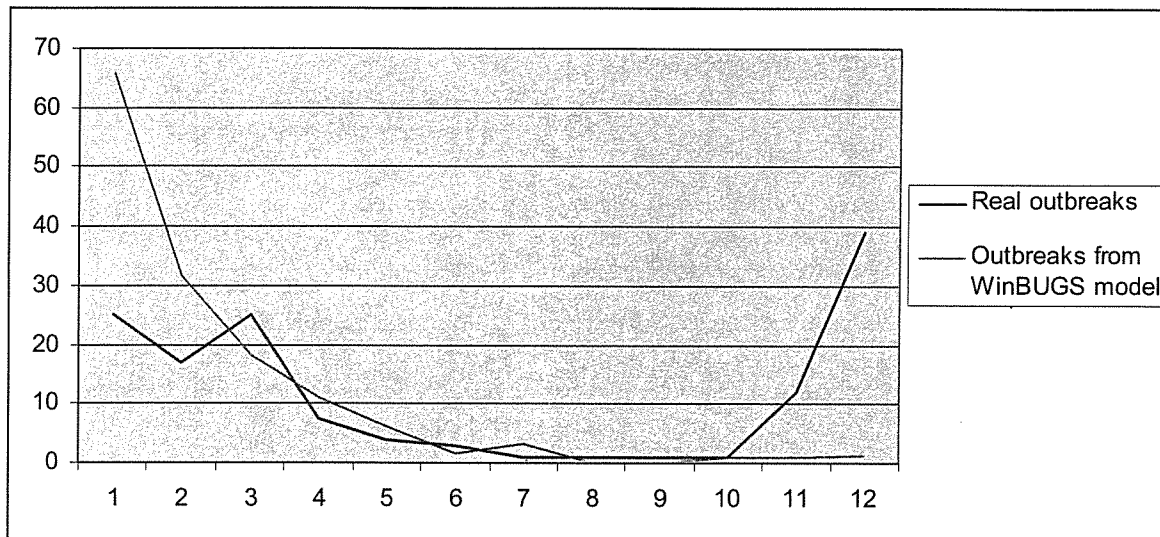


表3 ノロウイルス食中毒の原因食品(月別)

		1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
2002年(平成14年)	総件数	61	62	37	12	9	11	2	1	1	3	13	56
	牡蠣	18	24	8	3	1	3	0	0	0	0	1	20
	割合	29.5%	38.7%	21.6%	25.0%	11.1%	27.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	7.7%	35.7%
2003年(平成15年)	総件数	62	63	41	17	9	3	2	0	2	1	14	65
	牡蠣	24	21	5	2	1	0	0	0	0	0	0	15
	割合	38.7%	33.3%	12.2%	11.8%	11.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	23.1%
2004年(平成16年)	総件数	40	33	48	23	17	14	4	1	2	4	10	83
	牡蠣	6	10	4	2	1	2	0	0	0	0	0	7
	割合	15.0%	30.3%	8.3%	8.7%	5.9%	14.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	8.4%
2005年(平成17年)	総件数	91	34	25	19	8	7	2	1	4	6	18	59
	牡蠣	21	9	3	3	0	1	0	1	0	0	0	5
	割合	23.1%	26.5%	12.0%	15.8%	0.0%	14.3%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	8.5%
合計	総件数	254	192	151	71	43	35	10	3	9	14	55	263
	牡蠣	69	64	20	10	3	6	0	1	0	0	1	47
	割合	27.2%	33.3%	13.2%	14.1%	7.0%	17.1%	0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	1.8%	17.9%

図1 昨年度のモデル「カキの消費量×カキのノロウイルス量×変数=集団発生件数」のシミュレーション結果



「生カキの消費量×カキのノロウイルス量×変数=集団発生件数」として、月別に WinBUGS 上でシミュレーション

生カキの消費量=カキの 10 都市中央卸売市場卸売数量 (月別)

生カキ消費量がカキの 10 都市中央卸売市場卸売数量に比例すると仮定

カキのノロウイルス量=下水処理場の処理水中のノロウイルス量 (月別)

カキのノロウイルス量が下水処理場の処理水中のノロウイルス量に比例すると仮定

集団発生件数=病原微生物検出情報 (月別)

全被害実態を把握できていると仮定

図2 ノロウイルス食中毒事例数とカキの消費量

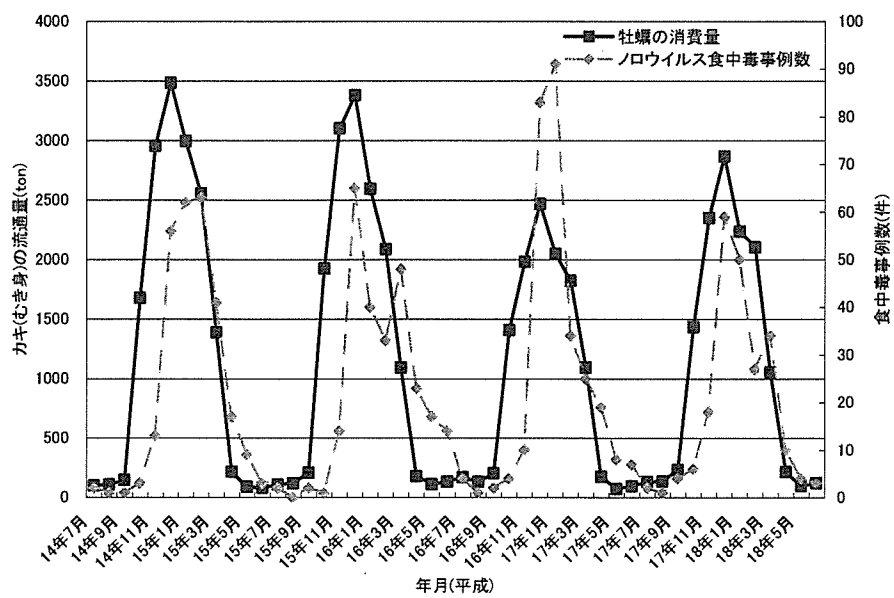
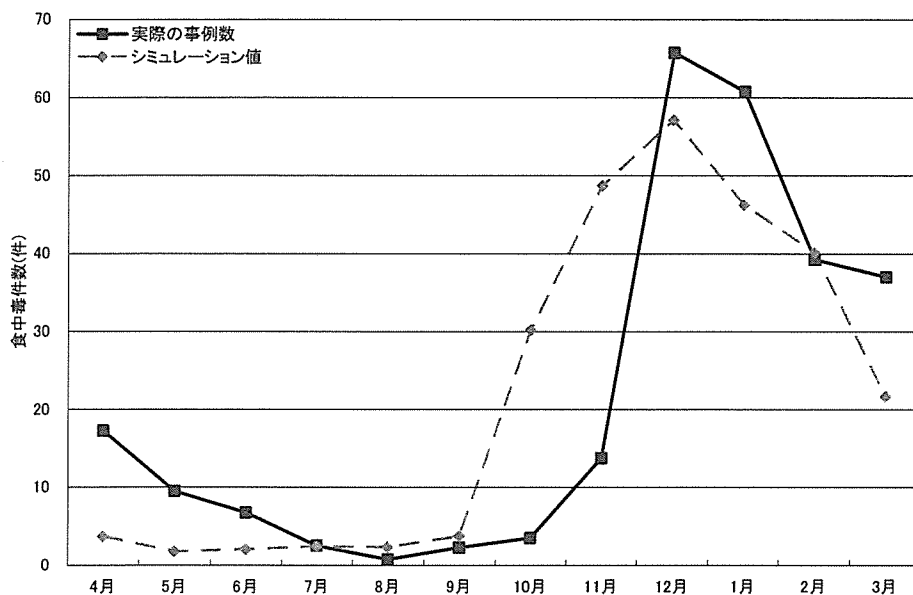


