

するため、公衆衛生の見地から効果的な対策を確保するために定められた法律である。その対象には、食品だけでなく、食品添加物、器具・容器包装、おもちゃ、洗剤も含まれている。

食品衛生法には、規格基準、表示基準、管理基準、施設基準など、販売用の食品、添加物の製造、加工、使用、調理、保存方法や成分について、基準や成分規定が定められている。規格基準が定められた食品などで、その規格基準に適合しないものは、販売などが禁止されている。さらに、主な監視体制（国内流通食品、輸入届、検査命令）や、違反事例に対する行政処分・罰則などが定められている。

(1) 不衛生食品等の販売等の禁止

腐敗や変敗したものまたは未熟であるもの、有毒・有害な物質が含まれているか付着しているもの（その疑いがあるものも含む）、病原微生物により汚染されているもの（その疑いがあるものも含む）で、人の健康を損なうおそれがあるもの、不潔、異物の混入、添加などにより、人の健康を損なうおそれがある食品や添加物を、販売や販売に用いるために採取・製造・輸入・加工・使用・調理・貯蔵・陳列することが禁止されている。

(2) 病肉等の販売等の制限

豚丹毒や寄生虫病などの疾病にかかっている（その疑いあるものを含む）、またはへい死した家禽（鶏、あひる、七面鳥など）や獣畜（牛・馬・豚など）の肉、乳などは食品としての販売などが禁止されている。また、家きんや獣畜の肉、臓器、食肉製品などを輸入する際は、輸出国の政府機関による衛生証明書が必要となる。

(3) 食品添加物の安全確保

食品添加物は、食品の保存や風味、香りを付けるなどの目的で食品の製造・加工の工程で使用されるものである。食品添加物は、安全性が確認され、厚生労働大臣が指定したものに限り、製造や使用、販売などが認められている。食品添加物は、指定添加物、既存添加物、天然香料、一般飲食物添加物など、いくつかの種類に分類されている。さらに、原則として食品に使用した添加物は全て表示が義務づけられている。

(4) 食品等の規格および基準

販売用の食品、添加物の製造、加工、使用、調理、保存方法および成分について、基準や成分規格が定められている。規格基準が定められた食品などで、その規格基準に適合しないものは、販売などが禁止されている。

(5) 器具・容器包装、おもちゃなどの安全確保

合成樹脂製の器具や容器包装、ガラス製、陶磁器製およびホウロウ引きの器具や容器包装、ゴム製の器具や容器包装、金属缶については、個別に規格が設定されている。

油脂または脂肪性食品用の器具・容器包装にフタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（DEHP）を用いた塩化ビニル（PVC）の使用が禁止されるなど、一般規格などが設定されている。また、おもちゃには、フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（DEHP）、フタル酸ジイソノニル（DINP）を用いた塩化ビニル（PVC）の使用が禁止されている。洗剤では、ヒ

素、重金属、メタノールなどの試験法、漂白剤・着色料などの規格および使用基準が設定されている。

(6) 表示の基準など

内閣総理大臣は販売用の食品、添加物または規格基準の定められた器具、容器包装の表示については必要な基準を定めており、基準に合う表示がなければ販売などができない。食品衛生法による表示に関する業務が、厚生労働省から2009（平成21）年に新たに設置された内閣府消費者庁に移管されたため、内閣総理大臣がその基準を定めることとなった。

食品衛生法により、表示が必要な項目は、以下のとおりである。

名称（品名）
 添加物
 消費期限または賞味期限
 保存方法
 製造者など（輸入業者）の氏名または名称および製造所など（輸入業者）の所在地
 遺伝子組換え食品である旨
 アレルギー物質を含む旨

なお、食品の表示には、以下の機能が期待されている。

- ① 基準遵守促進機能
 - ・表示させることによる事業者に対する心理的効果
 - ・行政当局などが規格基準遵守の確認の際に利用する情報
- ② 消費者への情報伝達機能
 - ・表示事項に留意しなければ健康危害が生じる恐れがある場合の表示
 - ・公衆衛生の見地から、消費者が食品の内容を理解し、選択するための表示
- ③ 流通事業者などへの情報伝達機能
 - ・販売し、または営業上使用する際に留意すべき情報
 - ・製造者が付けた表示により、販売者が容易に消費者に情報提供できるようにする機能

(7) 自主管理体制

全ての食品営業者は、衛生的で安全な食品を消費者に提供する義務と責任がある。営業者や食品衛生責任者だけでなく、従事者までが一体となって、常に食品の安全性を確保できるように、自ら積極的に衛生管理（自主管理）を進めることが大切である。

自主管理の具体的な内容には、次のようなものがある。

- ① 施設の管理
- ② 食品取扱設備の管理保全
- ③ 給水および汚物処理

- ④ 食品の取り扱い
- ⑤ 従事者にかかる衛生管理
- ⑥ 食品の品質（有害物質を含む）の検査および管理
- ⑦ 営業にかかる運営
- (8) 食品中の残留農薬など

家畜や水産物などの疾病の予防や治療に用いられた動物用医薬品・飼料添加物・農薬（以下「動物用医薬品など」という）、環境汚染などに由来する有害化学物質などが食品中に残留した場合、健康危害を発生させる可能性がある。そのため、畜産水産食品中の残留物質に対しては、動物用医薬品は「薬事法」で、飼料添加物は「飼料の安全性の確保および品質の改善に関する法律」で、農薬は「農薬取締法」にもとづき、生産段階での使用が規制されている。

さらに、科学的知見が得られた農薬、飼料添加物、動物用医薬品の食品中への残留基準は、食品衛生法にもとづく食品規格の1つとして設定されており、2009（平成21）年7月現在、817品目に上る。また、2003（平成15）年5月の食品衛生法の一部改正を受け、残留基準が設定されていない動物用医薬品などが一定の量（一律基準：0.01ppm）を超えて残留する食品の流通を原則禁止する「ポジティブリスト制度」が導入され、2006（平成18）年5月から本格的に実施されている。今後、食品安全委員会での食品健康影響評価により、残留基準の見直しが行われることとなっている。

3.3 食品の製造過程の管理の高度化に関する臨時措置法（略称：HACCP 支援法）

食品に起因する衛生上の危害の発生防止と適正な品質の確保を図るため、食品の製造過程の管理の高度化を促進するための法律で、以下の食品を取り扱う工場が HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) の対象となっている。

- ① 乳
- ② 乳製品
- ③ 清涼飲料
- ④ 食肉製品
- ⑤ 魚肉練り製品
- ⑥ 容器包装詰加圧加熱殺菌食品

3.4 その他の食品衛生に関する法規

食品衛生関連法規には、健康増進法、薬事法、食鳥検査法、と畜場法、その他に感染症予防法、栄養士法、調理師法、製菓衛生師法、化製場などに関する法律、水道法、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）、毒物および劇物取締法などがある。

(1) 健康増進法

急速な高齢化の進展や疾病構造の変化に伴い、国民の健康の増進の重要性が著しく増大

していることから、国民の健康の増進を総合的に推進するための基本的な事項を定めるとともに、国民の栄養の改善など健康の増進を図るための措置を講じることにより、国民保健の向上を図ることを目的とした法律である。

保健機能食品（特定保健用食品や栄養機能食品）や特別用途食品に関する表示基準などが定められている。

(2) 薬事法

医薬品や医薬部外品、化粧品および医療機器の品質、有効性や安全性確保のための規制や、指定薬物の規制、医薬品や医療機器の研究開発を促進し、保健衛生の向上を図ることを目的とした法律である。食品との関係では、未承認の動物用医薬品の家畜への使用を禁止している。

(3) 食鳥検査法（食鳥処理の事業の規制および食鳥検査に関する法律）

食鳥（鶏、あひる、七面鳥など）をと殺、その羽毛を除去、食鳥の内臓を摘出する食鳥処理場の設置やその衛生的な管理、食鳥の検査方法などについて定めた法律である。

(4) と畜場法

食用に供する目的で獣畜（牛、馬、豚、めん牛および山羊）をと殺、解体するためのと畜場の設置やその衛生的な管理、と畜検査員が行う検査などについて定めた法律である。

4 食品衛生行政の役割と組織

4.1 食品衛生行政の役割

すべての国民が、憲法第25条で保障された「健康で文化的な最低限度の生活」を営むために、国は食品の安全性を確保し、積極的に必要な施策を実施することが不可欠である。そのために、市場原理だけでは提供できないサービスの提供、民間活力が発揮できる枠組の構築、およびそのための財政や人的資源の確保などが、行政に求められる重要な機能である。

4.2 食品衛生行政と組織（図2.1）（図2.2）

わが国の食品安全行政の基本となるのは、食品安全基本法である。現在、食品に関するリスク評価を行う食品安全委員会と、リスク管理を行う厚生労働省と農林水産省、消費者庁、さらに地方自治体の食品安全に関する部局がそれぞれ連携して食品の安全確保に努めている。

(1) 食品安全委員会

食品安全基本法にもとづきリスク評価を行い、リスク管理を行う行政機関である厚生労働省や農林水産省への勧告や、リスク管理の実施状況をモニタリングしている。また、国内外の危害情報を一元的に収集・整理するとともに、国などが実施するリスクコミュニケーションを総合的にマネジメントしている。

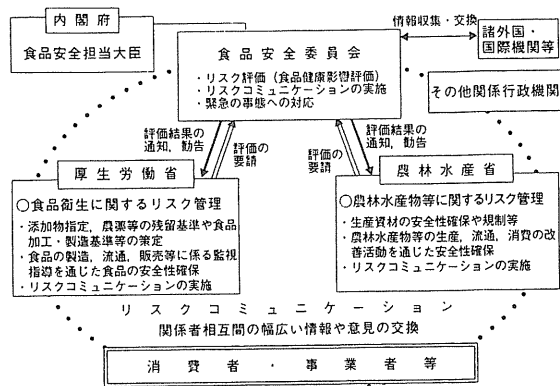
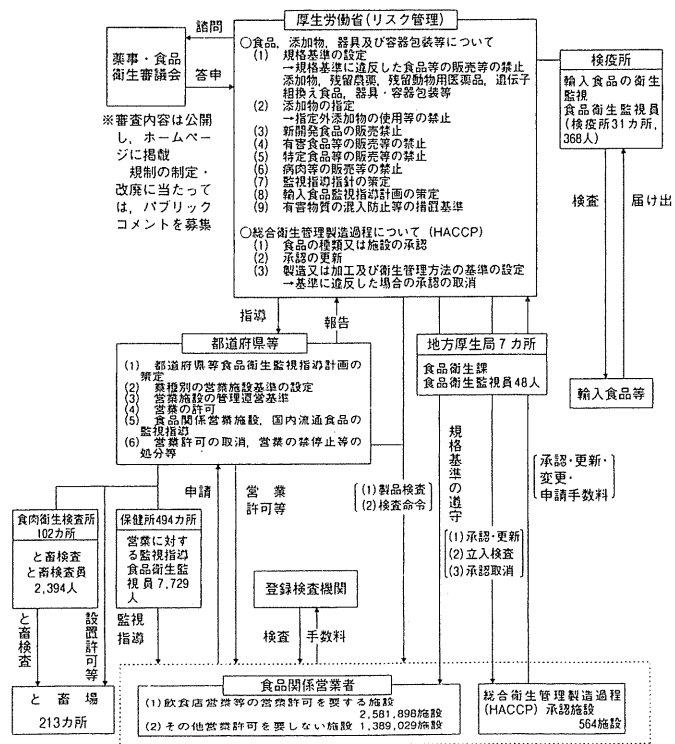


図2.1 新たな食品安全行政



資料 厚生労働省「保健・衛生行政業務報告」
注 数字は平成21年3月末現在。ただし、保健所数は平成22年4月1日現在。

図2.2 食品安全行政の概要

委員会は、毒性学、微生物学、有機化学（化学物質）、公衆衛生学、食品の生産・流通システム、消費者意識・消費行動、情報交流などの専門家7名の委員により構成されている。さらに、延べ200名程度の専門委員からなる専門調査会が設けられ、リスク評価を行っている。

(2) 厚生労働省

1938（昭和13）年に厚生省衛生局が設置されて以来、数度の組織改正および2003（平成15）年7月の食品安全委員会の発足により、現在は「医薬食品局食品安全部」に改組され、リスク管理を担当している。食品安全部は、企画情報課、基準審査課、監視安全課の3課と、検疫所業務管理室、輸入食品安全対策室、食中毒被害情報管理室、新開発食品保健対策室の4室からなり、食品衛生法などにもとづく食品に関するリスク管理を行っている。また、輸入食品の監視業務は、全国31カ所の検疫所が担当している。

(3) 農林水産省

2次生産（農作物・畜産物・水産物）から流通までを所管している。農業取締法や飼料安全法などにもとづき、地方農政局や消費技術センターなどが、農産・畜産・水産に関するリスク管理を行っている。

