 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
 344 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4に
 345 示す。例えば、小売り時の総 *Vp* 数が 10,000 個/g 以上のかきを生食に供しないと
 346 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
 347 /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。
 348 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
 349 排除率も著しく増加する。
 350



351
 352
 353 図4 小売り時の総 *Vp* 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
 354 (メキシコ湾岸(ルイジアナ州)の夏の場合)
 355

356
 357
 358
 359
 360
 361 参考文献

362
 363 Quantitative Risk Assessment on the Public Health Impact of Pathogenic *Vibrio*
 364 *parahaemolyticus* in Raw Oyster(FDA 2005)

【付帯事項】

健康への悪影響の実数を推定するための新たな疫学情報収集システムの必要性と参照例

平成11年度厚生科学研究

輸入食品媒介感染症に対する研究（主任研究者 小竹久平 関西空港検疫所長）

分担研究

諸外国における食品媒介感染症に対する調査の研究

分担研究者 仙台検疫所長 岩崎恵美子

より引用

Foodborne Disease Active Surveillance Network (FoodNet)

食品媒介感染症の分野でも新興感染症（*E. coli* 0157等）の出現は大きな問題である。そこで、それらにも迅速に対応出来る食品媒介感染症の動向調査を目的としてネットワークを構築する必要が出てきた。そこで、これらを出来るだけ網羅した食品媒介感染症の監視を行うシステムとして考えられ、作られものがFoodNetである。これは当初CDCのEIP主要プロジェクトとして始動し、年を追うごとにネットワークが拡大され、CDC、9州のEIPサイト、FDA及び農務省との共同プロジェクトとして現在は機能している。

FoodNetは、Foodborne Disease Outbreak Surveillance System等の従来型の受動的サーベイランスシステムでは、食品媒介感染症として報告された情報のみしか収集できなかったシステムであった。それで、更にそれらに加え、一般国民レベルでの調査、臨床医レベルでの調査、研究所での調査、サーベイランスといった、発症からCDCへの報告に至るまで全ての段階からデータを集めて分析し、調査及び監視を行う能動的サーベイランスシステムの構築を図ったものである。これによって食品媒介感染症として認識されていない感染症の掘り起こしを行うことも可能となる。

健常者にとって、食品媒介感染症は比較的ありふれた感染症である。感染者は、軽症であれば医療機関へは受診もせず、たとえ受診した場合でも、医師等による抗生物質の投与で回復する症例が多い為に、流行として捉えられる事例が少ないのが現実である。その結果として受動的サーベイランスでは報告する事例も少なくなり、実際の感染症の把握は難しくなる。

そのような点から、FoodNetは、能動的サーベイランスシステムとして、従来型のシステムでは報告に至らなかった症例も拾い出すことも可能であり、かつ現状での食品媒介感染症原因病原体の動向や、病原体の変化、新しい感染症の発生など、きめ細かく調査することが出来、食品媒介感染症の実態がより正確に把握する事が出来ると考えられ、それに対する期待は大きい。

そこで、このアメリカでのFoodNetについてどのようなネットワークであるか調査を行った。

CDCの新興感染症プログラム(Emerging Infection Program)とは？

1990年代初頭、National Academy of Science の Institute of Medicine により新興感染症の危機を警鐘する報告がなされ、the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)は対応策を作成しました。この対策の中核は米国内の9カ所(カリフォルニア、コロラド、コネチカット、ジョージア、ニューヨーク、メリーランド、ミネソタ、オレゴン、テネシー)に新興感染症プログラムを開設することでした。このEIPネットワークの目的は、新興感染症サーベイランスシステムの改善、疫学的リサーチの実施、予防・抑制対策の作成、および公衆衛生の基礎基板の強化があります。