図3 「カキの消費量×変数=ノロウイルス食中毒件数…式①」(4月～3月)



「カキの消費量×変数=ノロウイルス食中毒件数…式①」として、4月～3月まで12ヶ月間をWinBUGS上でシミュレーション

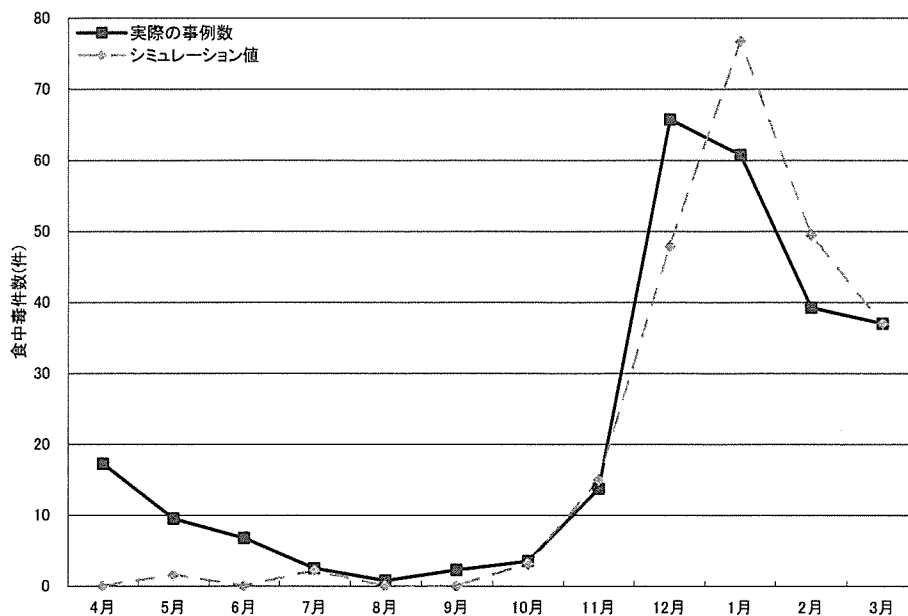
カキの消費量=10 都市中央卸売市場における卸売数量(2002年7月～2006年6月の月別平均)

カキ消費量がカキの10 都市中央卸売市場卸売数量に比例すると仮定

ノロウイルス食中毒件数=食中毒発生事例のノロウイルス食中毒事例数(2002年7月～2006年6月の月別平均)

全被害実態を把握できていると仮定

図4 「カキの消費量×カキの汚染率×変数＝ノロウイルス食中毒件数…式②」(4月～3月)



「カキの消費量×カキの汚染率×変数＝ノロウイルス食中毒件数…式②」として、4月～3月まで12ヶ月間をWinBUGS上でシミュレーション

カキの消費量＝10都市中央卸売市場における卸売数量(2002年7月～2006年6月の月別平均)

カキ消費量がカキの10都市中央卸売市場卸売数量に比例すると仮定

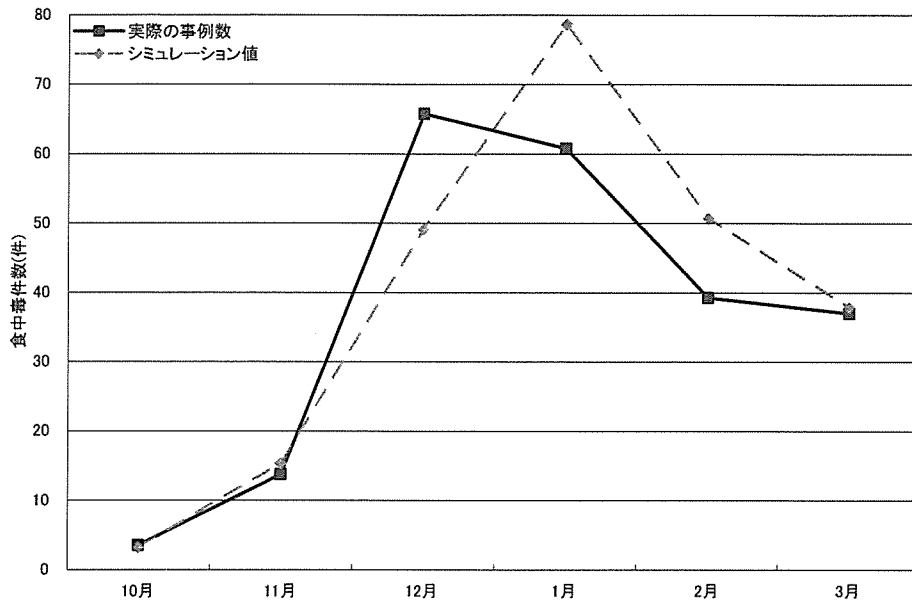
カキの汚染率＝real-time PCR法を用いてカキのノロウイルス汚染を調べた文献から集計(月別平均)

汚染実態を把握できていると仮定

ノロウイルス食中毒件数＝食中毒発生事例のノロウイルス食中毒事例数(2002年7月～2006年6月の月別平均)