(4) 消費者庁・消費者委員会

2009（平成21）年9月に消費者保護の視点から政策全般を監視する組織として発足した。消費者庁では、食品安全基本法に規定された基本的事項の策定や、食品の安全性確保に関する関係者相互間の情報や意見の交換に関する関係行政機関の調整を行う。食品の表示に関しては、食品衛生法、農林水産物の規格化および品質表示の適正化に関する法律（JAS法）、不当景品類および不当表示防止法（景表法）、健康増進法などの法律にもとづく食品の表示基準の企画・立案、ならびに執行を行っている。

(5) 地方自治体

都道府県や保健所を設置する市町村などの地方自治体に食品安全に関する部局が設けられている。そのなかの1つである保健所では、管内で製造され、流通する食品の取去検査や、食品関係事業者の営業の許可、衛生監視や指導、食中毒発生時の調査や違反業者に対する行政処分、食品衛生法や各自治体の条例に関する調査や違反に対する行政処分、事業者や住民に対する食品衛生に関する情報提供、教育・知識の普及、食品に関する苦情への対応・調査に関する業務を行っている。

5 食品衛生監視員と食品衛生管理者

5.1 食品衛生監視員（食品衛生法第30条）

食品衛生監視員は、国の検疫所や地方自治体の保健所に所属し、食品の検査、食中毒の調査、食品製造業や飲食店の衛生監視、指導および教育を行っている。2009（平成21）年3月末現在、食品衛生監視員は検疫所368人、地方厚生局48人、保健所7729人である。

食品衛生監視員には、営業の場所などへの立入権、食品や添加物などの検査権ならびに取去権が与えられている。2003（平成15）年の食品衛生法改正により、国の指針にもとづいて都道府県などが食品衛生監視計画を策定し、地域の実情に応じて重点的に、かつ効率的に監視指導が実施されている。2008（平成20）年度の営業許可の取り消し、営業の禁絶、その他あわせて行政処分件数は6400件、告発件数は2件であった。

この他に、卸売市場の検査所での衛生監視や、厚生労働省や都道府県・政令指定都市、中核市、保健所設置市などで、食品衛生行政に関する業務を担当している監視員もいる。

5.2 食品衛生管理者（食品衛生法第48条）

乳製品や添加物、食肉製品製造業など、製造または加工の過程において、特に衛生上の考慮を必要とする食品の製造・加工を行う営業者は、その製造工程などを衛生的に管理させるために、その施設ごとに専任の食品衛生管理者を置かなければならない。（表2.2）

食品衛生管理者は、管理すべき食品や添加物が、食品衛生法などの関連法令に違反しないように、食品や添加物の製造や加工に従事する者を監督する義務がある。また、法令違反や食品衛生上の危害の発生を防止するために、衛生管理の方法をはじめとする食品衛生に関する事項について、必要に応じて意見を述べなければならない。

表2.2 食品衛生管理者が必要な施設など

乳製品
指定添加物
ほか食品衛生法施行令第13条により定める以下の食品等 全粉乳(その容量が1,400グラム以下である缶に収められるものに限る)
加糖粉乳
調整粉乳
食肉製品
魚肉ハム
魚肉ソーセージ
放射線照射食品
食用油脂(脱色又は脱臭の過程を経て製造されたものに限る)
マーガリン
ショートニング
添加物(食品衛生法第11条第1項の規定により規格が定められたものに限る)

6 食中毒対策

食中毒による患者数は、平成元年以降毎年2～3万人で推移している。近年はノロウイルスやカンピロバクターによる患者が増加傾向にある。また、清涼飲料水への異物混入、ミニマムアクセス米による事故^{*1}、乳・乳製品へのメラミン添加事件^{*2}、家庭での調理品（フグ食中毒）による死亡事故など、食の安全を脅かす事件が相次いで発生している。

^{*1} ミニマム・アクセス米による事故：最低輸入機会の制度で購入された米が貯蔵・保管の不備によりカビが発生した事故。

^{*2} メラミン添加事件：8章のコラムに記載。

食中毒が疑われる患者を診断した医師には、24時間以内に最寄りの保健所長への届出義務が課せられている。保健所長は、原因を究明して調査票を作成し、その結果を都道府県知事宛に報告する。知事は、それを厚生労働省に提出することとなっている。

1996（平成8）年の腸管出血性大腸菌 O157の発生を受け、食中毒予防のための「家庭用衛生管理マニュアル」と「大量調理施設衛生管理マニュアル」が作成され、予防対策が充実されている。

また、近年の冬場のノロウイルスによる食中毒患者の増加をふまえて、2007（平成19）年10月には、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会食中毒部会において「ノロウイルス食中毒対策（提言）」が取りまとめられている。

さらに、2008（平成20）年に千葉県・兵庫県の広域で発生した中国産冷凍ギョウザの農薬混入食中毒事件をふまえて、情報の集約・一元化体制の強化や緊急時の速報体制の強化が行われている。

7 輸入食品の安全確保対策

日本の食糧需給における輸入食品の割合は、エネルギーベースで約60%を占めている。わが国と異なる生産条件や規制の下で製造・加工された輸入食品の安全性を確保するために、「輸入食品監視指導計画」が策定されている。

食品衛生法にもとづく輸入食品監視指導は、輸入届出書の審査、保税地域^{*3}での立ち入り検査、サンプリング、化学的・微生物学的検査などにより実施している。2008（平成20）年度の輸入食品届出件数は約176万件であるが、その内の約11.0%に当たる約19.4万件について検査を実施している。

7.1 食品の安全確保のための国際的動向

日本は、量としても、種類としても多くの食料を諸外国から輸入している。しかし、食品の規格基準や表示基準などの規格認証制度は、各国の食習慣や社会経済情勢などの違いがあり統一されていない。したがって、食品の輸出入に伴う経済摩擦を回避するために、食品に関する基準の整合化が必要とされている。それらの食品に関する国際的な規格などを策定するために、FAO / WHO 合同食品規格計画（コーデックス）が設置されている。

(1) コーデックス（FAO / WHO 合同食品規格計画）

コーデックス委員会（Codex Alimentarius Commission）は、FAO / WHO 合同食品規格計画の実施機関として、1962（昭和37）年にFAO（Food and Agriculture Organization；国連食糧農業機関）およびWHO（World Health Organization；世界保健機関）が合同で設立した国際政府間組織である。事務局はFAO 本屋内（ローマ）にあり、2010（平成22）年2

^{*3} 保税地域：輸入品に対して、税関での許可がおりていない貨物を保管しておく場所。

月現在、182カ国、1加盟機関（EU）が加盟している。日本は1966（昭和41）年から加盟している。

コーデックス委員会は、国際食品規格の策定を通じて、消費者の健康を保護するとともに、公正な食品の貿易を確保することを目的としている。

コーデックス委員会には、執行委員会、21の課題別部会、1つの特別部会および6つの地域調整部会が設置されている。部会は、参加国の中から選ばれたホスト国が運営しており、会議は通常ホスト国で開催される。コーデックス総会は、毎年1回開催され、各種の委員会や部会などで決定された規格・基準などの最終的な採択が行われる。

(2) WTO (World Trade Organization ; 世界貿易機関)

国家間の貿易に関する交渉は、1944（昭和19）年に発足したGATT（General Agreement on Tariffs and Trade ; ガット：関税および貿易に関する一般協定）ウルグアイラウンドで話し合われてきたが、1995（平成7）年には自由貿易を推進することを目的にWTOが設立され、農産物を含む食品もその対象となった。しかし、SPS協定（Sanitary and Phytosanitary Measures ; 衛生植物検疫措置の適用に関する協定）による各国の食品に関する衛生基準の差が農産物の貿易障壁となっていた。そのため、コーデックス委員会が策定した食品規格は、WTO（World Trade Organization ; 世界貿易機関）の多角的貿易協定の下で、国際的な制度調和を図るものとして位置付けられている。

3 食品を取り巻く新たな課題と取り組み

今後、食品の流通のグローバル化、新たな食品の開発、食糧の大量生産・大量消費に伴い、次のようなことがらが問題になる。

(1) 新たな健康危機管理と食中毒対策

健康被害発生情報の早期収集解析評価システムと長期監視システムの構築や、発生時の即応体制の強化、食中毒発生情報の公表、原因究明の強化、危険度（リスク）評価の確立および科学的根拠に立脚した食品安全対策確保の推進、食品中化学物質の安全対策の推進が必要とされている。

(2) 新しい食品と輸入食品の安全性確保対策

バイオテクノロジー応用食品対策や食物アレルギー対策、栄養補助食品対策、輸入食品対策、試験・検査技術の高度化および普及の推進が必要とされている。

(3) 生産から食卓までの全課程における食中毒予防対策

農場、水産食品、と畜場・鳥肉処理場などにおける対策、食品製造・加工施設・大量調理施設の対策、家庭での予防対策や、公正で効率的な食中毒予防体制の整備が求められている。

コラム 「健康食品」について

健康の保持増進に資する食品として販売・利用されている食品を「健康食品」とよぶ。しかし、法令に定義されている「保健機能食品」を除き、「いわゆる健康食品」については、明確な定義はありません。

「いわゆる健康食品」のうち、その有効性について国が制度化しているものは、「保健機能食品」とよばれ、「特定保健用食品」と「栄養機能食品」の2種類からなります。

(1) 特定保健用食品：おなかの調子を整えるなど、特定の保健の用途に資することを目的として、健康の維持増進に役立つまたは適する旨の表示（健康強調表示）について厚生労働大臣が個別に許可または承認した食品。2010（平成22）年3月現在、913商品が許可・承認されています。

(2) 栄養機能食品：定められた規格基準に適合していれば、国への許可申請や届出なくして、厚生労働省が指定した栄養成分の機能を表示できる食品。

また、国民栄養の改善を図る見地から、特に適正な使用が必要な者に用いる食品を対象としたものが「特別用途食品」です。2009（平成21）年4月から、新しく、①病者用食品（許可基準型、個別評価型）、②妊産婦・授乳婦用粉乳、③乳児用調整乳、④えん下困難者用食品の4つに区分されています。

食品として販売されている物について、健康の保持増進の効果などに関し、著しく事実に相違する、著しく人を誤認させるような広告などを表示してはならないと定められています。また、健康の保持増進効果などの虚偽・誇大広告などの禁止や、栄養機能食品にふさわしくない表示の禁止など、保健機能食品における表示の規制強化など、適正な表示が行われるように指導されています。

【問題】

下記の文章の（ ）に適切な語句を入れよ。

- (1) 食品衛生に関する法律には、(①) や (②) がある。
- (2) 食品の安全性を確保するための基本理念は、(③) に記されている。
- (3) 食品安全基本法では、国・地方公共団体および食品関連事業者の責務、(④) の役割などを明らかにしている。
- (4) 食品衛生法の目的は、(⑤) に起因する衛生上の危害の発生を防止することである。
- (5) 牛海綿状脳症（BSE）の国内発生を受けて、2003（平成15）年7月に内閣府に(⑥) が設立された。
- (6) 食品の安全性を確保するために、(⑦) が導入されている。
- (7) リスク分析は、(⑧)、(⑨)、(⑩) の3要素から構成される。

- (8) リスクコミュニケーションの取り組みとして、審議会の(⑪)や意見提出手続き(⑫)が実施されている。
- (9) 輸入品や食品企業に対する衛生監視や衛生指導を行う国や地方自治体の職員は、(⑬)とよばれる。
- (10) 食品衛生上の考慮を必要とする食品の製造・加工業者は、(⑭)を選任しなければならない。
- (11) 国際的な食品の規格や基準を作成しているFAOとWHOの合同委員会は、(⑮)委員会とよばれる。

参考文献

- 1) 財団法人厚生統計協会 国民衛生の動向2010・2011

食品市販後調査の実行可能性の検証とシグナル検出方法の検討

前屋敷明江^{*1} 赤羽 学^{*1} 杉浦 弘明^{*1} 鬼武 一夫^{*2}
 大日 康史^{*3} 岡部 信彦^{*3} 長谷川 専^{*4} 山口健太郎^{*4}
 牛島由美子^{*4} 鈴木 智之^{*4} 今村 知明^{*4}

市販後医薬品では、副作用報告等情報を用いたシグナル検出手法が開発されており、日本では医薬品医療機器総合機構が取り組みを進めている。一方、市販後食品に起因する健康障害発生の調査方法は未確立で、その必要性が増している。本研究では、医薬品市販後調査の概念を活用することで食品でも健康障害発生の早期察知が可能ではないかと考え、食品市販後調査の実行可能性を検証した。

生活協同組合の組合員の協力と同意のもと、インターネットアンケート調査による毎日の健康調査を行うとともに、当該生協での食品購入データを取得した。医薬品副作用の手法を参考に食品と症状の組み合わせによるシグナル検出指標値を算出した結果、健康障害が想定されるいくつかのシグナルが検出された。今後、多様なシグナル検出手法を併用しながら健康障害検出基準を見出し食品市販後調査の分析精度を高めていく必要があるものの、食品市販後調査が実行可能であることが示唆された。

キーワード：食品の市販後調査、シグナルの検出、健康調査、インターネットアンケート調査、健康障害

Verification of Feasibility of Post-marketing Monitoring and Discussion of Signal Detection Methods: Maeyashiki A^{*1}, Akahane M^{*1}, Sugiura H^{*1}, Onitake K^{*2}, Ohkusa Y^{*3}, Okabe N^{*3}, Hasegawa A^{*4}, Yamaguchi K^{*4}, Ushijima Y^{*4}, Suzuki T^{*4}, Imamura T^{*4}

Signal detection methods using data, such as adverse drug reactions reporting, have been developed for post-marketing drugs. These methods have been examined in Japan by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. However, no survey method has been established to study the food borne health disorder resulting from post-marketing foods. In this study, we utilized the post-marketing surveillance for the early detection of food borne health disorder and examined the feasibility of post-marketing monitoring. We obtained consent from the union members of the

^{*1}奈良県立医科大学 健康政策医学講座
 〒634-8521 柳原市四条町 840 番地

^{*2}日本生活協同組合連合会

^{*3}国立感染症研究所感染症情報センター

^{*4}株式会社三菱総合研究所
 E-mail: hamue@narmed-u.ac.jp

受付日：2011年7月20日

採択日：2011年11月7日

【第30回医療情報学連合大会推薦論文】

^{*1}Department of Public Health, Health Management and Policy, Nara Medical University School of Medicine
 840 Shijo, Kashihara, Nara, 634-8521, Japan

^{*2}Japanese Consumers' Co-operative Union (JCCU)

^{*3}Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Disease

^{*4}Mitsubishi Research Institute, Inc

14 食品市販後調査の実行可能性の検証とシグナル検出方法の検討

Japanese Consumers' Co-operative Union (JCCU) and collected product purchase data at the JCCU to conduct a daily health survey using Internet questionnaires. We calculated the signal detection indexes for some combinations of foods and symptoms, referring to the procedures for adverse drug reaction, and detected several signals that indicated health disorder. Our results demonstrate the feasibility of post-marketing monitoring. In the future, we will determine the threshold of alert about health problems using various signal detection methods to improve the precision of analysis based on post-marketing monitoring.