FoodNetとは？

食品媒介感染症監視ネットワーク(Foodborne Diseases Active Surveillance Network ; FoodNet)はCDCにおける新興感染症対策プログラム(Emerging Infections Program ; EIP)の食品媒介感染症対策の主要プロジェクトです。FoodNetは、CDC、カリフォルニア、コロラド、コネチカット、ジョージア、ニューヨーク、メリーランド、ミネソタ、オレゴン、テネシーの9つのEIPサイト、米国農務省、米国食品医薬品局の共同プロジェクトです。このプロジェクトは、米国における食品媒介感染症の疫学をよりよく理解するために、食品媒介感染症の監視および疫病関連試験を施行しています。

食品媒介感染症には、サルモネラ、赤痢菌、Campylobacter、Escherichia coli 0157、リステリア、Yersinia enterocolitica、ピブリオなどの細菌に起因するものと、Cryptosporidium や Cyclospora などの寄生虫に起因するものがあります。FoodNetは、1995年にカリフォルニア、コネチカット、ジョージア、ミネソタ、オレゴンの5カ所においてサーベイランスを開始しました。以後、サーベイランス・エリア(キャッチメント・エリア)は対象地域や新しいサイトの追加により年々拡大されました(1998年にニューヨークとメリーランド、2000年にテネシー、2001年にコロラド)。キャッチメント・エリアの人口は2,540万人、米国総人口の10%に相当します。

FoodNetは、国家に影響する新興食品媒介感染症に対応し、これら感染症の荷重をモニタリングし、感染源を同定するためのネットワークです。

FoodNet組織概要

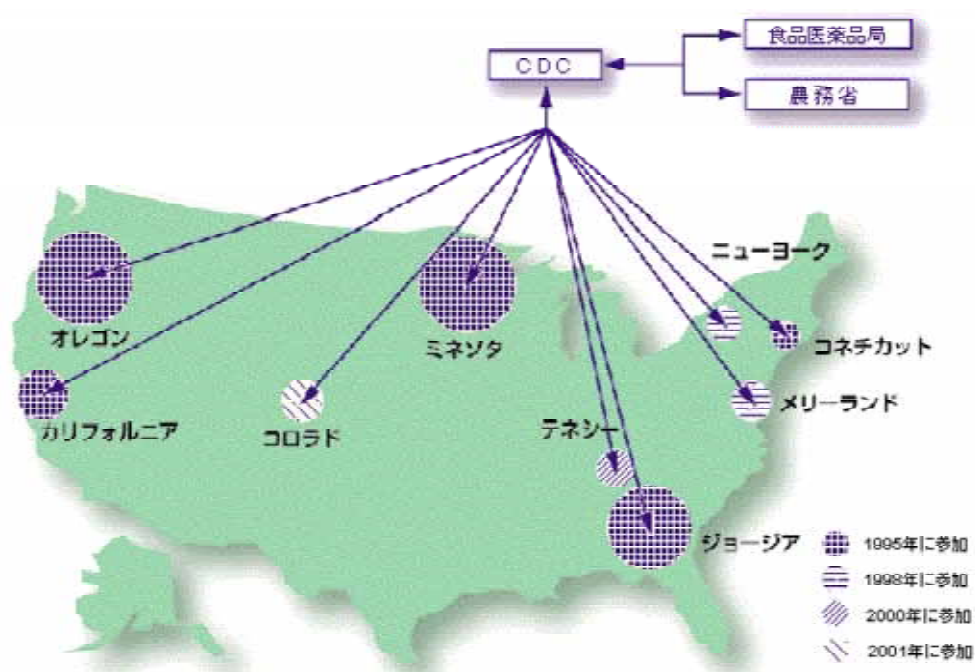


図: FoodNet組織図

FoodNetの目的

< Mission Statement >

FoodNetは、高品質の監視データを提供することにより食品が媒体となる疾患症および下痢で始まる感染症、機能障害、死亡を予防することに貢献することを目的とします。これらのデータは、食品媒介感染症の荷重の決定、米国における特定の食品媒介感染症の発現の変遷、特定の感染症中の特定の感染源が占める割合の算出、新興感染症への迅速な対応に役立ちます。