全被害実態を把握できていると仮定

図5 「カキの消費量×カキの汚染率×変数＝ノロウイルス食中毒件数…式②」(10月～3月)



「カキの消費量×カキの汚染率×変数＝ノロウイルス食中毒件数…式②」として、10月～3月まで6ヶ月間をWinBUGS上でシミュレーション

カキの消費量＝10都市中央卸売市場における卸売数量(2002年7月～2006年6月の月別平均)

カキ消費量がカキの10都市中央卸売市場卸売数量に比例すると仮定

カキの汚染率＝real-time PCR法を用いてカキのノロウイルス汚染を調べた文献から集計(月別平均)

汚染実態を把握できていると仮定

ノロウイルス食中毒件数＝食中毒発生事例のノロウイルス食中毒事例数(2002年7月～2006年6月の月別平均)

全被害実態を把握できていると仮定

平成 18 年度 厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業
「ウイルス性食中毒の予防に関する研究」

分担研究報告書

分担研究: カキ摂食によるノロウイルス食中毒のリスクアセスメントの試み Part II
ノロウイルス食中毒の Dose-Response 曲線の推測

分担研究者 春日文字 国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部 第三室長
協力研究者 鈴木穂高 国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部 主任研究官

研究要旨

本年度の分担研究において、我々は「カキの消費量×カキの汚染率×変数＝ノロウイルス食中毒件数」という式を用い、国内産食用カキの出荷時期である 10 月～3 月に限ってシミュレーションを行うという新たなモデルを提示した。このモデルではシミュレーション値が実際の事件数とかなり近いものとなった。

しかし、このモデルにおいては、カキのノロウイルス汚染率のみを考慮し、ノロウイルス汚染量については考慮していないことから、S 字曲線を近似した複数の簡略的な Dose-Response 曲線を仮定することにより、真の Dose-Response 曲線の推測を試みた。結果は、ノロウイルス量に関係なく、発症率が一定であるという当初の Dose-Response 曲線が数学的に最も符合するという結果であったが、この結果に関しては、今後さらに検証・考察する必要があると考えられた。

A. 研究目的

本年度の分担研究において、我々は「カキの消費量×カキの汚染率×変数＝ノロウイルス食中毒件数」という式を用い、国内産食用カキの出荷時期である 10 月～3 月に限ってシミュレーションを行うという新たなモデルを提示した。このモデルではシミュレーション値が実際の事件数とかなり近いものとなった。

しかし、このモデルにおいては、カキのノロウイルス汚染率のみを考慮し、ノロウイルス汚染量については考慮していない。

このことは、ノロウイルス量に関わらず、発症率は一定であると仮定したことを意味する。ノロウイルスの real-time PCR 法による検出限界はカキ 1 個当たり 10 コピー程度～とされていることから¹⁾、ここでは図 1 のような Dose-Response 曲線を仮定していることになる。一般的に、病原体量と発症率の関係を表す Dose-Response 曲線は、図 2-1 のように S 字曲線を示すことが知られているが、この一般的な Dose-Response 曲線に比べ、図 1 の Dose-Response 曲線は非常に不自然で人為的と考えられることから、

より真実に近い Dose-Response 曲線の推定を試みることにした。

B. 研究方法

S 字曲線を複数の直線により近似するという事は、生化学などの領域ではしばしば行われる。そこで、図 2-2 のように S 字曲線を 3 本の直線で近似することにより、実際の Dose-Response 曲線の推測を試みた。我々が現時点で持っている Dose-Response 曲線に関する情報は、ノロウイルス感染は 10~100 コピー程度で起こりうるという情報だけであることから²⁾、ノロウイルスの real-time PCR による検出限界である 10 コピーから感染が起こり始め、100 コピーまでは線形対数的に発症率が増加、100 コピー以上で発症率が一定になる DR 曲線 No. 1 (図 3-1)、1000 コピーまでは線形対数的に発症率が増加、1000 コピー以上で発症率が一定になる DR 曲線 No. 2 (図 3-2)、10000 コピーまでは線形対数的に発症率が増加、10000 コピー以上で発症率が一定になる DR 曲線 No. 3 (図 3-3)、100000 コピーまでは線形対数的に発症率が増加、100000 コピー以上で発症率が一定になる DR 曲線 No. 4 (図 3-4) の 4 本の曲線を仮定し、シミュレーションを行った。なお、当初の仮定である図 1 の Dose-Response 曲線を DR 曲線 No. 0 とした。

シミュレーションには、マルコフ・チェーン・モンテカルロ (MCMC) 法用のソフトウェアである WinBUGS を用いた。モデルやデータの詳細は、C. 研究結果に示す。

C. 研究結果

real-time PCR 法を用いてカキのノロウイルス汚染について調べた報告は複数存在したが^{3~6)}、結果の表記が中腸腺 1g 当たり、中腸腺 1 個当たり、あるいは単に陽性、陰性のみの記載である等、統一性がなかったことから、ここでは検体数を最も多く取り扱っていた文献 3 の汚染データを採用した。文献 3 のデータに基づき、10 月~3 月のカキ 1 個当たりのノロウイルス・コピー数を図 4-1 にヒストグラムとして示した。月により汚染の頻度と程度が大きく異なっていること、および、10 月から 3 月にかけて汚染の頻度と程度が上昇していくことが示されている。

DR 曲線 No. 0 の場合、この図 4-2 のヒストグラム中の斜線で示した部分、つまりノロウイルスが検出されたカキはすべて等しく、ノロウイルス食中毒を引き起こしうると考えている。しかし、例えば、DR 曲線 No. 3 の場合、すなわち 10~10000 コピーで発症率が線形対数的に増加し、10000 コピー以上で発症率が一定になるような DR 曲線を考えた場合、図 4-3 に示したようにノロウイルスのコピー数に依存して、ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの割合 (斜線部) は変化する。

上記のように算出された「ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの割合」に「カキの消費量」を乗じて、「ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの消費量」が計算される。DR 曲線 No. 0~4 における「ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの消費量」を図 5 に示した。

ここで求めた「ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの消費量」を「カキの消費量×

カキの汚染率」の代わりに使い、「ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの消費量×変数＝ノロウイルス食中毒件数」という式を用いてシミュレーションを行った。なお、Part Iと同様、「カキの消費量」として10都市中央卸売市場における卸売数量⁷⁾