Key words: Post marketing monitoring, Signal detection, Health survey, Internet questionnaires, Health disorder

1. はじめに

市販後医薬品の安全対策業務分野では、自発報告データから特定の医薬品と副作用の組み合わせをシグナルとして検出することを目的に、データマイニング手法を用いたシグナル検出手法の研究開発が行われている。シグナルは、特定の医薬品と副作用の組み合わせに関する報告数が他の医薬品や副作用に比べて統計学的に有意に多い場合に、安全性について対策が必要となる可能性があるものとして検出される¹⁾。諸外国の各機関で用いられている手法としては、WHO (World Health Organization) のUMC (Uppsala Monitoring Centre) で用いられているBCPNN (Bayesian Confidence Propagation Neural Network)²⁾やオランダのLareb (Netherlands Pharmacovigilance Centre) で用いられているROR (Reporting Odds Ratio)³⁾等がある。日本では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) が、企業等から収集した副作用等情報に対して、データマイニング手法を用いたシグナル検出を安全対策に導入すべく、国内副作用データベースを用いた検討を行い、2009年4月より本格導入されている⁴⁾。

一方、市販後食品においては、中国製冷凍食品-ササ事件等の発生や、食品テロに関する世界的関心が高まっているにも関わらず、広域市販食品に起因する健康障害の散発発生などの健康障害を調べる方法は確立されていない。そのため、その

実態も不明なままに食中毒等の食品による健康障害も繰り返されている可能性が高い。食品による健康障害から消費者を守るためには、未然防止対策および早期察知が重要であり、とくに早期察知においては、食品の市販後調査 (食品 PMM: Post Marketing Monitoring) が有効な解決手段になりうる。その方法としては、市販されている食品の喫食状況とその喫食者の健康状態を組み合わせたモニタリングが想定されるが、実効性のある調査が困難であるため、ほとんど行われてこなかった。しかし、近年のパソコンおよびインターネットの普及から困難とされてきた食品 PMM の実施に活路が見出せるようになってきている。杉浦らは、インターネットを利用したアンケート調査を毎日繰り返し行うことによって、地域住民から直接日々の症状を収集するシステム (WDQH: Web-based Daily Questionnaire for Health) を構築し、インターネットを用いた症候群サーベイランスとして運用している⁵⁾。この方法を活用し、調査対象者に日々の健康調査を行うとともに調査対象者の食品購入データを入手すれば、ある種類の食品の購入者に健康障害が起きているかをモニタリングすることが可能となる。医薬品副作用におけるシグナルの検出手法が本格導入されている現在、一般住民から送られてきたこれらの情報を総合することで、日々身体に取り込まれる医薬品や食品からどのような健康障害が起きているのか分析できる時代となり、医療機関や管轄保健所を超えた広域での健康障害の早期察知のプロセスを見出すことが可能となる。

本研究では、すでに導入されている医薬品副作用におけるシグナル検出手法を参考にしながら、食品と健康状態との組み合わせに対するシグナルの検出を試み、食品 PMM の実行可能性を検証した。

2. 目的

本研究は、市販された食品による食中毒に関する健康障害の発生を早期に発見するため、食品 PMM の実行可能性を検証することを目的として行った。これにより食品による健康障害の実態を明確にするとともに、健康障害の早期察知のためのアクティブサーベイランスとしての活用可能性を検討する。

3. 方法

1) データの収集方法

本研究は、日本生活協同組合連合会（以下、日本生協連）、コープネット事業連合およびコープとうきょう、コープこうべ（以下、協力生協）の協力を得て、協力生協がインターネットを通じて販売した食品に対する PMM の実行可能性の検証を実施した。

健康調査は、日本生協連が管理するインターネットアンケートシステムのモニター登録システム（以下、登録システム）において WDQH の調査方法¹³⁾を用い、調査対象者から日々の健康状態を直接収集した。WDQH とは、インターネットを用いて住民の全調査期間の健康情報を毎日収集する多肢選択法の疫学調査で、主に感染症に伴う身体症状を調査する目的として開発され 2007 年から実施されている調査方法である。調査対象者は、インターネットを通じて食品等の商品を購入している協力生協の組合員のうち、登録システムにて健康調査および調査期間中にインターネットを通じて協力生協から購入した商品のデータ提供に同意した組合員（以下、組合員）計 829 世帯である。組合員には当該組合員とその世帯構成員全員について調査項目への回答を依頼した。調査は、2010 年 1 月 20 日から 4 月 30 日までの期間

で実施した。調査の実施にあたっては、登録システムにおいて、連絡用メールアドレス（ID を兼ねる）、パスワード、組合員コード、居住地（市区町村まで）、組合員を含む世帯構成員の情報（年齢、性別）、健康調査への希望回答頻度（毎日、隔日、2 日おき）の情報登録を依頼した。なお、これらの情報項目については、登録情報から個人を特定できることのないよう個人情報保護に配慮した。

健康調査の調査項目は、微熱（38.5 度未満）、高热（38.5 度以上）、鼻水、咳、下痢、嘔吐、けいれん、目のかゆみ、発疹、関節痛、頭痛、のどの痛み、くしゃみ、皮膚のかゆみ、手あれ、不眠、胃痛または腹痛の各症状の有無、およびインフルエンザと診断されたか否か、感染性胃腸炎と診断されたか否かの 19 項目とした。商品購入データ項目は、組合員コード（健康調査との紐付けのため）、調査期間中にインターネットを通じて購入した商品データ〔注文日、注文商品名（食品）、JAN（Japanese Article Number）コード、SKU（Stock Keeping Unit）、注文数量〕であり、これらの情報を管理しているコープネット事業連合、コープこうべからデータを入手した。なお、健康調査データおよび商品購入データ等は個人を特定できないように匿名化した。データの性格と機微情報に該当するものであるため、個人情報と同等の管理を行った。

2) 分析データの作成

本研究の調査方法では、購入食品を喫食した世帯構成員が特定できないため、組合員とその世帯構成員全員の健康調査の回答データをそのまま個人単位で利用するのではなく、世帯単位のデータに集約した。健康調査データは、組合員とその世帯構成員が同じ組合員コード（以下、組合員 ID）で登録されており、内訳として個々の症状に関する回答が報告されている。そこで、組合員 ID 単位（以下、世帯）、つまり同一の組合員 ID 内で一日に 1 人でも当該症状の報告があれば、その組合員 ID 内ではその日に当該症状あり、と判断して集約を行った。

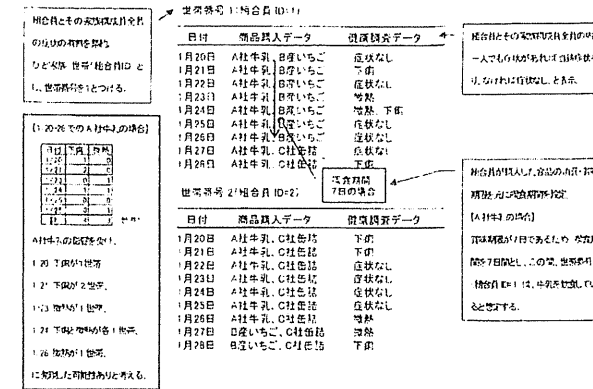


図 1 分析データ例（商品購入日 1/20、喫食期間 7 日の場合）

また、購入食品を組合員とその世帯構成員が喫食したタイミングも正確に特定できないため、世帯が食品を購入してから、一定の期間に喫食すると想定し、喫食期間を各食品の消費期限、賞味期限を元に決定した。しかし、冷凍食品等の賞味期限が 1 年を超える保存食品では、調査開始当初に購入した保存食品が、調査全期間にわたって症状発現の原因食品候補となり、調査を継続するほど、1 日の症状と食品の組み合わせ数が増加する。このことを回避するために本研究における喫食期間は最長で 30 日間とし、詳細分析が可能な範囲に限定した。

健康調査の分析データの対象症状は、19 の健康調査項目のうち食中毒に関連する 9 症状、微熱、高热、下痢、嘔吐、けいれん、発疹、頭痛、のどの痛み、胃痛または腹痛とした。

以上のようにして図 1 に示す形式で世帯ごとの調査期間中の各日での喫食可能性のある食品と発現した症状の組み合わせ分析データを作成した。

3) シグナルの検出

本研究における「シグナル検出」は、健康障害の可能性について注視すべき食品と症状の組み合わせを、統計指標値を用いて発見すること、と定義した。

表 1 2×2 クロス表

	症状 D	Not 症状 D	計
JAN1	n_{11}	n_{12}	$n_{1.}$
Not JAN1	n_{21}	n_{22}	$n_{2.}$
計	$n_{.1}$	$n_{.2}$	$n_{..}$

表 2 2×2 クロス表作成例

	下痢あり	下痢なし	計
A 社牛乳を買った	5	11	16
A 社牛乳を買っていない	1	1	2
計	6	12	18

表 1 に示すように注目する食品（JAN1）と症状（症状 D）に対する 2×2 クロス表を作成し、各セルに該当度数を表した。表 2 は「A 社牛乳」と「下痢」に着目した場合の作成例である。図 1 に示すように世帯番号（組合員 ID）が 2 種類、9 日間のデータであるため、全度数（ $n_{..}$ ）は 18 であり、そのうち「A 社牛乳」と「下痢」は 5 レコードに含まれている。同様に、全食品と 9 つの症状に対して 2×2 クロス表を作成し、各セルの度数を用いてシグナル検出指標値を算出した。

表3 シグナル検出手法と閾値の設定

シグナル検出手法	閾値
ROR	95%下限値[OR(-)]>1・条件1 有症世帯数>3 ……条件2

本研究におけるシグナル検出の指標の設定は、医薬品副作用のシグナル検出手法を参考とした。諸外国規制当局が採用している手法は、PRR (Proportional Reporting Ratio)^{12,13)}、ROR (Reporting Odds Ratio)^{5,6)}、BCPNN (Bayesian Confidence Propagation Neural Network)⁴⁾、MGPS (Multi-item Gamma Poisson Shrinker)¹⁴⁾ 等があるが、一般的に広く用いられているオッズ比 [Odds Ratio (以下、OR)] (前述した医薬品副作用の検出手法でいう ROR)、および ROR 採用機関で用いられている閾値^{5,6,15)} を適用した (表3の条件1)。RORの医薬品副作用報告データは、有害事象を発生した症例データのみで構成されており、薬剤使用して有害事象を起こしていない症例データ (分母データ) がなく、症例数でカウントされた値を用いてオッズ比 (OR) を算出している。一方、本研究の食品 PMM データは、食品を購入して症状が発生していない世帯も含むデータ (分母データ) を有しており、分母データも含む世帯数×日数でカウントされた値を用いてオッズ比 (OR) を算出する。

このため本研究の食品 PMM データは、医薬品では症例単位で報告がなされているのに対し、日単位で報告がされている。また報告される症状は入力者の主観によるもので、世帯によっては繰り返し何回も症状を報告する世帯 (以下、繰り返し有症報告世帯) が存在する。そのためシグナル検出される食品が多くなってしまふ。さらに繰り返し有症報告世帯によるシグナルの誤検出を回避するため、有症組員 ID 数が3世帯までは、偶然検出されたシグナルとみなし、有症組員 ID 数 (以下、有症世帯数) が4世帯以上報告されていることも閾値として加えた (表3の条件2)。