FoodNetは、" Active " サーベイランス、試験、特定の感染症を対象とした試験およびその他の疫学試験、食品媒介感染症の流行の調査などにより目的を達成します。

FoodNetは、CDC、州の保健局、参加EIPサイト、農務省、食品医薬品局の共同プロジェクトです。

新興の細菌性、寄生虫性およびウイルス性の食品媒介病原体の疫学の解明

米国における食品媒介感染症の発現頻度および重症度の年次統計の作成
食品媒介感染症症例中、肉、鳥、卵などの特定の食品に起因する感染症の占める割合の算出

なぜ、公衆衛生にFoodNetが重要なのか？

食品媒介感染症は、一般的な感染症であり、米国では毎年7600万人が罹患すると考えられています。これらの多くは軽度ですが、重篤な感染症およ

び重篤な合併症が認められることもあります。公衆衛生の観点からの食品媒介感染症への挑戦は目まぐるしく変化しています。近年、新しい食品媒介性病原菌が明らかにされ、また、食品製造方法も大きな変化を遂げています。このような変化に対応するために食品衛生について改めて見直す必要があると考えられます。食品媒介感染症には、様々な食品が関与すると考えられます。これらには、今まで安全であると考えられていた卵やフルーツジュースなども含まれますが、最近のサルモネラ流行において、これらの食品が細菌の媒体となることが明らかにされました。9つのEIPサイトにおいて、食品媒介感染症を監視し、これらの感染症の疫学的試験および検査を行い、これら感染症による新たな問題に対応しています。このネットワークによって得られた情報により、食品媒介感染症に関する問題への介入・予防対策が作成されます。

FoodNetと他の食品媒介感染症サーベイランスシステムの違いは？

現在の " passive " サーベイランスシステムでは、食品媒介感染症は、臨床研究所が州の保健局に届け出を行い、その後、CDCに州当局から報告されます。これらのサーベイランスシステムにより報告される食品媒介感染症は、一般的な感染症であるにもかかわらず、全体のごく一部です。これは報告までに多くの複雑なイベントを介す必要があり、また、これらのイベントの途中で何かあればCDCまで報告されることはありません。FoodNetは、" active " サーベイランスシステムです。担当者が定期的に会合を開き、研究所所長と連絡を取り、また、新規症例については電子的にCDCへ報告します。さらに、FoodNetは、発症からCDCへの報告まで食品媒介感染症の荷重ピラミッドのすべてにおいて監視を行うため、感染症荷重をより正確に予測することができます。食品媒介感染症の多くにおいて下痢が認められることから、FoodNetでは下痢症状の認められる人を重点的に監視しています。

FoodNet構成コンポーネント

FoodNetは下記の5つのコンポーネントから構成されています。

1. " Active " 検査重視型サーベイランス
2. 臨床研究所調査
3. 臨床医調査
4. 一般人口調査
5. 疫学的試験

コンポーネント 1: "Active"検査重視型サーベイランス

FoodNetの中核は、9つのEIPサイトで採取された便を300以上もの研究所において分析する " Active " 検査重視型サーベイランスです。" Active " サーベイランスでは、キャッチメント・エリアの研究所と契約を結び、研究所で確認されたすべての下痢症状の情報を収集しています。9つのEIPサイトの

キャッチメント・エリア内で同定されたすべてのサルモネラ、赤痢菌、Campylobacter、Escherichia coli O157、リステリア、Yersinia enterocolitica、ピブリオ、およびCryptosporidiumやCyclosporaなどの寄生虫感染についての情報が収集されます。この情報は電子的にCDCへと送られます。この情報収集以外にも、FoodNetでは、溶血性尿毒症症候群（HUS；E coli O157感染症の重篤な合併症）、ギラン バレー症候群（Campylobacter感染症の重篤な合併症）およびトキソプラズマ症についての”Active”サーベイランスを行っています。これらの結果は、分析され詳細なデータベース化されます。