(2002年7月～2006年6月の月別平均)、「ノロウイルス食中毒件数」として食中毒発生事例⁸⁾のノロウイルス食中毒事例数(2002年7月～2006年6月の月別平均)を用い、国内産食用カキの出荷時期である10月～3月に限ってシミュレーションを行った。シミュレーションの結果から求めたノロウイルス食中毒件数を図6に示す。実際のノロウイルス食中毒件数との相対誤差の二乗の平均は、

DR 曲線 No. 0…0.99

DR 曲線 No. 1…1.79

DR 曲線 No. 2…2.07

DR 曲線 No. 3…2.53

DR 曲線 No. 4…2.55

となり、当初の仮定であるノロウイルス量に関係なく、発症率が一定であるというDR曲線 No. 0の場合のシミュレーション値が最も実際のノロウイルス食中毒件数に近い値を示すという結果となった。

また、図7に示したように、「ノロウイルス食中毒件数」の代わりに「ノロウイルス食中毒患者数」を右辺に置いた「ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの消費量×変数＝ノロウイルス食中毒患者数」という式を用いてシミュレーションを行ってみた（「ノロウイルス食中毒患者数」として食中毒発生事例⁸⁾のノロウイルス食中毒事例の患者数(2002年7月～2006年6月の月別平

均)を使用)。この場合も、実際のノロウイルス食中毒患者数との相対誤差の二乗の平均は、

DR 曲線 No. 0…32.2

DR 曲線 No. 1…80.2

DR 曲線 No. 2…100.3

DR 曲線 No. 3…115.1

DR 曲線 No. 4…115.5

と、やはりDR曲線 No. 0の場合のシミュレーション値が最も現実に近い値を示すという結果となった。

D. 考察

本研究においては、S字曲線を3本の直線で近似した非常に簡略的な、仮想のDose-Response曲線に基づき、シミュレーションを行い、真のDose-Response曲線を推測するという試みを行った。その結果、ノロウイルス食中毒件数、あるいは患者数いずれの場合も、当初の仮定であるノロウイルス量に関係なく、発症率が一定であるというDR曲線 No. 0が最も数学的に符合するという結果となった。

この結果から、直ちにノロウイルスのDose-Response曲線がこのような形状であると断定できるものではないが、かなり低いウイルス量において発症率の一定となるようなDose-Response曲線を描く可能性は考えられる。今後もデータの収集やモデルの改良を続け、検証・考察する必要があると考えられる。

E. 結論

S字曲線を近似した複数の簡略的なDose-Response曲線を仮定し、より真実に

近い Dose-Response 曲線を推測するために
行われた試みであったが、結果として、ノ
ロウイルス量に関係なく、発症率が一定で
あるという当初の Dose-Response 曲線が数
学的に最も符合するという結果となった。

この結果に関しては、今後もさらに検
証・考察する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

誌上発表

1) 鈴木穂高、春日文字：カキ摂食による
ノロウイルス食中毒のリスク評価の試み。
食品衛生研究、vol. 56 (11) p25-33 (2006)

学会発表

1) 鈴木穂高、武田直和、春日文字：カキ
摂食によるノロウイルス食中毒のリスクア
セスメント。第 27 回日本食品微生物学会、
堺市、2006 年 9 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 謝辞

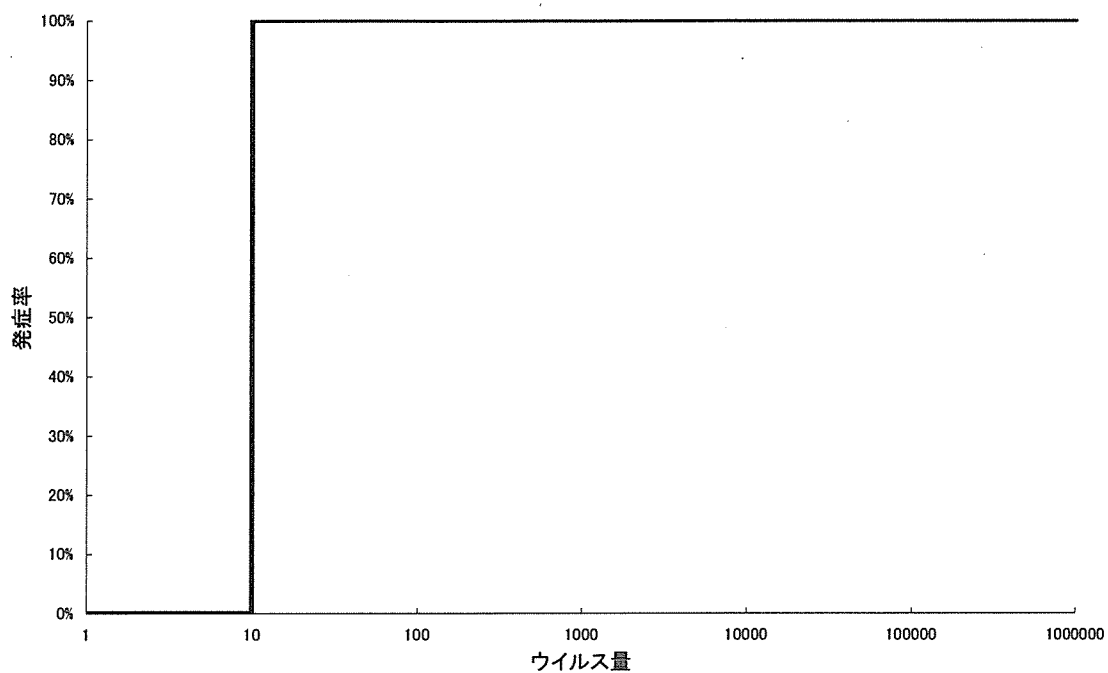
参考文献

1) 入谷展弘他：市販生カキからのノロウ
イルスおよび A 型肝炎ウイルスの検出、
生活衛生、vol. 49, p279-287, 2005
2) 西尾治他：ノロウイルス感染のリスク
アナリシスの為のリスクプロファイル、
厚生労働科学研究補助金 食の安全性
高度化推進研究事業 ウイルス性食中

毒の予防に関する研究 平成 16 年度
総括・分担研究報告書, pp95-107
(2005)