シグナル検出指標値は、2×2クロス表の各セルの度数を用いて、オッズ比 (OR)、オッズ比の95%下限値 [OR(-)]、を算出する (ただし、 $n_{11}=0$ または $n_{22}=0$ のときは対象外とし、 $n_{12}=0$ または $n_{21}=0$ のときは各セルに0.5を加えて計算する)。

$$OR = \frac{n_{11}/n_{21}}{n_{12}/n_{22}}$$

$$OR(-) = OR/\exp(1.96SE)$$

$$SE = \sqrt{(1/n_{11} + 1/n_{12} + 1/n_{21} + 1/n_{22})}$$

オッズ比 (OR) では、食品の購入と非購入に対して症状の報告割合に差があるかを評価する。本研究ではオッズ比 (OR) に加えて Z 値 (Zscore) も算出し、対象者全体での注目する症状の報告割合 (p_2) よりも、注目する食品の購入に限った場合の症状の報告割合 (p_1) かどの程度外れた値であるかも評価した。

$$Zscore = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{p(1-p)(1/n_{1+} + 1/n_{2+})}}$$

$$p = (p_1 n_{1+} + p_2 n_{2+}) / n_{+}$$

本研究で検討した閾値 (表3の条件1,2) によって検出された症状別のシグナル検出数と報告された症状そのものの出現率を表4に示す。次にシグナル検出結果を検討するため、検出指標 [オッズ比 (OR)、オッズ比の95%下限値 [OR(-)]、累積報告件数 m_{11} (以下、 m_{11})、Z 値] の算出結果と有症世帯数を合わせた3種類の順位表を下記のとおり表5~7として作成した (表4,5は4-2)、表6は4-3)、表7は4-4) に記載)。

・表5 症状別にシグナルが検出された食品を有症世帯数の多い順に並べた時のシグナル検出結果
組み合わせ: オッズ比 (OR)、オッズ比の95%下限値 [OR(-)]、 m_{11} 、有症世帯数

・表6 シグナルが検出された症状数が多い食品を多い順に並べた時のシグナル検出結果

表4 2010年4月30日時点での症状別シグナル検出数と出現率

症状	検出数	出現率 ($=n_{11}/n_{+}$)
のどの痛み	1,031	7.45%
頭痛	757	3.86%
胃痛または腹の痛み	700	2.59%
下痢	614	1.67%
発熱	504	2.18%
発疹	381	1.50%
高熱	143	0.33%
嘔吐	118	0.41%
チリレン	0	0.02%
総数	4,248	

・全報告の中で当該症状の報告率は0.02%出現しているが、チリレンと食品を組み合わせたシグナル検出はなかったため、0になっている

組み合わせ: オッズ比 (OR)、オッズ比の95%下限値 [OR(-)]、 m_{11} 、有症世帯数

表7 Z 値を多い順に並べた時のシグナル検出結果

組み合わせ: Z 値、 m_{11} 、有症世帯数

4. 結果

1) 食品 PMM 分析データの状況

2010年1月20日から4月30日間のインターネットアンケートによる健康調査を行い、組員829世帯のうち783世帯から回答を得た。分析対象データ総数は52,429世帯数・日で、9,541種の食品を含んでいた。

健康調査における有症報告状況を分析した結果、世帯 (組員 ID) により偏りがみられた。世帯数 (組員 ID 数) でみる有症報告回数は、半数弱は10回以下であるのに対し、70回以上が9世帯存在した。これらの世帯は、何かしらの症状を日々繰り返し報告しており、有症報告回数全体でみると、全8,363回のうち上位10世帯のみで800回 (全体の10%) であった。この上位10世帯は調査期間の2/3以上の日に有症報告を行っていた。この過度な繰り返し有症報告世帯による症状と購入食品との組み合わせによるシグナ

ルの誤検出を防ぐため、本研究では有症報告の多い上位10世帯を分析対象から除外した。これらにより、最終的な分析対象組員は773世帯、分析対象データ総数は51,514世帯数・日となった。

2) 症状別シグナル検出結果

表4に2010年4月30日時点での症状別のシグナル検出数、および各症状の出現率 (全報告に対する当該症状の報告率) を示す。本研究で検討した閾値 (表3の条件1,2) を用いた場合、全部で4,248件 (全組み合わせ数85,869件の約5%に相当) のシグナルが検出された。出現率が高いと検出数も多くなる傾向が確認されたが、下痢や高熱は出現率での順位よりも検出数での順位の方が高い傾向となった。

表5にのどの痛み等に関する症状別のシグナル検出指標値の算出結果を示す。各表は検出されたシグナルのうち、有症世帯数の多いものから上位10位を表示している。各症状には、新鮮さが要求される食品の牛乳、ヨーグルト等の乳製品、ハム、ソーセージ類、および生鮮食品では青ネギ、きのこ類、きゅうり等が比較的多く登場した。下痢に関しては、これらの食品ではほぼ占められていた。これに対し、高熱や嘔吐では調味料や粉もの等、症状によって登場する食品が異なる傾向がみられた。

3) 重複症状発現食品別シグナル検出結果

表6に食品別のシグナル検出結果を示す。同一食品に対してシグナルが検出された症状が多いものから上位10食品を表示している。最上位の食品では、6症状でシグナルが検出された。

4) Z 値によるシグナル検出結果

表7にZ 値の上位15個の食品名および症状、各指標値のリストを示す。Z 値が最上位の2食品はヨーグルトであった。

5. 考察

食品 PMM の実行可能性の検証は、すでに実施されている医薬品副作用におけるシグナル検出方法を参考にしてみた。データ総数51,514世

表5 症状別のシグナル検出計算結果 (上位10位)

a. のどの痛み

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
C産 もやし	1.12	1.01	471	97
C社 油あげ	1.35	1.14	152	65
C社 牛乳	1.20	1.08	391	56
D産 えのき茸	1.32	1.16	291	56
C産 青ねぎ	1.15	1.00	238	51
B社 チーズ	1.21	1.08	351	48
B社 かんもどき	1.43	1.23	215	39
C産 ふなしめじ a	1.18	1.01	190	39
C産 ふなしめじ b	1.24	1.02	114	38
E社 トマト (缶詰)	1.24	1.07	206	36

b. 頭痛

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
C社 牛乳	1.28	1.11	215	52
B社 チーズ	1.25	1.07	188	46
C産 ふなしめじ	1.68	1.43	173	40
A社 チョコレート	1.36	1.17	180	35
B社 マーガリン	1.33	1.11	128	30
E社 餃子	1.33	1.11	134	28
C産 パナナ	1.32	1.06	87	28
D社 さけフレーク	1.53	1.23	86	26
C社 ハム	1.26	1.04	118	23
C社 ミートボール	2.07	1.71	124	22

c. 胃痛または腹痛

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
A産 きゅうり	1.64	1.38	152	36
C社 牛乳	1.29	1.08	146	32
B社 チーズ	1.35	1.12	135	28
C産 青ねぎ	1.68	1.39	117	27
A社 チョコレート	1.26	1.03	113	27
C社 ミートボール	2.17	1.74	88	20
C社 ハンバーグ	1.62	1.28	75	18
D社 マヨネーズ	1.90	1.47	63	17
E社 ごま	1.59	1.23	61	17
B産 なら	1.47	1.13	61	16

d. 微熱

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
C産 もやし	1.51	1.28	178	52
A社 チョコレート	1.27	1.02	96	30
B社 マーガリン	2.46	2.03	125	26
E社 納豆	1.81	1.44	80	21
C産 青ねぎ	1.65	1.33	97	20
C産 ふなしめじ	1.48	1.08	40	20
B社 かんもどき	1.44	1.12	65	18
D社 さけフレーク	1.87	1.43	59	18
C社 ハム	1.32	1.03	70	16
F社 キムチ	2.08	1.60	62	16

e. 下痢

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
C社 たまご	1.41	1.18	148	33
A産 きゅうり	2.01	1.65	117	28
B社 チーズ	1.52	1.22	97	25
A社 チョコレート	1.45	1.15	83	25
C社 ハター	1.76	1.39	76	22
C社 牛乳	1.32	1.01	58	22
B社 マーガリン	1.63	1.26	67	18
G社 ソーゼーション	1.76	1.36	62	16
F社 ソーゼーション	2.78	2.13	60	15
C社 ハム	1.43	1.09	58	14

f. 発疹

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
C社 絹豆腐	1.57	1.31	151	21
C産 もやし	1.93	1.61	149	20
A産 きゅうり	2.73	2.26	135	18
C社 牛乳	1.69	1.38	107	13
C社 たまご	2.34	1.98	196	12
C産 青ねぎ	2.90	2.36	109	12
B社 チーズ	1.74	1.41	98	11
D産 えのき茸	1.35	1.04	61	11
A社 片栗粉	2.17	1.71	77	10
C社 ハム	1.52	1.15	55	10

g. 嘔吐

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
A社 うどん	3.03	1.96	23	13
B社 トマトケチャップ	1.99	1.28	22	13
B社 マーガリン	1.68	1.02	17	12
C社 しょう油	1.96	1.17	16	10
F社 ソーゼーション	5.16	3.41	26	9
D社 サラダ油	3.30	2.00	17	8
E社 ごま	2.52	1.49	15	8
A社 片栗粉	1.91	1.19	19	7
A社 木まりん	2.00	1.14	13	7
G社 レトルトごはん	3.47	1.88	11	7

h. 高熱

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
B社 トマトケチャップ	1.93	1.17	17	10
E社 ごま	2.76	1.57	13	7
F社 お好み焼き	2.00	1.08	11	7
D社 さけフレーク	2.57	1.42	12	6
C社 水餃子	6.35	3.51	12	6
D社 小麦粉	2.55	1.38	11	6
A社 ヨーグルト	2.44	1.28	10	6
F社 ソーゼーション	2.80	1.55	12	5
A社 うどん	1.89	1.05	12	5
E社 チョコレート	3.86	2.09	11	5

表6 重複症状発現食品別シグナル検出結果 (上位10食品)

商品名	症状	OR	OR(-)	n11	世帯数	商品名	症状	OR	OR(-)	n11	世帯数
B社 餃子	微熱	2.90	2.07	37	11	F社 瓜漬物	発疹	6.56	4.36	26	4
	胃痛または腹痛	2.71	1.97	41	11		微熱	5.40	3.70	31	4
	のどの痛み	1.99	1.58	85	11		下痢	5.10	3.31	23	4
	頭痛	2.02	1.49	46	12		頭痛	3.08	2.13	32	8
	発疹	1.87	1.15	17	4		のどの痛み	2.26	1.64	45	7
C産 青ねぎ	下痢	1.67	1.02	17	5	C産 青ねぎ	胃痛または腹痛	2.47	1.53	18	4
	のどの痛み	2.77	2.13	70	12		発疹	2.90	2.36	109	12
	頭痛	2.90	2.09	40	9		頭痛	1.68	1.43	173	40
	胃痛または腹痛	3.08	2.10	29	8		胃痛または腹痛	1.68	1.39	117	27
	下痢	3.07	1.93	19	5		微熱	1.65	1.33	97	20
D産 えのき茸	嘔吐	4.59	2.14	7	1	F社 いかり豆腐	のどの痛み	1.15	1.00	238	51
	微熱	2.33	1.46	19	5		頭痛	2.98	2.10	35	7
	のどの痛み	1.99	1.56	75	13		嘔吐	6.22	3.04	8	5
	胃痛または腹痛	2.45	1.71	33	9		胃痛または腹痛	2.98	1.96	24	4
	頭痛	1.98	1.43	40	12		のどの痛み	2.17	1.60	49	7
E社 餃子	下痢	2.38	1.53	21	4	C産 ふなしめじ	下痢	2.42	1.39	13	5
	微熱	2.07	1.37	24	8		微熱	4.03	2.64	24	8
	高熱	2.87	1.17	5	4		高熱	7.71	5.58	7	4
	下痢	3.50	2.57	45	7		のどの痛み	2.31	1.68	46	9
	胃痛または腹痛	2.69	2.03	54	7		頭痛	2.74	1.87	29	7
F社 ソーゼーション	のどの痛み	1.90	1.55	109	18	D産 えのき茸	下痢	2.29	1.25	11	7
	嘔吐	3.39	1.84	11	4		胃痛または腹痛	3.79	2.54	27	4
	頭痛	1.72	1.30	53	12		のどの痛み	2.70	2.00	53	7
	微熱	1.70	1.17	30	9		下痢	4.29	2.71	20	4
	嘔吐	3.03	1.96	23	13		頭痛	2.70	1.84	29	8
A社 うどん	のどの痛み	1.31	1.12	190	28	A社 うどん	微熱	2.38	1.41	15	4
	下痢	1.62	1.23	53	14						
	微熱	1.50	1.16	64	15						
	発疹	1.53	1.13	45	7						
	高熱	1.89	1.05	12	5						