コンポーネント 2: 臨床研究所調査

1995年10月、FoodNetは当時の5つのキャッチメント・エリアのすべての臨床研究所を対象としたベースライン調査を行い、医師の要請で行われる検便の対象病原体および病原体の同定法について調査しました。1997年には新しい2つのサイトにおいてベースライン調査、最初の5つのサイトにおいて追跡調査を行い、前回調査から検査法の変化を評価しました。これにより、研究所により検査方法が大きく異なることが明らかにされました。いくつかの研究所では、他の研究所よりも多くのバクテリアを検査対象としていました。検体の採取法および検査法も病原バクテリア同定に影響するため、現在、FoodNetではこれらについて分析中です。

コンポーネント 3: 臨床医調査

臨床医の検便施行の実態に関する情報を収集することを目的として、FoodNetは、1996年に5つのサイトの医師5000名、1997年に2つの新しいサイトの医師750名を対象として郵送でのアンケート調査を行いました。研究所での検便は、医師の依頼でのみ行われるため、どの程度の頻度で、そして、どのような時に、これらの検査を行うようにしているのかを把握することは非常に重要なことです。米国の医療状況の変化に伴い、これらの検査の実施も変化することが考えられます。キャッチメント・エリアの医師の検便の施行は、アンケート調査および検証試験によりモニターされます。

コンポーネント 4: 一般人口調査

FoodNetは、キャッチメント・エリア在住者から無作為に選択された人を対象として、「最近、下痢をしたか?」、「下痢が認められた場合、医師の治療を受けたか?」、「病原菌を媒介する食品を摂取したか?」などの質問調査を行っています。1996年には、毎月、キャッチメント・エリア在住者750人（計9000人）を対象として電話調査を行いました。下痢症状の認められる人の多くは、治療を受けないため、一般人口における下痢の発現頻度および治療を受ける割合に関してのデータはありません。一般人口調査により下痢が認められた場合に治療を受ける人の割合が明らかにされるため、FoodNetの”Active”サーベイランスにおいて重要です。

コンポーネント 5: 疫学的試験

1996年にFoodNetは、E. coli 0157およびサルモネラ セログループBおよびD由来の感染症に関する疫学的試験を開始しました。米国におけるサルモネラ感染症の60%以上はサルモネラ セログループBおよびDにより引き起こされています。1998年には、FoodNetはCampylobacterのケースコントロール試験を開始しました。CampylobacterはFoodNetにより検出される病原体の上位に常にいます。これらの大規模疫学的試験により、これらの病原体の危険因子となる食品および物質についてより正確に把握できると考えられます。また、これらの病原体をより正確に分類するために、採取されたサルモネラ、E. coli 0157およびCampylobacterは、FoodNetサイトからCDCへ送られ、抗生物質耐性検査、ファージおよび分子学的分類などの種々の検査が行われています。

FoodNetプロジェクトの将来

散発性E. coli 0157、Cryptosporidium、 リステリア感染の疫学的試験
臨床医、研究所および一般人口調査の結果の検証
レストランを対象とした食品媒介感染症の試験
FoodNetサイトにおける食品媒介感染症の報告の迅速化

FoodNet活動概要

” Active ” サーベイランス

新興感染症の実態の把握および関連情報の提供（データベース化および論文の発表）

Annual Vision Meeting

「前年度の活動内容・実績の検討」、「将来プロジェクトの検討」を目的として、年一回開催。

2000年の会合は、3月1～3日にジョージア州のアトランタにおいて開催されました。本会合では2001年におけるFoodNetは下記の4点を重点的に活動することが取り決められました。