- 3) 西香南子：海域および食品のウイルス
汚染状況調査・研究、厚生労働科学研
究費補助金 食品・化学物質安全総合研
究事業 食品中の微生物汚染状況の把
握と安全性の評価に関する研究 平成
14 年度 総括・分担研究報告書、
pp67-79, 2003
- 4) 西尾治他：カキ養殖海域におけるノロ
ウイルスの定量的定点観測について、
厚生労働科学研究費補助金 食品・化学
物質安全総合研究事業 食品中の微生
物汚染状況の把握と安全性の評価に関
する研究 平成 14 年度 総括・分担研究
報告書, pp43-55, 2003
- 5) 福田伸次他：カキ養殖海域におけるノ
ロウイルスの定量的定点観測について、
厚生労働科学研究費補助金 食品・化学
物質安全総合研究事業 食品中の微生
物汚染状況の把握と安全性の評価に関
する研究 平成 14 年度 総括・分担研究
報告書, pp43-55, 2003
- 6) 西尾治他：市販生カキおよび食中毒原
因食材あるいは有症苦情カキにおける
ノロウイルス汚染について、厚生労働
科学研究費補助金 食品・化学物質安全
総合研究事業 食品中の微生物汚染状
況の把握と安全性の評価に関する研究
平成 14 年度 総括・分担研究報告書、
pp19-26, 2003
- 7) 農林水産省：消費地水産物流通統計
- 8) 厚生労働省：食中毒発生事例

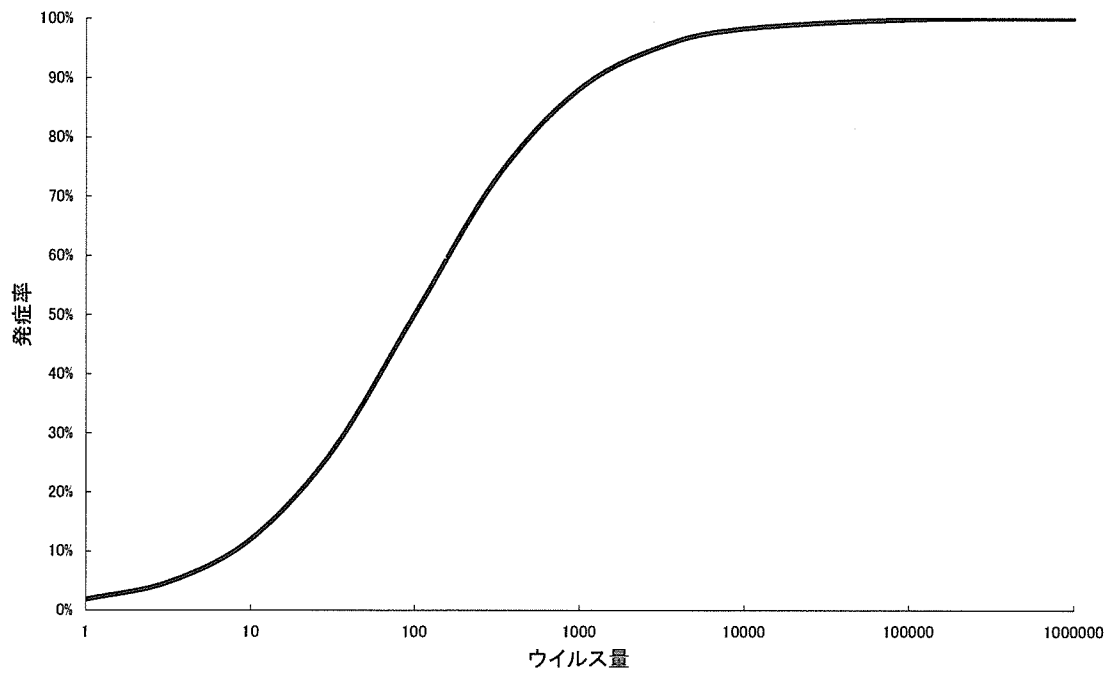
図1 当初の Dose-Response 曲線 (DR 曲線 No. 0)