数で、日に発現した9つの症状と9,541種の食品購入データの組み合わせデータによるシグナル検出指標値を算出した結果、いくつかの食品と症状の組み合わせパターンでシグナルが検出され、本研究による食品市販後調査の実施が可能であることが示唆された。

さらに本研究では、広く一般の喫食者を対象とした食品PMMとしての実行検証を行っている。これまでの食品PMMは、機能性食品(コラーゲン・クルコサミン等配合食品¹⁶⁾、マクネシウム含有深層水¹⁷⁾、Bifidobacterium lactis DN-

173 010を含む市販ヨーグルト¹⁸⁾、市販クリン食品¹⁹⁾の安全性と有効性について、特定の食品や食品群について通院患者を対象とする限定された範囲で行われていた。本研究では、杉浦らによって確立されたWDQH手法¹¹⁾を活用することにより一般住民における日常喫食する食品についての分析が可能となった。

しかしながら、本研究でシグナルが検出された食品と9つの症状の組み合わせは、今回の分析データに限った出現の仕方であり、この結果をそのまま危険な食品が抽出されたと解釈することは

表 7 Z 値を用いた場合での検出結果 (上位 15 食品)

商品名	症状	Zscore	n11	世帯数
B社 ヨーグルト	胃痛または腹痛	22.29	57	4
C社 ヨーグルト	胃痛または腹痛	20.89	42	4
D社 せんべい	下痢	19.86	46	4
A社 アイスクリーム	のどの痛み	19.46	107	7
E社 ホットケーキミックス	発疹	18.73	22	4
A社 冷凍チャーハン	のどの痛み	16.84	106	7
F社 惣菜	頭痛	16.75	56	6
G社 ワンタン	頭痛	16.26	50	5
H社 ちくわ	発疹	15.79	44	5
I社 調味料	発疹	15.38	28	4
B社 ヨーグルト	のどの痛み	15.25	73	5
A社 トマトケチャップ	のどの痛み	14.22	97	8
A社 からあげ	のどの痛み	13.95	85	7
J社 味噌	胃痛または腹痛	13.86	29	4
K社 惣菜	頭痛	13.85	44	4

できず、同様に結果で3種類の順位表(表5~7)に示したシグナル検出指標値も各食品の危険度を示すものではない。また、食品は配達される7日以上前に組合員によってインターネットを通して注文され、購入が確定されているため、下痢をしたのうとんを購入したといった症状の出現による購入バイアスは無い。これらの前提を踏まえた上で、表4のシグナル検出数と出現率の順位をみると、出現率に対し検出数の順位が上昇している下痢と高熱に関しては、食品の影響が強いと考えられる。表5では、症状別に有症世帯数が多い食品を多い順に並べることにより、乳製品やハム・ソーセージ類、生鮮食品である青ねぎ、きのこ類、きゅうり等が比較的多く登場した。とくに下痢に関しては、これらの食品でほぼ占められていたことから、特定の症状が起りやすい食品(以下、易症状誘発食品)が抽出された可能性が高いと考えられる。これに対して高熱、嘔吐では登場する食品が異なる傾向がみられたのは、 n_{11} および有症世帯数が他の症状に比べて小さく、症状の発現が稀であることが原因と思われる。次に、表6のシグナルが検出された症状数の多い食品を多い順に並べてみると、1種類の食品に最大で6症状が引き起こされている結果が

得られた。このような複数症状を発生させるほどの危険な食品は通常あり得ないが、シグナル検出指標値は偶然では起こり難いことの可能性を示唆する結果となっており、食品が原因と思われる何らかの疾病が発現しているとも考えられた。しかし、本研究では客体数が少ないこともあり、調査項目に関する疾病を偶然患っていた家族により偶然買われていた食品である可能性も推察される。表7のZ値を用いた評価では、表5にあまり登場していないヨーグルトと胃痛または腹痛の組み合わせパターンが最上位となった。この時、Z値は20を上回る値となっており、表7に示した範囲ではいずれもZ値は10を上回った。Z値が2の時、当該組み合わせでその報告割合となる可能性は5%弱であり、Z値が6の時 10^{-6} オーダー(100万分の1の確率)となる。したがって、表7に示したいずれの組み合わせも、実際の報告数が偶然集まる可能性は非常に低く統計的に偶然起こり難い組み合わせであると考えられた。なお、前述した食品も含め実際に日本生協連に寄せられた苦情には、結果で示した食品に由来する健康障害の情報はなかった。

上記のような考察が得られた一方新たな課題も明らかとなった。理由には以下のような。医薬

品副作用報告データと本研究の食品PMMデータの決定的な違いがあることが挙げられる。

a. 医薬品の市販後調査では、投薬した医薬品情報がすべて揃っているのに対し、食品PMMでは喫食した食品すべての情報は得られていない。

b. 医薬品の市販後調査では、投薬した日が特定されているが、本研究の食品PMMでは購入日の情報のみであり、喫食した日は特定されていない。

c. 医薬品の市販後調査では、投薬された人が特定されているが、本研究の食品PMMでは購入世帯の情報のみであり、喫食した人は特定されていない。

d. 医薬品の市販後調査では、主治医によって副作用であると判定された有害事象のみが医療従事者または製薬会社から報告されてくるのに対し、本研究の食品PMMでは、組合員からの直接報告による有症状報告データとなっており、分析データの信頼性が高いとは言えない。

今後、日々得られる食品と健康情報の組み合わせによる膨大な分析データから健康障害の早期察知のためのアクティブサーベイランスに活用するためには、前述のa, b, c, dの課題への対応に加えて、以下の課題についても引き続き検討が必要がある。

1 点目はシグナルを検出する手法と閾値の設定である。食品PMMは、医薬品副作用の手法を検討し、将来膨大な計算量となることを前提に、できる限り簡易な手法で検出することを目指している。そのため本研究では、ROR[オッズ比(OR)]に加え、Z値(Zscore)を用いてシグナル検出指標値の算出を行った。Z値はRORと同様、分析者が直観的に計算結果を理解してシグナルの解釈ができ、統計的に偶然起こり得ない度合いを客観的に図ることが可能な算出方法であることから本研究手法に採用した。

表4より、本研究で検討した閾値を用いた場合、シグナル総検出数は4,248件、全組み合わせの約5%であった。従来のシグナル検出の代表的

な手法であるPRR^[2,13]では、カイ2乗値に関しては3.84のとき有意水準5%となることから、これを閾値としている²⁾。本研究のオッズ比(OR)であるRORの閾値にこの有意水準の考え方で検討すると、オッズ比の95%下限値[OR(1-)]の95%信頼区間で1を超えることに相当する。RORの閾値に、有症世帯数>3の条件を新たに設定したことにより、有意水準が数%に設定されたとみることができ、本研究のシグナル検出数は、医薬品副作用の手法であるRORの閾値に有症世帯数>3を閾値に設定したこと、例えば下痢を起しやすい家族のいる世帯によるシグナルの誤検出を回避した。日本の副作用報告データベースにPRR^[2,13]を用いたシグナル検出を行った場合、総組み合わせ数に対して10%前後の検出であったとの報告がある³⁾。データベース内に蓄積されたデータの状況に応じて、検出割合は増減することを踏まえると、本研究の検出割合は妥当な値といえる。ただし、副作用を本質的に併せ持つ医薬品での健康障害の発生よりも稀であると想定されるため、実際にはもう少し厳しい閾値とすべきと考えられる。さらに本研究の分析データでは、繰り返し有症報告世帯の存在によるシグナルの誤検出が統計的確率で上位を占める問題点を回避しないと検出される食品が多くなってしまふ。健康障害の早期察知のためのアクティブサーベイランスに活用することを想定する場合、シグナル検出数が多くなると、雑音も多くなり、誤検出のシグナルの対応に追われ、真に危ないシグナルを見逃す可能性が高くなる。シグナル検出手法と閾値を設定する際には、繰り返し有症報告世帯の存在も含めた検出後の対応についても検討する必要があり、複数のシグナル検出手法の併用によるシグナルの検出と閾値の設定も今後の検討課題である。

2 点目は易症状誘発食品の取扱いである。本研究結果からも牛乳や卵といった生鮮食品や鮮度が要求される食品では、元々特定の症状が出現しやすい易症状誘発食品であることが示唆された。したがって、全食品を同一の基準で評価した場合、

易症状誘発食品ばかりが検出されてしまい、本来検出したい健康障害の発生を見落とす可能性がある。これら特定の食品は、季節等の時期的な要素が影響することも考えられるため、季節や食品群別にシグナルとして検出すべき閾値が異なることも想定したより詳細な分析が必要である。

本研究で分析対象とした調査データには、複数世帯にまたがるような食中毒の原因となる食品は含まれない可能性が高いことがわかった。したがって、今後は検出すべき危険な食品とはどのようなものか、 n_{11} や有症報告世帯数等の視座を明確にした上で当該食品が検出される閾値を設定し、感度分析や特異度分析から閾値を検討していくことも必要である。さらに本来であれば、他の症状と食品との関連性の分析も行った上で、年齢や嗜好といった喫食者の属性を調整した多変量解析で分析することが望ましい。しかしながら、本研究では食品による急性の健康障害を早期察知するシグナルを医薬品副作用の手法を用いて検出することを目的としていることや様々な問題等で実施することができず、今回は症状を限定した簡易な手法で試行することとした。複数のシグナル検出手法をいかに併用するかや、全症状分析、多変量解析は次の課題としたい。

6. 結 論

本研究は、医薬品副作用におけるシグナル検出手法を参考にし、これまで実施されていなかった食品 PMM の実行可能性の検証と、食中毒に関する健康障害の早期察知を目標とした食品 PMM におけるシグナル検出手法について検討を行った。その結果、いくつかの食品と症状の組み合わせパターンで食品による健康障害が想定されるシグナルが検出された。今後、多様なシグナル検出手法を併用しながら健康障害検出基準を見い出し、食品 PMM の分析精度を高めていく必要があるものの食品 PMM の実行が可能であることが示唆された。将来、一般市民の日々の医薬品、食品情報を経合した健康情報によるシグナル検出手法が確立されていくことで医学、医療における

情報科学の研究に貢献できると考えている。

謝 辞

本研究は、平成 21 年度、22 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」食品防衛の具体的な対策の確立と実行可能性の検証に関する研究（研究代表者：今村知明）の一環として実施した。

本研究で分析に協力頂いた奈良県立医科大学健康政策医学講座 吉村満美子氏、三宅好子氏に感謝する。

参 考 文 献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構。データマイニング手法の導入に関する検討内容について。2005。
- 2) 渡辺裕之、松平泰之、渡辺 馬、他。重要な安全性情報を早期に検出する仕組み。シグナル検出の最近の手法について。計量生物学。2004;25, 1: 37-60。
- 3) Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection. *Drug Saf* 2003;26, 3: 159-186
- 4) Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54, 4: 315-321.
- 5) van Puijenbroek E, Diemont W, van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf* 2003; 26, 5: 293-301.
- 6) Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Report of CIOMS Working Group VIII. CIOMS, Geneva; 2010.
- 7) 藤田利治。副作用評価におけるシグナル検出。薬劑検査 2009; 14, 1: 27-36。
- 8) 三菱総合研究所。データマイニング手法の検討を行うための支援業務報告書。2005: 29-35。
- 9) 藤田利治、岩崎 学、松平泰之。医薬品の副作用自発報告によるシグナル検出の実用化に向けての検討。厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）分担研究報告書。2004。
- 10) 石黒智恵子、中村 裕、杉井和浩。医薬品医療機器総合機構におけるデータマイニング手法導入後の市販後安全対策業務。薬劑検査 2010;15, 1: 23

- 11) Sugiura H, Ohkusa Y, Akahane M, Sugahara T, Okabe N, Imamura T. Construction of syndromic surveillance using a web-based daily questionnaire for health and its application at the G8 Hokkaido Toyako Summit meeting. *Epidemiol Infect* 2010; 138, 10: 1493-1502.
- 12) Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacovigilance Drug Saf* 2001; 10, 6: 483-486.
- 13) van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacovigilance Drug Saf* 2002; 11, 1: 3-10.
- 14) Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Saf* 2002; 25, 6: 381-392.
- 15) Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting

odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacovigilance Drug Saf* 2004; 13, 8: 519-523.

- 16) 泉岡利於、外山 学、樋口 徹、他。機能性食品の市販後調査研究- コラーゲン、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、メチルスルフォニルメタン配合食品の安全性の検討。薬理と治療 2009; 37, 7: 613-618.
- 17) 泉岡利於、外山 学、樋口 徹、他。機能性食品の市販後調査研究- 便秘傾向者に対するマクネシウム含有深層水の安全性と有効性の検討。日本臨床内科医学会誌 2009; 24, 1: 102-107.
- 18) 福田正博、光井英昭、外山 学、他。機能性食品の市販後調査研究- Bifidobacterium lactis DN-173 010 を含む市販ヨーグルトの便秘傾向者に対する有効性および安全性の検討。薬理と治療 2008; 36, 6: 501-507.
- 19) 福田正博、光井英昭、外山 学、他。機能性食品の市販後調査研究- 不眠傾向者に対するクリシン摂取の安全性と有効性の検討。日本臨床内科医学会誌 2008; 22, 5: 578-584.
- 20) 三菱総合研究所。データマイニング手法の検討を行うための支援業務報告書。2006: 24-37.