1. 感染症流行の調査および報告システムを改善する。
2. 情報の公開を促進する。
3. 乳児を対象としたケースコントロールの試験を開始する。
4. レストランを対象としたケースコントロールの試験を開始する。

年次報告の作成

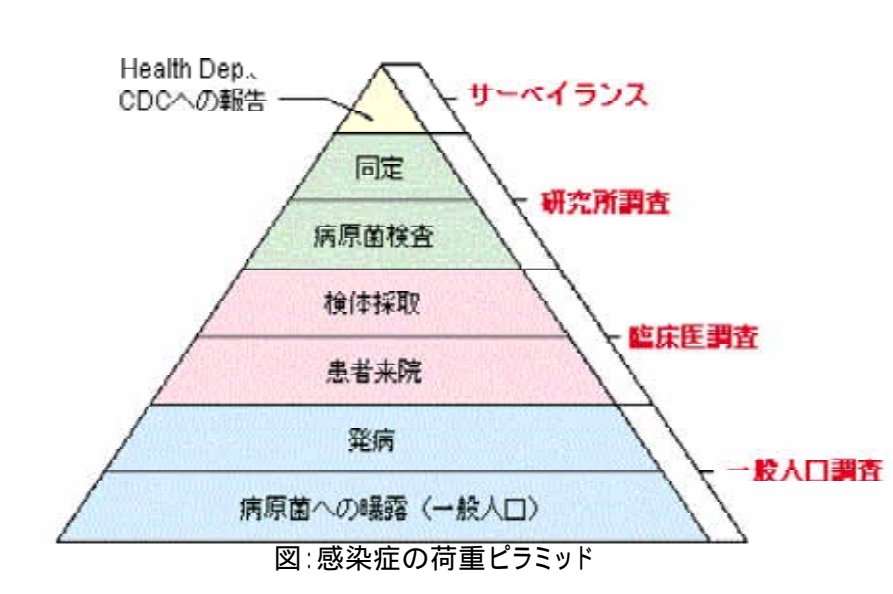
季刊広報誌「FoodNet News」(旧「the Catchment」)の発行

インターネットホームページによる情報提供

ケースコントロール試験

感染症の荷重ピラミッド

現行のサーベイランス以外にもFoodNetは臨床研究所、臨床医、一般人口を対象とした調査も行っています。下記のピラミッドは、これらの調査結果が感染症の荷重を理解する上でどのように役立つかを示しています。



感染症の荷重ピラミッドとは？

この感染症の荷重ピラミッドは、食品媒介感染症の報告を理解するためのモデルです。図は、感染症の発症からサーベイランスに報告されるまでに起るイベントを経時的に示しています。ピラミッドの一番下から順に、1)一般人口の一部が病原体に曝露します。2)曝露者中の一部で発病します。3)感染症が重篤なため病院へ行きます。4)検体を一部患者から採取し、臨床研究所へ検査依頼がされます。5)研究室で適切な試験を施行します。6)検査による病原菌の同定により感染症を確認します。7)研究室で確認された症例は、地域保健所あるいは州の適切な機関に報告されます。

FoodNetでは、これらの研究所、臨床医、一般人口を対象とした調査を行い、各ステップにおける情報を収集しています。

サーベイランス

概要

FoodNetは、研究所において7種のバクテリア、2種の寄生虫の調査を行っています。これらの臨床研究所は、少なくとも月一回、新たに検出確認された *Campylobacter*、*E. coli* 0157、サリモネラ、赤痢菌、リステリア、*Yersinia enterocolitica*、ピブリオ、寄生虫サイフロスポーラおよびクリプトスポリジ

ウムを報告することが義務付けられています。これらの症例に関する情報は公衆衛生研究所情報システム（Public Health Laboratory Information System；PHLIS）を介して電子的にCDCへと送られ、FoodNetのデータベースに取り込まれます。具体的な監視方法は各FoodNetサイトにより若干異なります。

症例報告フォーム(Case Report Form;CRF)