検出限界未満(ウイルス量 10 コピー未満)では発症率は 0%

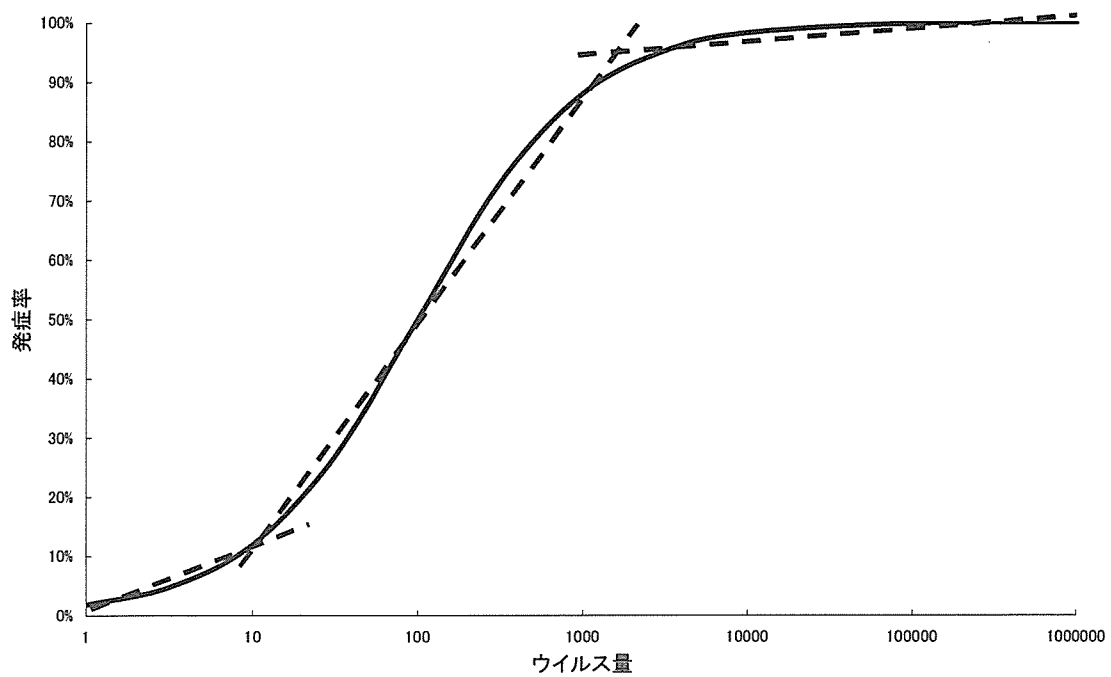
検出限界以上(ウイルス量 10 コピー以上)では発症率は 100%

図 2-1 一般的な S 字曲線の Dose-Response 曲線



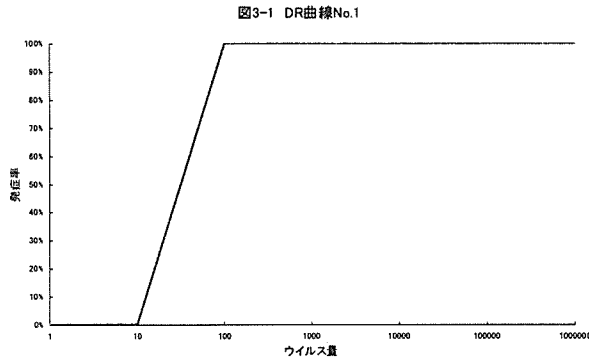
ウイルス量と発症率は S 字曲線を描く

図 2-2 一般的な S 字曲線の近似



S 字曲線を 3 本の直線(点線)で近似

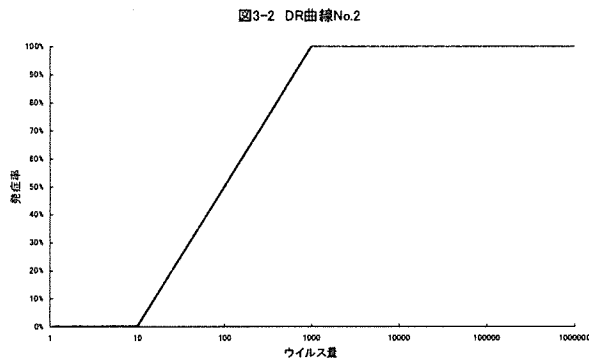
図3 仮定の Dose-Response 曲線 (ウイルス量=v、発症率=i)