食品における市販後調査の試みと食中毒早期発見に向けた検証結果

今村 知明¹⁾ 赤羽 学¹⁾ 鬼武 一夫²⁾ 杉浦 弘明¹⁾ 大日 康史³⁾ 長谷川 専⁴⁾
 牛島 由美子⁴⁾ 鈴木 智之⁴⁾

奈良県立医科大学¹⁾ 日本生活協同組合連合会²⁾ 国立感染症研究所感染症情報センター³⁾
 株式会社三菱総合研究所⁴⁾

A method of Post Marketing Monitoring (PMM) of food products and its confirmation

IMAMURA TOMOAKI¹⁾ AKAHANE MANABU¹⁾ ONITAKE KAZUO²⁾ SUGIURA HIROAKI¹⁾
 OHKUSA YASUSHI³⁾ HASEGAWA ATSUSHI⁴⁾ USHIJIMA YUMIKO⁴⁾
 SUZUKI TOMOYUKI⁴⁾

Nara Medical University¹⁾ Japanese Consumers' Co-operative Union²⁾
 Infectious Disease Surveillance Center³⁾ Mitsubishi Research Institute, Inc⁴⁾

[Objective] To confirm the availability of early detection of acute disease like food-poisoning outbreak caused by intake of commercial food products by post marketing monitoring (PMM).

[Methods] In cooperation with Japanese Consumers' Cooperative Union, a health survey was conducted for about 1500 union members who were registered as monitors. The health survey items were diarrhea and vomiting. We developed the method to detect acute disease by Early Aberration Reporting System (EARS) used in CDC (U.S.A.), and to find the suspected causative food products by screening with signal detection methods for PMM, which have already been conducted for adverse drug reactions. By using the methods, health survey data and product purchase information were analyzed.

[Results] By analysis of the obtained data, doubtful dates when some sort of acute disease happened were detected, and several food products were picked up by the screening process.

[Discussion] The results demonstrated that some suspected causative food products could be detected by our method. The causal relationships between the symptoms and the food products, however, were not proved, since the data was not enough. The method will be developed for real-time alert system of PMM.

Keywords: Post Marketing Monitoring, health survey, Internet Questionnaires

1. はじめに

近年の冷凍ギョーザ事故等の発生や食品テロに対する世界的関心の高まりを受け、食品に起因する健康被害の発生や健康被害の実態を把握することが社会的に重要な課題となっている。

市販品による健康被害調査としては医薬品副作用の市販後調査(Post Marketing Monitoring: PMM)が先行事例として手法が確立されている¹⁾。

筆者らのグループでは、この医薬品におけるPMMの手法を食品に適用した検討を行ってきた²⁾。食品テロ等による被害から消費者を守るためにはテロ行為実行の未然防止及び早期発見が重要であり、特に早期発見においては市場に流通している食品及びそれらを喫食した消費者の健康状態・症状を組み合わせたモニタリングによるPMMが想定される。先の研究では、日本生活協同組合連合会と会員生協との協働のもと、会員生協より食品購入リストを、またインターネットを通じてアンケート調査によって調査対象者の健康状態リストを入手し、ある種類の食品の購入者について症状発生の有無を分析した。その結果、食中毒など健康被害の疑いを早期に把握するための食品PMMの実行可能性が確認され、いくつかの食品と症状の組み合わせで健康被害の疑いの可能性が相対的に高いことを示すシグナルを検出できた。しかし、検出されたシグナルと実際の健康被害との関連の分析やシグナル検出の精度向上は課題となっていた。

本研究では、PMMに米国CDCで実施されている早期異常探知システム(EARS)³⁾などを組み合わせ、食中毒など健康被害の急性疾患発生が疑われる食品候補を早期に発見する手法、および原因食品と個別食品名や販売日をスクリーニングする手法を構築した。食品候補を段階的に絞り込むことでシグナル検出の精度向上を図りその実効性について検証を行った。

2. 方法

2.1 データ収集方法と分析データ作成方法

インターネットを活用し消費者から直接的にリアルタイムで健康情報を収集する健康調査は、過年度本大会での報告⁴⁾において確立された手法である。具体的には、モニター登録した調査対象地域住民を対象にPCを活用し一定期間、組合員とその家族の健康状態の入力を依頼することにより実施したものである。

本研究における健康調査は、生活協同組合パルシステム東京(以下、パルシステム東京)、大阪いずみ市民生活協同組合(以下、大阪いずみ市民生協)においてインターネットを通じて宅配商品を注文している組合員のうち、モニター登録システムにて健康調査及び健康調査実施期間中の加入生協における宅配商品購入データの提供に同意した組合員に対し、2011年1月20日から4月30日に実施した。データの提供に同意し実際にデータを入力したのは1399世帯、総人数4548名であった。また、健康調査期間における組合

員の食品購入データについては個人情報の取り扱いに留意した上で両生協より取得した。分析データは、収集した健康調査データを組合員IDごとに集約し、調査期間中の各日における喫食可能性のある食品購入データを組合せ作成した。具体的なデータの収集法および分析データの集計法の詳細については、昨年度本大会での報告⁵⁾を参照されたい。なお、各食品の喫食可能期間は食品ごとの賞味期限、消費期限を参考に設定しているが、長期間保存が可能な食品については30日を上限とした。

2.2 早期発見・スクリーニング手法

本研究では、医薬品PMMのシグナル検出手法にEARSなどを組合せ、健康被害の疑いを早期に発見し原因として疑われる食品候補を段階的にスクリーニングする手法を開発した。スクリーニングの実施フローを図1に示す。フローは次の3つのStepで構成される。なお、ある日にある症状について少なくとも1人の有症状者が発生した世帯を「有症状世帯」とする。

○Step 1: EARSによる早期発見
 EARSを用いて有症状世帯数が急激に増加した日を特定、当該日に同世帯が喫食可能な食品を抽出。

○Step 2: オッズ比によるスクリーニング
 Step 1で抽出された食品および日を対象にオッズ比を計算、オッズ比の95%下限値が上位10位以内の食品を抽出。

○Step 3: 散布図による発症状況確認
 世帯での発症状況を時系列に並べた散布図で分析し世帯内同時発症の有無、下痢・嘔吐の同時発症の有無などを確認、原因食品候補を絞り込みアラート。各Stepのスクリーニング基準を表1に示す。

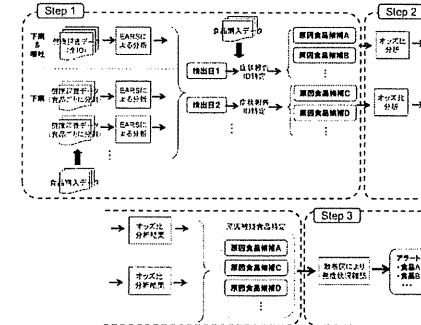


図1 スクリーニングの実施フロー

Step1では、まずEARSにより有症状世帯数が急激に増加している日を検出し、何らかの健康被害が生じた可能性のある日として抽出する。EARSはイベントを対象とした短期間の症候群サーベイランスに適した手法であり、長期のデータを必要としない(最大2週間分)、3種類の指標(C1、C2、C3)を用いる、などの特徴を有する。C1は、注目する日に対し過去1日から7日までの統計データと有症状世帯数を比較する値であり次の式で計算される。ここで、Xiはある症状での

有症状世帯数を示す。

表1 スクリーニング基準

分析手順	スクリーニング基準
Step1 (EARS)	C1 > 2, C2 > 2, C3 > 2のいずれか1つを満たし、かつ当該抽出日に症状を報告した世帯のうち、3世帯以上が購入していた食品 ※20 分割データはさらに「EARS の値が 2.5%以上」を条件に追加
Step2 (オッズ比)	Odds(+) >= 1, n1 > 3, 組合員ID数 > 1 の3条件を全て満たす食品のうち、Odds(+) の値が上位 10 位以内の食品
Step3 (散布図)	世帯内発症、下痢と嘔吐の同時発症などの状況から個別判断

$$C1 = \frac{x_i - (\bar{x} - \sigma_x)}{\sigma_x}$$

$$\bar{x}_i = \frac{x_{i-1} + x_{i-2} + \dots + x_i}{7}$$

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{(x_{i-1} - \bar{x}_i)^2 + \dots + (x_i - \bar{x}_i)^2}{6}}$$

同様に、C2は過去3日から9日の統計データとの比較、C3は過去3日間のC2の合計値である。スクリーニング基準は米国CDCで用いられている基準を暫定的に適用した。ただし下痢は、嘔吐と異なり食品の喫食有無に関係なく一定数の有症状者が存在するため、販売数が少ない食品の場合、当該食品で健康被害が生じて、有症状世帯数の変化量にほとんど寄与せず見逃してしまう可能性がある。そこで検出の感度を高めるため、下痢は食品の母集団を20に分割した。各グループに対し、含まれる食品を喫食可能であった世帯を対象としてEARSの分析を実施する。

Step2では、原因食品候補に対してシグナル指標値分析を行う。ここで、本研究における「シグナル検出」とは、注目すべき食品と症状の組合せを統計指標値を用いて発見することである。とす。指標値として医薬品副作用の検出への適用が検討されている指標はPRR、ROR、BCPNN、MGPS等がある^{6,5)}が、本研究では一般に広く用いられているオッズ比(前述のROR)を適用する。シグナル検出の計算には表2の2×2クロス表を用いる。注目する食品と症状に対する分類で各セルの度数をカウントしオッズ比を計算する。度数カウントの集計単位はEARSの検出日を起点に1週間単位、過去4週間分とする。

表2 2×2クロス表

		注目症状の報告有無		計
		あり	なし	
注目食品の喫食可能性	あり	n11	n12	n1+
	なし	n21	n22	n2+
計		n+1	n+2	n++

スクリーニングに用いるオッズ比の95%下限値(Odds(-))は次の式で計算される。

$$Odds(-) = Odds / \exp(1.96SE)$$

$$Odds = \frac{n_{11} / n_{12}}{n_{21} / n_{22}}$$

$$SE = \sqrt{1/n_{11} + 1/n_{12} + 1/n_{21} + 1/n_{22}}$$

Step2のスクリーニング通過基準はROR採用機関で用いられている基準値閾値⁶⁾を暫定的に適用する。また、注目する症状を報告した世帯数が複数世帯で報告されていることも検出基準に加える。

Step3では、ここまで得られた原因食品候補それぞれについて喫食可能期間と症状報告に関する時系列の散布図を作成し、各有症状世帯の発症状況を詳細に分析する。具体的には、発症世帯の家族構成、年齢、世帯内同時発症の有無、下痢・嘔吐の同時発症の有無、発症日と喫食期間の相関などを確認し健康被害疑いとの因果関係の有無を評価する。

3. 結果

健康調査、および当該期間の食品購入情報を用いた健康被害の早期発見および原因食品候補のスクリーニングを実施した。分析対象とする症状は下痢と嘔吐の2つである。パルスシステム東京と大阪いずみ市民生協では別々に分析しアラートも別々に提示した。

3.1 Step1: EARSによるスクリーニング結果

全食品を対象にEARSを算出したところ下痢と嘔吐の有症状世帯が過去のトレンドに比べ大きく増加した日として、1月20日から4月30日の計101日間のうち表3の日数が検出された。20分割合計は食品を20分割して作成した各グループについてEARS計算を行い検出された日の総和であり全食品に比べて感度が高くなっている。なお、すべての分割グループにおいて全食品を対象とした場合は異なる日も検出された。

表3 EARSによる検出日数

	東京	大阪
下痢 (全食品)	26	24
下痢 (20 分割合計)	45	42
嘔吐 (全食品)	19	16

対象食品の総数は東京が6212品目、大阪が5392品目。このうちStep1の検出基準で絞り込まれた食品数は表4のとおりである。

表4 Step1で抽出された原因食品候補数

	東京	大阪
下痢 (全食品)	206	103
下痢 (20 分割合計)	200	103
嘔吐 (全食品)	24	15

3.2 Step2: オッズ比によるスクリーニング結果

Step1のスクリーニングを通過した原因食品候補についてEARS検出日を起点としてオッズ比を計算した結果の一部を表5、表6に示す。オッズ比計算に必要なデータ数を考慮し今回の分析では2月1日以降のEARSアラートのみを対象とした。なお、ここに示す食品名は匿名化のために個別の商品名を丸めたもので食品群を表すものではない。集計は個別の食品ごとに行っている。

表5 オッズ比順位表 (東京、上位3食品)

食品名	Odds	Odds(-)	n11	ID 数
下痢 (全食品) の順位				
1. ちゃんぽん麺	6.32	3.13	11	6
2. 豚ホルモン	6.05	2.38	6	3
3. しらす干し	3.56	2.27	26	17
下痢 (20 分割計) の順位				
1. ちゃんぽん麺	6.32	3.13	11	6
2. 豚ホルモン	6.05	2.38	6	3
3. 炊き込みご飯の素	4.20	2.20	12	5
嘔吐 (全食品) の順位				
1. 冷凍たいやき	6.20	2.13	4	4
2. コーグルト	3.34	1.71	11	8
3. 無洗米	2.90	1.29	7	7