症例情報は、PHLISデータベースに入力されます。このフォームにはFoodNet監視活動において収集された情報のフィールドが含まれています。

研究所調査

概要

検査対象および検査法は各臨床研究所により異なり、これらの違いが調査において発現頻度の誤差としてあらわれる可能性があります。

各研究所における検査の実態をよりよく把握するために、FoodNetは「キャッチメント・エリア」の研究所を対象とした調査を施行しています。過去には1995、1997年に調査を行っており、また、2000年には3度目の調査を開始する予定です。

研究所調査では、各研究所における検便総件数、特定の細菌について行われた検便件数、使用培地、病原菌定期検査、検査セッティング、検査クライテリアについて調べます。2000年の調査では、非培養検査法などの新しい技術およびリファレンスの活用について重点的に調査します。この調査結果は2000年中に報告します。

臨床医調査

概要

1996年にFoodNetは、5つのFoodNetサイトにおいて5074名の医師を無作為に選出し、アンケート調査を行いました。医師らは州の外科医以外の医療業務許可リストから選ばれました。アンケートでは、「週何時間患者治療に従事しているか?」「専門」「訓練・学歴」「入院/外来患者に関する情報」「HIV感染患者数」についての質問がなされました。また、アンケートでは、最後に診た下痢症状患者について具体的な質問が含まれました。

2000年FoodNet臨床医調査

食品安全指導員としての医師の役割

2000年にFoodNetサイトでは、臨床医を対象として、知識（knowledge）、態度（attitudes）、実態（practices）のKAPに関する調査を行います。本調査の主要目的は、患者に対する食品安全指導員としての医師の役割についての検討です。重篤な食品媒介感染症の危険にある成人としては、妊婦、化学療法患者、AIDS/HIV感染患者などが含まれます。これらの人たちの多くに対して食品安全に関する教育が行われることから、本調査では産科医、癌専門

医、感染症専門医を重点的に行います。この調査結果は2000年に報告する予定です。

一般人口調査

概要

FoodNetは、1996-97年および1998-99年に一般人口を対象とした調査を行いました。本調査の目的は、米国における急性下痢症状の荷重をより正確に把握すること、および重要な感染源の同定です。FoodNetによる一般人口調査の結果は、自己申告された下痢症状の流行状態および重症度、下痢関連の一般的な症状、下痢症状の認められた人の中で治療を受けた人の割合の判断に利用されます。潜在的リスクを有する食品の摂取あるいは海外への渡航など食品媒介感染症のリスクのある曝露に関する質問もアンケートに含まれ、感染症に関する質問とともに調査されました。第3回目の調査は2000年2月に開始します。

調査方法

一般人口調査は、MACRO Internationalが標準危険因子サーベイランスシステム (Behavioral Risk Factor Surveillance System ; BRFSS) を使用しています。調査期間中、対象者は " Genesys-ID " と呼ばれる一段階制無作為番号ダイヤル・システムにより選出されます。このサンプリング法の特徴は、非使用回線およびビジネス回線を除けることです。各家庭ごとに調査対象一人を無作為に選びます。各家庭内の男性および女性の人数を基にコンピュータにより一人を選出します。すべての年齢層を対象とします。もし、調査対象が12歳未満の場合には、両親に子供の曝露に関して答えてもらいます。毎月、すべてのサイトでおおよそ同数の対象を調査します。なお、本調査は英語でのみ実施しています。

1996-1997年FoodNet一般人口調査

1996-1997年の一般人口調査は、1996年7月から1997年7月までの12ヵ月間に、カリフォルニア、コネチカット、ジョージア、ミネソタそしてオレゴンの5カ所のFoodNetサイトにおいて行われました。1996年のこのエリアの人口は1400万人で、全米総人口の8%に相当します。