$$0 \leq v \leq 10 \quad i = 0$$

$$10 \leq v \leq 100 \quad i = \log(v) - 1$$

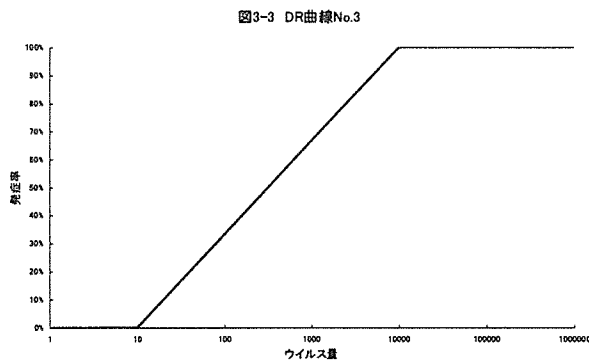
$$100 \leq v \quad i = 1$$



$$0 \leq v \leq 10 \quad i = 0$$

$$10 \leq v \leq 1000 \quad i = 0.5 \log(v) - 0.5$$

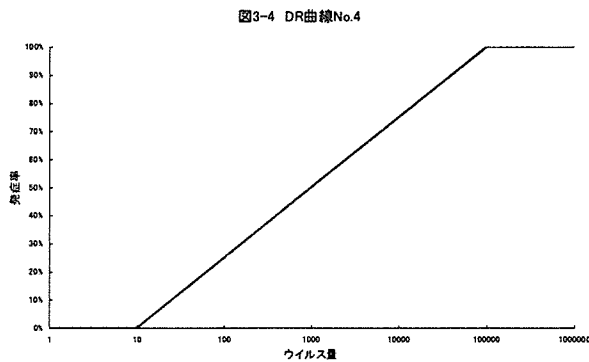
$$1000 \leq v \quad i = 1$$



$$0 \leq v \leq 10 \quad i = 0$$

$$10 \leq v \leq 10000 \quad i = 0.33 \log(v) - 0.33$$

$$10000 \leq v \quad i = 1$$



$$0 \leq v \leq 10 \quad i = 0$$

$$10 \leq v \leq 100000 \quad i = 0.25 \log(v) - 0.25$$

$$100000 \leq v \quad i = 1$$

図 4-1 カキ 1 個当たりのノロウイルス・コピー数のヒストグラム

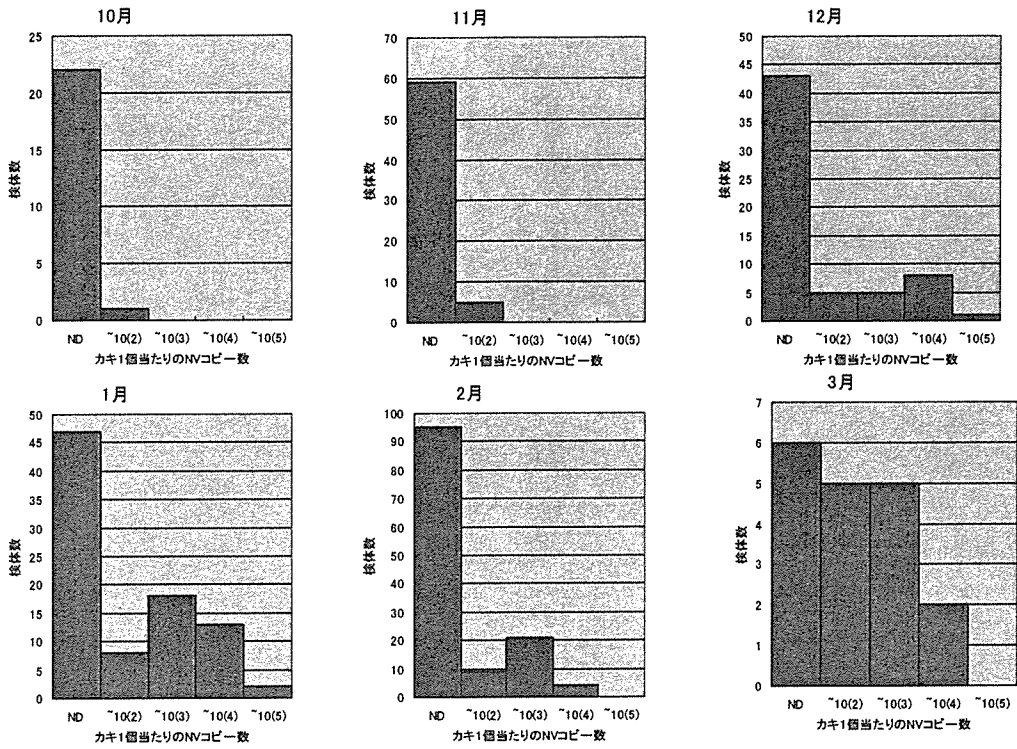
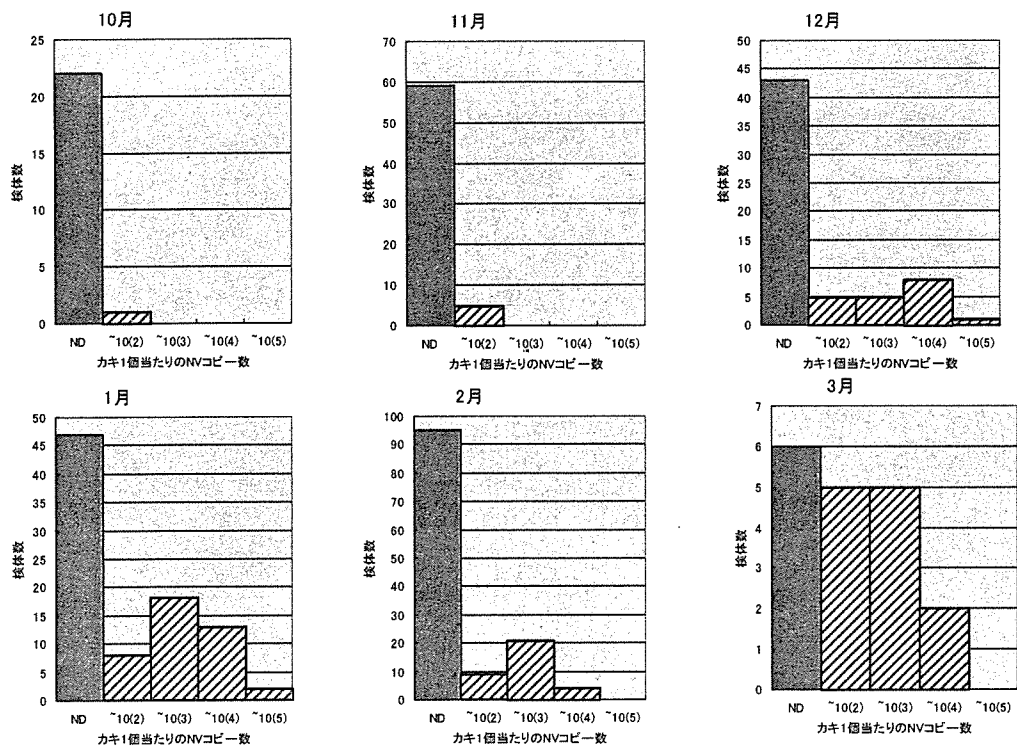
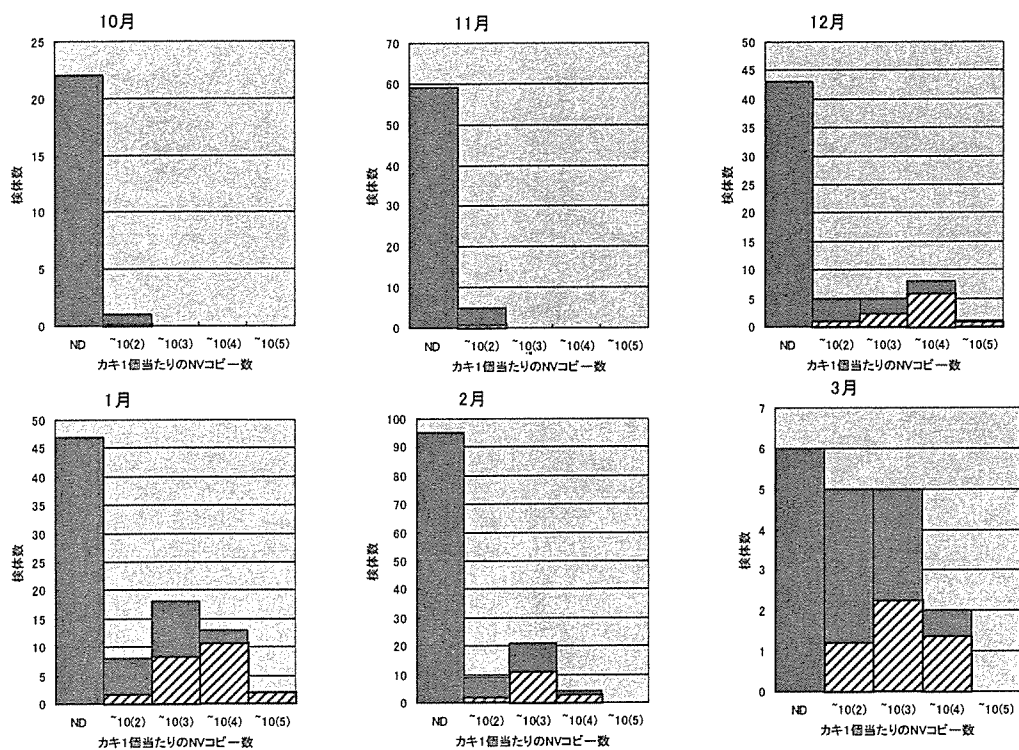