表6 オッズ比順位表 (大阪、上位3食品)

食品名	Odds	Odds(-)	n11	ID 数
下痢 (全食品) の順位				
1. 冷凍シーフード	8.99	4.13	10	6
2. 塩味昆布	7.39	2.30	6	3
3. 鶏用とうふ	2.91	1.94	40	24
下痢 (20 分割計) の順位				
1. 冷凍シーフード	8.99	4.13	10	6
2. パスタソース	7.62	2.81	4	4
3. 鶏用とうふ	2.91	1.94	40	24
嘔吐 (全食品) の順位				
1. ツナ缶	3.48	1.80	16	14
2. ホールトマト	4.66	1.75	3	4
3. トマトケチャップ	3.69	1.40	3	3

東京と大阪を合わせると、Odds(-)の上位3食品は、下痢では「冷凍シーフード」、「ちゃんぽん麺」、「パスタソース」、嘔吐では「冷凍たいやき」、「ツナ缶」、「ホールトマト」であった。

3.3 Step3: 散布図による発症状況確認結果

各食品について散布図により時系列の詳細な発症状況を確認した。その結果、複数の食品で健康被害疑いの可能性が否定できないと判断された。例えば、ある食品について各世帯の年齢構成および発症者の年齢を確認したところ(表7)、世帯内で年齢的高感受性群(高齢者や子供)での発症だけではなく20歳前後、50歳前後の人々が症状を訴えていることが確認さ

れた。次に、世帯内の複数名同時発症、下痢と嘔吐の同時発症を確認したところ、いずれも発生していることが確認された。なお、EARS検出日にこの当該食品が喫食可能かつ有症状であった世帯について、他に3世帯以上が同時に喫食可能な食品はなかった。このような分析を踏まえ最終的に5つの食品を健康被害の可能性が高い食品の検出ができ実用に耐えうるレベルまでPMMの手法を発展させることができた。

表7 散布図 (世帯内/下痢・嘔吐同時発症) の例

組合員 ID	性別	日にも (2月)							
		10	11	12	13	14	15	16	17
137	M31								
	F31								
	F8					▲	▲		
	M4	△	△	●		△	△		
501	M17					△	△		
	F43								
	M12								
	M8				●	●	●	●	△
538	M56								
	F56	△				△	△	△	△
	F24					△			△

※M: 男性、F: 女性、数字: 年齢
△: 下痢のみ、▲: 嘔吐のみ、●: 下痢・嘔吐

4. 考察

本研究で検出された原因食品候補は、有症状世帯数が過去のトレンドに比べて増加した日にその有症状世帯が喫食可能であった食品(Step1)のうち、当該食品を購入していない世帯に比べて有症状世帯の割合が特に高い食品(Step2)の中で、有症状世帯の発症状況と喫食との関係が否定できない食品(Step3)である。ただし、検出された食品は今回の分析データに限って得られる結果に過ぎず、この結果をもってそのまま、危険な食品が抽出された、と解釈することはできない。同様に、表5および表6に示した数値もその食品の危険度を示すものではない。提案した手法により検出された原因食品候補と健康被害疑いとの関係の有無を判断するためには、過去のデータを追う、季節による健康状態の特性や食品の特性、喫食方法といった他の情報に加える、購入者からのクレームの有無を確認する、出荷前の検査結果を確認する、等のより詳細な分析が必要である。

オッズ比による順位表を見ると、いずれの食品も大きい値が出ており各食品の非購入世帯に比べて購入世帯の有症状割合が大きい食品が得られている。オッズ比が8.99と非常に大きい食品もあり原因食品として適当な候補が得られていると考えられる。この食品については、その後残存続品の食中毒菌調査を行った。その結果、発症量の食中毒菌は確認されなかったが複数種類の細菌の存在がしていることがわかり、疑いを否定するには至っていない。最終的に検出された食品は他にもあり、同様の疑い例が多く存在する可能性もある。

散布図による詳細な分析では、世帯内や下痢と嘔吐の同時発症が特に見られない、有症状者の症状が

購入日以前から長期間続いており食品候補との関係性が弱いと想定される、などを根拠に原因食品候補とならなかったものもある。しかし同時に、健康被害疑いとの因果関係が疑われる原因食品候補についても定量的および定性的な根拠をもって検出しアラートを提示できた。本検証によって実際に食中毒を起こしている可能性の高い食品の検出ができ実用に耐えうるレベルまでPMMの手法を発展させることができた。

手法の精度をより高めるためには、性、年齢、当該食品喫食の有無、地域性を説明変数とし、症状発現有無を被説明変数とする多変量解析を行い、実測値との残差が3SDなどを異常アラートとするシステムを構築し毎日監視する方法が考えられ、これが食品PMMの本来あるべき姿と考えられる。しかし、現方法のように食品購入情報を事業者から毎日自動的に提供してもらうことは困難である。回答者に喫食食品を思い出し毎日記載してもらう方法も考えられるが、ご限られた数日の調査なら可能だが、購入全食品に対して長期間にわたり喫食食品を回答してもらうことは現在の方法では不可能であり今後の解決課題とした。システムの自動化も課題の一つであり実用化に向け検討を継続していく予定である。

5. 結論

食品PMMでは喫食日の情報精度が低く健康状態報告基準もモニターに依存している。EARSなどを組合せた段階的抽出プロセスの構築により健康被害疑いがある食品を検出できる可能性が示唆された。このスクリーニング手法であれば実際の食品PMMは可能であると考えられる。ただし、今回検出された食品と実際の健康被害疑いとの因果関係は正確には不明である。今後は抽出された原因候補食品との因果関係の調査や、実用化に向けたリアルタイムアラートの出し方などを検討していく必要がある。

6. 謝辞

本研究は平成21、22及び23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)「食品防御の具体的な対策の確立と実行可能性の検証に関する研究」(研究代表者: 今村知明)の一環として実施されたものである。

参考文献

[1] 市販直後調査に関する情報(独)医薬品医療機器総合研究機構. <http://www.pmda.go.jp/>.

[2] 今村知明, 赤羽学, 鬼武一夫ら. 食品市販後調査: PMMの実行可能性の検証とそのデータ活用の検討. 医療情報学, 2010; 30(sup.); 669-674.

[3] Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.bt.cdc.gov/surveillance/ears/>.

[4] 杉浦弘明, 赤羽学, 大日康史ら. インターネットアンケート調査による新しい症候群サーベイランスの構築と長期運用の基礎的研究. 医療情報学, 2009; 29(sup.); 756-761.

[5] 三菱総合研究所. データマイニング手法の検討を行うための支援業務報告書. 2005; 29-35.

[6] Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. Drug Safety 2002; 25: 6, 381-92.

発疹の有症状率に食品と花粉が相互影響を与える可能性

前屋敷 明江¹⁾ 赤羽 学¹⁾ 杉浦 弘明¹⁾ 鬼武 一夫²⁾ 長谷川 専³⁾ 鈴木 智之³⁾
今村 知明¹⁾

奈良県立医科大学健康政策医学講座¹⁾ 日本生活協同組合連合会²⁾
株式会社三菱総合研究所³⁾

The feasibility of mutual influence of pollen scatter and purchase of some foods on increase of the prevalence of rash

Maeyashiki Akie¹⁾ Akahane Manabu¹⁾ Sugiura Hiroaki¹⁾ Onitake Kazuo²⁾
Hasegawa Atsushi³⁾ Suzuki Tomoyuki³⁾ Imamura Tomoaki¹⁾

Department of Public Health, Health Management and Policy, Nara Medical University School of Medicine¹⁾
Japanese Consumers' Co-operative Union (JCCU)²⁾ Mitsubishi Research Institute, Inc³⁾

[Objective] We developed a post-marketing survey to study food-borne disorders. In this study, we performed post-marketing surveillance to detect the prevalence of food-borne rash and assessed whether pollen increases the prevalence of food-borne rash.

[Methods] We obtained consent and collected product purchase data from the Japanese Consumers' Co-operative Union (JCCU) to conduct a daily health survey using internet questionnaires. The survey was performed from January 20 to April 30, 2010. The pollen count during the survey period was obtained from Ministry of the Environment, Japan. We analyzed the prevalence of rash on the basis of the purchase data for certain foods and pollen count. Statistical analyses were conducted using the chi-square test.

[Results] During the study period, the prevalence of rash increased on purchase of eggs and milk. The prevalence of rash markedly increased from the day the large amounts of pollen were suddenly scattered.

[Discussion and Conclusion] Our results demonstrate the feasibility of post-marketing monitoring for detecting the prevalence of food-borne rash. The combination of pollen scatter and purchase of certain foods such as eggs and milk may increase the prevalence of rash during early spring.

Keywords: Rash, Pollen, Post Marketing Monitoring, Health, Internet Questionnaires, Health survey

1. はじめに

市販後の食品と疾病発生の関係を常に明らかにすることは困難である。しかし、市販食品による食中毒等の健康障害から消費者を守ることは社会的に重要な課題である。近年では冷凍ギョーザ事故等の広域に市販された食品や飲食チェーン店での重大な食中毒事件が発生しており、年々食の安全性が重要視されている。これらの事件のように食中毒を引き起こした食品は後に特定され因果関係が明らかになる場合もあるが、特定できない食中毒事件も依然としてある¹⁾。

食品喫食による健康障害としては原因論的に感染症の他に食物アレルギーや生活習慣病等幅広く存在し、急性症状を引き起こすものから慢性期疾患等の様々な疾病があげられる。ある食品で食中毒が疑われた場合、購入者もしくは喫食者に対して保健所等による患者聞き取り調査は実施されている。しかし、食中毒発生の有無によらず疾病発生と食品喫食の関連性をモニタリングする方法は確立されていない。筆者らのグループでは、医薬品副作用の市販後調査の手法を食品に適用した市販後調査(食品PMM: Post Marketing Monitoring)の検討を行っている。日本生活協同組合連合会とコープネット事業連合及びコープとうきょう、コープこうべ(以下、協力生協)の協働のもと、WDQH(web-based daily questionnaire for health)の手法²⁾を用いたインターネットによる日々の健康調査と調査対象者の商品

購入情報の入手を行い、個々の食品による食中毒等の健康障害の疑いを早期に把握するための食品PMMの実行可能性について確認し、過年度の本大会で報告を行っている³⁾。その検証の過程で、ある種の食品商品の購入情報に対し、発疹や下痢の発生が多いことが認められた。

そこで本研究では食品PMMの追加調査として過年度の分析データを用い、食品商品単位のデータ、例えばA社生玉子とB社温泉玉子といった個別の食品商品を卵の食品群としてまとめて分類し、健康状態と組み合わせることで、食品群によって引き起こされる症状発生の可能性について検討する。これは過年度のように個別の食品で検討した場合や症状の集積と食品の関連性が認められた場合、症状の原因が感染症かアレルギーかの判別が困難である。しかし、複数の食品商品を食品群として検討した場合は感染症の可能性は除外され、アレルギーとしての原因追及が容易となる。本研究では症状の対象を発疹とし、発疹発生に影響を与える対象食品群との関連性を調査した。さらに環境因子として花粉飛散との相互影響についても検討し、食物アレルギーが増強されるか否かの調査手法となりうるかについて検討した。

2. 方法

本研究は、過年度に本大会で報告した「食品市販後調査PMM(Post Marketing Monitoring)の実行可能性の検証とそのデータ活用の検討³⁾」で用いら

れた分析データを用いた。

2.1 調査対象と期間

調査期間は、平成22年1月20日から4月30日の101日間。対象はインターネットを通じて商品を購入しているコープこうべ(以下、神戸)の組合員で、登録システムにて健康調査への回答と調査期間中の加入生協におけるインターネットを通じた商品購入情報の提供に同意した神戸654世帯の組合員とその家族全員である。健康調査項目は全19項目であるが、本調査では微熱、高熱、下痢、嘔吐、けいれん、発疹、頭痛、のどの痛み、胃痛または腹痛の9症状を対象とした。

2.2 健康状態と食品購入情報の組み合わせデータの作成

過年度の調査方法は、購入食品情報を喫食可能性のある食品として分析を行っているため、組合員が購入した食品をその世帯内で誰がいつ喫食したのか特定できない。そのため、健康調査結果は個人単位で分析するのではなく世帯単位に集約して分析を行っている。(1家族に1人当該症状有りと回答されていれば、その家族はその日に当該症状有りとする。)本研究も過年度と同様に世帯単位に集約し、各世帯で報告された症状と購入食品との関連性を調査するため、これらを組み合わせた分析データを作成した。喫食時期については、本研究では喫食期間として各食品の消費、賞味期限を参考に設定した。冷凍食品等の保存食品については最長で30日とし詳細分析が可能な範囲に限定した。具体的な集約方法については、過年度の本大会報告³⁾を参照されたい。