1998-1999年FoodNet一般人口調査

1998-1999年一般人口調査は、1998年2月から1999年2月までの12ヵ月間に、カリフォルニア、コネチカット、ジョージア、メリーランド、ミネソタ、ニューヨーク、オレゴンの7カ所のFoodNetサイトにおいて行われました。1998年の国勢調査によると、これらのエリアの人口は2900万人、米国総人口の11%に相当します。

1998-1999年の一般人口調査を基に、FoodNetでは曝露アトラスを作成しました。

2000-2001年FoodNet一般人口調査

2000-2001年一般人口調査は、2000年2月に開始され、12ヵ月間継続されます。

ケースコントロール試験

FoodNetは、食品媒介感染症における特定の食材または調理法および管理の関与の実態を把握する目的で、ケースコントロール試験およびその他の疫学試験を施行しています。実際の症例におけるこれらの割合を把握することで、対象を限定した予防活動をより効果的に行うことができます。

対象病原体はFoodNet関連病院および研究所において同定されます。FoodNetサーベイランスに報告された症例には、FoodNetスタッフが連絡を取り、試験適合者であると考えられる場合には質問表を送付します。流行ケースはこれらの試験対象より除外されます。

サルモネラケースコントロール試験

1996年に、FoodNetは、サルモネラ感染に占める生鮮食品（肉、卵、鳥）およびペット飼育に起因する非腸チフス系サルモネラセログループBおよびDへの感染の割合を検討することを目的とし、サルモネラ培養ケースコントロール試験を施行しました。

鳥肉および調理不十分な卵の摂取と散発性サルモネラ腸炎およびサルモネラ・ハイデルバーグ感染症とに関連性が認められました。また、発病1ヵ月以内の抗菌剤の使用とTyphimurium DT104感染とにも関連性が認められました。爬虫類飼育とサルモネラ症にも関連性が認められましたが、授乳による母子感染は認められませんでした。

E. coli O157ケースコントロール試験

1997年にはFoodNetは、E. coli O157感染における生鮮食品（肉、卵、鳥）摂取に起因する感染の割合を調査することを目的としてE. coli O157培養ケースコントロール試験を施行しました。本試験において、家畜を所有する農場への訪問者および居住者、調理不十分なハンバーガー、レストランでの食事および個人での精肉などが主要な危険因子であることが示されました。

1999年には、2度目のE. coli O157ケースコントロール試験が施行されました。本試験では、パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)により分離された亜種も含まれました。なお、本試験では、調理不十分な牛挽肉の関連を調査し、E. coli O157感染における危険因子および予防因子を検討する予定です。

Campylobacterケースコントロール試験

1998年には、FoodNetはCampylobacter感染の危険因子および予防因子を検討することを目的とし、感染症例1463例および対照症例1317例を含むケースコントロール試験を施行しました。本試験目的には、培養確認された散发性Campylobacter感染の占める割合、特定の抗菌剤に対する感受性、生鮮食品（肉、卵、鳥）摂取、家畜やペットからの感染などの感染経路の同定などが含まれていました。Campylobacter感染による疾患荷重は、培養同定された症例数と、それらの症例が要した入院日数から求められます。なお、解析は現在も進行中です。

クリプトスポリジウムケースコントロール試験

1999年に、FoodNetは、クリプトスポリジウム感染の感染源および危険因子を検討することを目的とした2年間におよぶケースコントロール試験を開始しました。本試験の目的は、クリプトスポリジウム感染の荷重の推定、特定の食品、水からの感染の比率およびペットからの感染の比率を検討することです。

リステリアケースコントロール試験

FoodNetは2000年2月に、リステリア感染の感染源および危険因子を検討することを目的としたケースコントロール試験を開始しました。本調査には8つのFoodNetサイトが参加しています。この試験の目的は、食事、医療、仕事におけるリステリア症危険因子、抗リステリア症抗菌剤のスペクトル、耐性発生パターン、およびこれら症例から検出される耐性を有するリステリア亜種の同定および検討です。