図 4-2 DR 曲線 No. 0 の場合の感染を引き起こしうるカキの割合



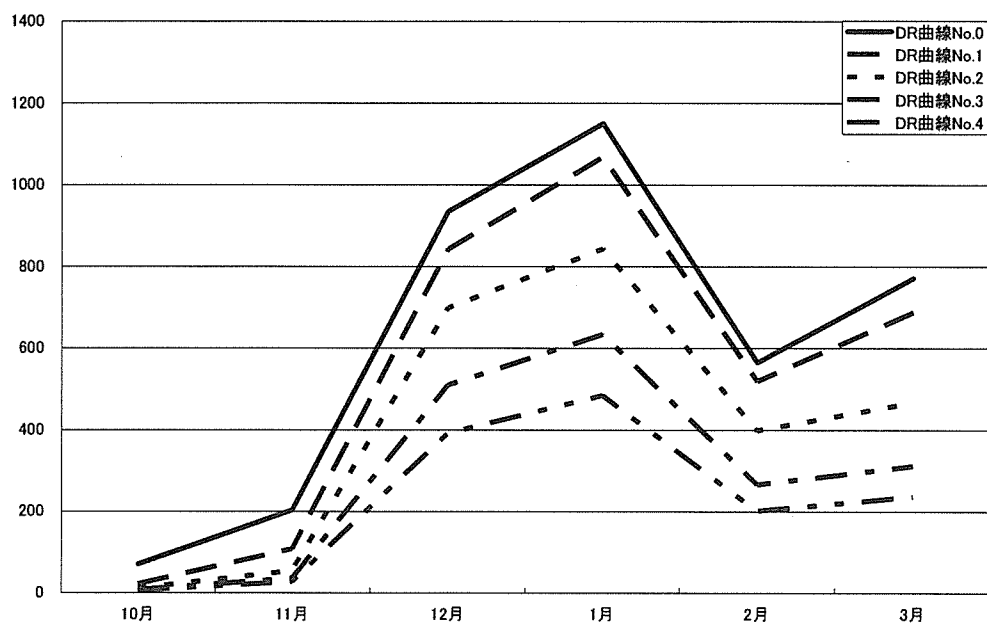
斜線部はノロウイルス食中毒を起こしうるカキを示す

図 4-3 DR 曲線 No. 3 の場合の感染を引き起こしうるカキの割合



斜線部はノロウイルス食中毒を起こしうるカキを示す

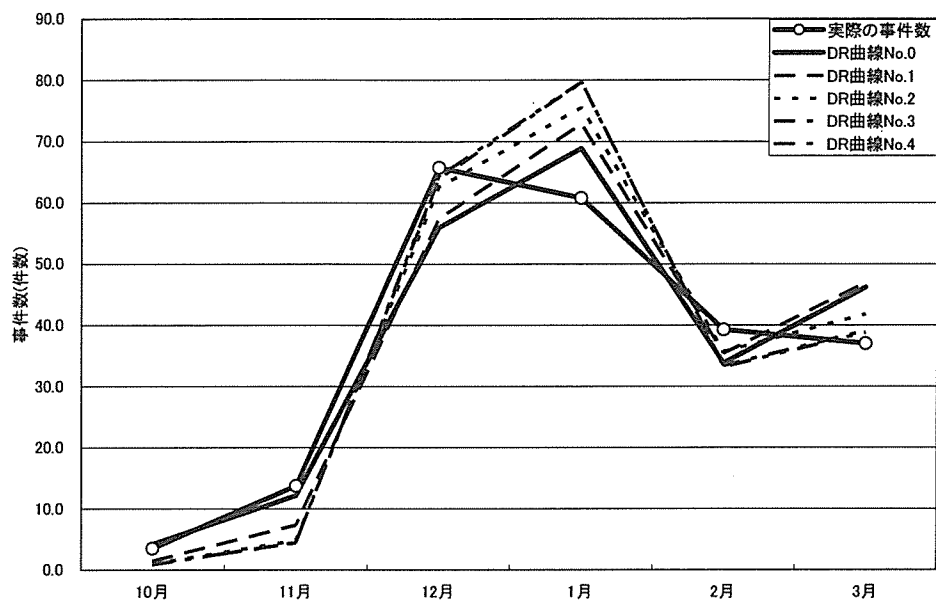
図5 ノロウイルス食中毒を引き起こしうるカキの量(トン)



ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの量=DR 曲線 No. 0~4 と文献 3 のカキ 1 個当たりのノロウイルス・コピー数から計算した「ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの割合」×「カキの消費量」

カキの消費量=10 都市中央卸売市場における卸売数量(2002 年 7 月~2006 年 6 月の月別平均)

図6 「ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの消費量×変数＝ノロウイルス食中毒件数」
(10月～3月)



「ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの消費量×変数＝ノロウイルス食中毒件数」として、10月～3月まで6ヶ月間をWinBUGS上でシミュレーション

ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの消費量＝DR曲線 No. 0～4 と文献3のカキ1個当たりのノロウイルス・コピー数から計算した「ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの割合」×「カキの消費量」

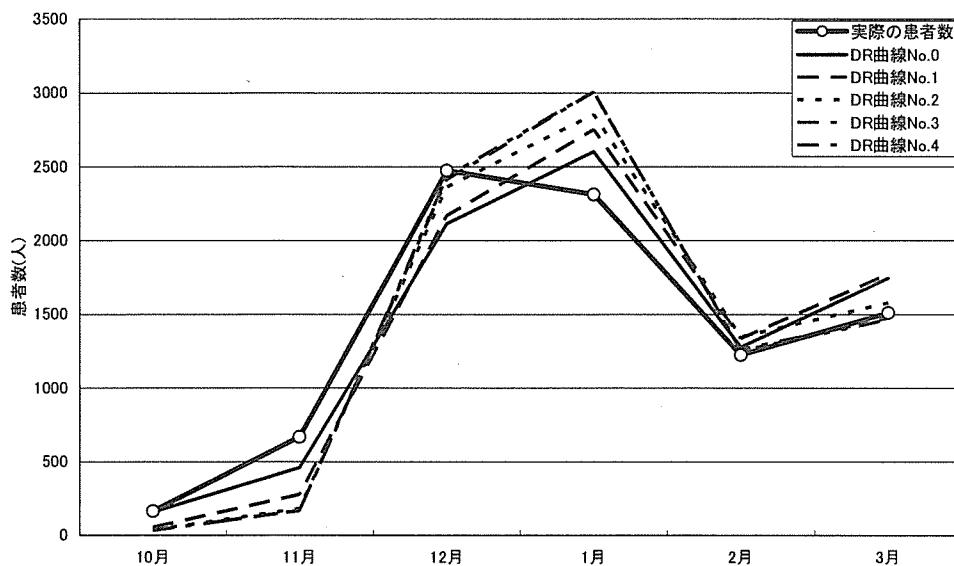
カキの消費量＝10都市中央卸売市場における卸売数量(2002年7月～2006年6月の月別平均)

カキ消費量がカキの10都市中央卸売市場卸売数量に比例すると仮定

ノロウイルス食中毒件数＝食中毒発生事例のノロウイルス食中毒事例数(2002年7月～2006年6月の月別平均)

全被害実態を把握できていると仮定

図7 「ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの消費量×変数＝ノロウイルス食中毒患者数」(10月～3月)



「ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの消費量×変数＝ノロウイルス食中毒患者数」として、10月～3月まで6ヶ月間をWinBUGS上でシミュレーション
 ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの消費量＝DR曲線 No. 0～4 と文献3のカキ1個当たりのノロウイルス・コピー数から計算した「ノロウイルス食中毒を起こしうるカキの割合」×「カキの消費量」

カキの消費量＝10都市中央卸売市場における卸売数量(2002年7月～2006年6月の月別平均)

カキ消費量がカキの10都市中央卸売市場卸売数量に比例すると仮定

ノロウイルス食中毒患者数＝食中毒発生事例のノロウイルス食中毒患者数(2002年7月～2006年6月の月別平均)

全被害実態を把握できていると仮定