2.3 商品購入情報から食品群への分類

本研究では、購入商品を食品群に分類し、食品群による症状発生の可能性を検討する。調査期間中の購入商品10,388種より食品商品を商品名より9,135種抽出した。さらに食品が特定でき、複数の食品商品を1つの食品群として分類が可能と判断した食品商品を960種抽出した。次に日本標準商品分類(JSCC)等を参考しながら、食品商品960種を揚げ物、いちご、ウインナー・ハム、キャベツ、牛乳、加工乳、魚肉練り製品、卵、豆腐、生クリーム、乳製品、ひき肉の11食品群に分類した。2.2の分析データに11食品群分類を組み合わせた分析データを作成した。

2.4 分析方法

本研究では発疹発生と食品群との関連性を調査するため、各症状の発疹有症状率と食品群の購入世帯群と非購入世帯群(以下、購入群と非購入群)に分類した有症状率の算出とカイ2乗検定を行った。

発疹発症は、花粉等の環境因子も原因となりうることから、花粉飛散と食品喫食との関連を調べるため、環境省花粉観測システムから花粉飛散数を調べた。調査期間中、花粉症患者が多く発症する花粉の初回飛散数ピーク日の特定を行った(花粉飛散状況の提供は2月から開始されている)。神戸は2月25日であった。そして調査期間を24日以前と25日以降に分け、各期間の購入群と非購入群の有症状率とカイ2乗検定による発疹発生の有無について検討を行った。

3. 結果

3.1 分析世帯数と日々の1日平均回答世帯数

分析対象データは45,852世帯。1日平均回答数は454世帯(69.4%)で、1日平均96世帯(21.3%)に少なくとも1つは症状有りと報告されていた。発疹の発現については、1日平均10世帯(8.1%)であった。

3.2 有症状率

調査期間中の9症状の全数での有症状率は、微熱2.2%、高熱0.3%、下痢1.9%、嘔吐0.4%、けいれん0.0%、発疹1.8%、頭痛4.1%、のどの痛み7.4%、胃痛3.1%であった。

図1、2に調査期間中の発疹の全有症状率と花粉飛散数の推移を示す。発疹以外の8症状の全有症状率の推移は図3に示す下痢の様な推移を示したが、発疹は調査期間の途中から後半に従い増加していた。発疹が増加した時期は図2に示す花粉飛散数が多量に飛散した初回花粉飛散ピーク日:2/25と重なった。

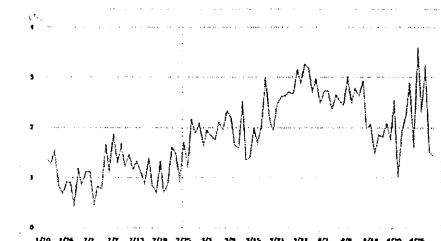


図1「発疹」の全有症状率の推移

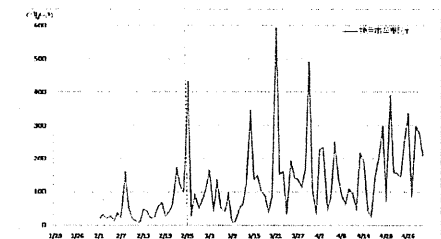


図2「花粉飛散数」の推移

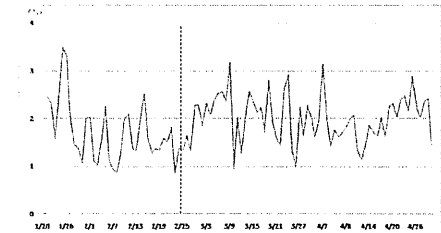


図3「下痢」の全有症状率の推移

3.3 購入群と非購入群の発疹有症率の比較

11食品群の購入群と非購入群での発疹有症率の推移を比較した。視覚的に購入群と非購入群に差が認められたのは、豆腐、牛乳・加工乳、卵、ウィンナー・ハム、揚げ物、魚肉練り製品の6食品群であった。6食品群の発疹有症率は購入群に多く、調査後半に増加を認めた。

図4、5に卵、牛乳・加工乳の2食品群の購入群と非購入群での発疹有症率の推移を示す。この2食品群の購入群の発疹有症率は図1の発疹の全有症率と同様の推移を示して増加を認め、増加時期も初回花粉飛散ピーク日と重なった。

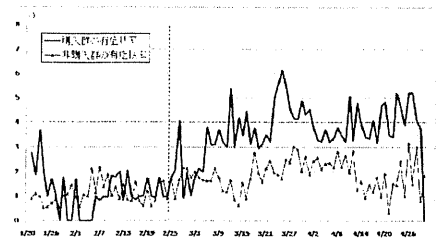


図4「卵群」の購入・非購入の発疹有症率の推移

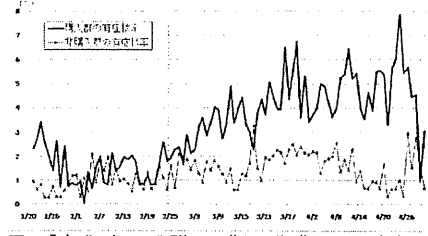


図5「牛乳・加工乳群」の購入・非購入の発疹有症率の推移

表1に全調査期間での11食品群の購入群と非購入群での発疹有症率とカイ2乗検定結果を示す。購入群と非購入群の発疹有症率に有意な差が認められたのは牛乳・加工乳、卵、ウィンナー・ハム、揚げ物、魚肉練り製品、キャベツ、ひき肉の7食品群であった。

表2に初回花粉飛散ピーク日:2/25前後の期間での購入群の発疹有症率とカイ2乗検定結果を示す。牛乳・加工乳群では、2/25前後の両期間で有意な差が認められ、卵群においては2/25以降に有意な差が認められた。この2食品群のいずれかを購入した群では全期間と2/25以降で有意な差が認められた。

表1 全調査期間での11食品群の購入非購入の発疹有症率

食品群	購入群			非購入群			P値
	発疹有り	有症率(%)	購入世帯数	発疹有り	有症率(%)	購入世帯数	
豆腐	217	2.0	10,745	624	1.8	35,107	0.11
牛乳・加工乳	383	3.2	12,156	458	1.4	33,696	<0.001
卵	275	2.7	10,145	566	1.6	35,707	<0.001
ウィンナー・ハム	358	2.4	14,778	483	1.6	31,074	<0.001
揚げ物	400	2.3	17,597	441	1.6	28,255	<0.001
魚肉練り製品	185	4.7	3,919	656	1.6	41,933	<0.001
キャベツ	22	1.2	1,878	819	1.9	43,974	<0.05
ひき肉	17	3.5	491	824	1.8	45,361	<0.05
いちご	35	2.1	1,690	806	1.8	44,162	0.46
生クリーム	0	0.0	115	841	1.8	45,737	0.28
乳飲料	86	2.0	4,303	755	1.8	41,549	0.41

注)P値はカイ2乗検定による

表2 初回花粉飛散ピーク日:2/25前後の期間での発疹有症率

食品群	購入群			非購入群			P値	
	発疹有り	有症率(%)	購入世帯数	発疹有り	有症率(%)	購入世帯数		
牛乳・加工乳	2/24以前	74	1.6	4,625	125	1.0	12,732	<0.01
	2/25以降	309	4.1	7,531	333	1.6	20,964	<0.001
卵	2/24以前	47	1.2	3,897	152	1.1	13,460	0.68
	2/25以降	228	3.6	6,248	414	1.9	22,247	<0.001
2食品のいずれか購入した群	全期間	454	2.7	16,865	387	1.3	28,987	<0.001
	2/24以前	84	1.3	6,439	115	1.1	10,918	0.14
	2/25以降	370	3.5	10,426	272	1.5	18,069	<0.001

注)P値はカイ2乗検定による

図6に2食品群のいずれかを購入した群の購入群と非購入群での発疹有症率の推移を示す。図4、5の2食品群と同様の推移を示し、2食品群いずれかの購入群は図1の全発疹有症率と図4、5の各2食品群の購入群と同様に初回花粉飛散ピーク時から後半に従って増加した。

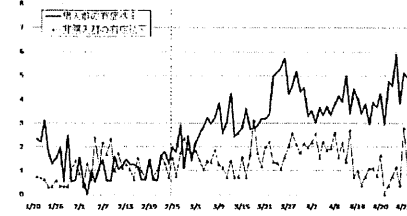


図6「卵または牛乳・加工乳群」の購入・非購入の発疹有症率の推移

4. 考察

本研究で食品PMMの追加調査として、調査対象者の健康状態と購入食品情報を分類した食品群とを組み合わせて分析を行った結果、本研究期間では調査後半に発疹の増加を認めた。その要因としては卵群または牛乳・加工乳群の購入による喫食と、初回花粉飛散ピーク日とその後の花粉飛散が相互影響を与えて発疹が増加していくことが推察された。この結果により、食品PMMを食品単品での食中毒事件等の健康障害の早期察知に導入するだけでなく、ある種の食品群や環境因子によって複数の症状が同時に発症する食中毒以外の疾病、すなわちアレルギー性疾患について検討する手法となりうる可能性も示唆された。

食物アレルギーにより引き起こされる症状は、じんましんや湿疹等の皮膚症状が含まれる皮膚粘膜症状の発生頻度が最も多いとの報告があり⁴⁾、卵、牛乳・加工乳群の2食品群は3大アレルゲンに含まれる。本調査期間での発疹の増加は、花粉にアレルギーをもつ消費者が2食品群のいずれかを購入し喫食したことによって発生している可能性が考えられる。これまでに花粉飛散時期にもやしによるアナ

フィラキシーを来した症例⁵⁾や、花粉飛散がアトピー性皮膚炎患者における皮疹の悪化に關与している可能性⁶⁾等が入院や通院患者を対象とした報告にあるものの、花粉飛散と食品の相互影響については十分な解明がなされているとは言えず、本研究結果もそのまま解釈することはできないと考えている。しかしながら、本調査のように一般住民を調査対象としたものではなく、食品群が症状や疾病を引き起こしている可能性が示唆されたことは意義のあることと考えている。本調査データは協力生協の組合員の協力によるインターネットアンケート調査⁷⁾であり、健康調査の症状発生は入力者の主観によるもので医薬品副作用報告における医師を中心とする医療従事者を介しての報告⁷⁾ではない。また食品購入情報は実際の喫食情報ではないため誰がいつ喫食したのかを正確には特定できず、喫食可能日を設定し統計の対象としている。このことは調査の限界であり、得られたデータを判断するうえで考慮すべき点である。しかし、本手法は対象者全員のフォローアップ調査であることと、当日喫食食品を全食品にわたりフリー記述した場合の得られた調査結果の曖昧さを明らかにできる点でも有用であると考えている。

本研究手法を他の症状や疾患、調査時期、食品群へと応用することで、食品PMMは食中毒等の急性期疾患の早期察知だけでなく、食品群と疾病、特にアレルギー疾患分野における未認識な関係をも明らかにできるのではないかと考えられた。

5. 結語

食品PMMの追加調査として購入食品を食品群に分類し、健康状態と組み合わせて分析を行うことで、発疹発生の増加には、卵群または牛乳・加工乳群の購入による喫食と花粉飛散との相互影響による可能性が示唆された。今後、本研究手法を他の症状や疾患、食品群、環境因子等へと応用することで、食中毒等の急性期の健康障害の早期察知以外に食品群によって発症する症状や疾病についての検討手法となりうる可能性も示唆された。

6. 謝辞

本研究は平成21、22及び23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)
「食品防御の具体的な対策の確立と実行可能性の
検証に関する研究」(研究代表者:今村知明)の
環として実施されたものである。

参考文献

- [1] 厚生労働省. 食中毒統計資料.<http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/04.html>.
- [2] Sugiyama H, Ohkusa Y, Akahane M, Sugahara T, Okabe N, Imamura T. Construction of syndromic surveillance using a web-based daily questionnaire for health and its application at the G8 Hokkaido Toyako Summit meeting. *Epidemiol Infect* 2010; 138(10): 1493-1502.
- [3] 今村知明, 赤羽学, 鬼武一夫ら. 食品市販後調査: PMMの実
行可能性の検証とそのデータ活用の検討. *医療情報学*
2010; 30(Sup): 669-674.
- [4] 厚生労働省. 平成22年度リウマチ・アレルギー相談員養成研
修会テキスト.<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/kenkou/ryumachi/jouhou01.html>.
- [5] 島田姿野, 渡辺博子, 石井徹二ら. もやしによりアナフィラキ
シーを来した pollen-food allergy syndrome の一例. *日本
ラテックスアレルギー研究会誌* 2009; 13(1): 32-35.
- [6] 相原道子, 高橋さなみ, 大砂博之, 安枝浩, 椿和文, 池澤善
郎. アトピー性皮膚炎患者におけるスギ花粉飛散時期の皮疹
の悪化要因の検討 顔面皮疹の重傷度及びCry j 1 特異的
IgE値との関係. *アレルギー* 1999; 48(10): 1172-1179.
- [7] 渡邊裕之, 松下泰之, 渡辺篤ら. 重要な安全性情報を早期に検
出する仕組み—シグナル検出の最近の手法について—. *計量
生物学* 2004; 25(1): 37-60.

