

B-13 地球温暖化による人類の生存環境と環境リスクに関する研究

(1) 暑熱による生体防御系と代謝解毒系の変動と疾病発生に関する研究

研究代表者 国立環境研究所地域環境研究グループ 安藤 満

環境庁 国立環境研究所

地域環境研究グループ健康影響国際共同研究チーム

安藤 満・山元 昭二

環境健康部環境疫学研究室

田村 憲治

福岡女子大学

若松 國光

日本農村医学研究所

浅沼 信治

松本歯科大学

川原 一祐

(委託先)

山梨医科大学

入來 正躬

東北大学

佐藤 洋・渡辺 知保

平成5-7年度合計予算額 32,891千円

(平成7年度予算額 11,212千円)

[要旨] 日本および中国における疫学調査の結果、因果関係の明確な熱中症に関して気温と熱中症搬送者数の間に明確な相関関係が見いだされた。この回帰式から東京都では1日の平均気温約25℃、最高気温約29℃から熱中症搬送者が始まり、平均気温30℃以上、最高気温34℃以上では、10人以上の熱中症搬送者が発生すると見込まれる。

また中国南京市・武漢市における夏期の暑熱による健康影響に関する日中共同調査によると、平均気温が31℃、最高気温が35℃を超えはじめると熱射病患者の発生が観察される。特に数日連続して32℃を超える猛暑の時期には、著しい熱射病患者の発生と熱射病患者の死亡の急増が観察されている。これらの調査結果は、同じく温帯地方に位置する日本の東京と中国の南京市・武漢市の気温と熱射病患者発生動向とは類似していることを示しており、技術的対応と身体的適応の面を踏まえた詳細な解析が必要がある。

このように熱中症の発生や予防対策を考えると、救急搬送データは死亡データ以上に有効な指標である。このため熱射病の発生動向の解析に基づき、地球温暖化により夏期の気温が1~4℃上昇した際の、東京における熱射病の広がりを予測した。この予測は今後の研究により精度向上と適用範囲の拡大をはかる必要がある。今後、地球温暖化による地域毎の夏期の暑熱の増加と、その影響予測が確立できるようになると、気温上昇に備えた予防対策が可能となると考えられる。

一方これまでの研究の中で人においては、暑熱に対する感受性が著しく異なることが明らかになっている。人の感受性は各組織や細胞レベルでも大きく異なり、その違いが最終的に個体差となって現れている可能性がある。標的組織や細胞レベルの影響指標は、動物を用いた実験的研究に依存せざるを得ない。気温と湿度を制御できるシミュレーターにおいて、動物に熱ストレスを加え、生体防御系と代謝解毒系の変動を疾病発生との関連において検討した結果、熱ストレスにより代謝解毒能、生体防御能が暑熱暴露によって低下することが明らかとなった。

[キーワード] 熱ストレス、熱中症、生体防御、免疫、抗体、ラジカル

[序] 地球温暖化に伴う気温上昇の予測は0.1~0.4℃/10年とされており、上位予測では全球平均で2040年代に約2℃、2100年に約4℃上昇するとされている。現在のGCMモデルでは、地域毎、季節毎の正確な気温上昇の予測には、未だかなりの巾を伴っている。上位予測として2040年代の2℃の上昇は、同時に進行するヒートアイランド現象による温度上昇に加算されるとすると、都市部における夏期の暑熱による身体への負荷は、著しいものとなると予想される。

地球温暖化の進行は、平均気温の上昇のみではなく、夏期の熱波のような異常気象が増加すると予想されている。このため直接的健康リスクとしては、このような夏期の暑熱の増強による熱ストレスが重要とされている(IPCC '95)。このような中1994年、1995年の夏期は、日本を含む東アジア、南アジア、またアメリカ合衆国において、著しい暑熱による被害が発生している。

Morbidity and Mortality Weekly Report (Aug.11,1995)に発表された「1995年7月のシカゴにおける高温による死亡」によると、7月12日より16日の間の最高気温は、33.9℃から40.0℃というシカゴでは珍しい高温であった。このため多数の熱中症患者(深部体温が40.5℃以上を示した患者を熱中症と診断している)が発生し、うち465名が熱中症で死亡している。先進国においてもこのような健康被害をもたらす夏期の暑熱が、どの程度増強していくかについて、気候変化のシナリオを用いて、予測していく必要がある。

[研究目的] 地球温暖化の進行は、夏期の暑熱の増強による直接的健康リスクが重要とされているため、本研究課題においては、暑熱の著しい時期の地域集団に対する健康リスクの予測を行う。途上国と先進国では技術的対応に顕著な差があるため、地域集団として日本と中国の都市域に居住する住民について疫学調査を、因果関係の明確な熱中症を中心に実施する。さらに熱中症に至る前の穏やかな高体温の状況で、どのような健康リスクが増加していくかに関する予測を行うため、熱ストレス負荷による健康障害発現機構に関するモデル実験を並行して実施する。

[研究方法] 途上国と先進国では暑熱に対する技術的対応に顕著な差があり、暑熱の地域集団に対する影響の評価はこれらの差異を視点において研究していく必要がある。このため著しい暑熱が観察される中国において国際共同調査を実施する一方、東京における夏期の暑熱と熱射病発生との関連について疫学的解析を行いつつある。

日本においては、1993年は冷夏であり、疫学調査結果からも熱ストレスは少なかったが、1994年は猛暑となり著しい熱ストレスがあった。この熱ストレスの地域集団レベルの影響を検出するため、東京において夏期の気温と救急患者の発生との関連資料を収集し、疫学解析を行った。

疫学調査により得られた結果を詳細に解析するため、夏期の気温上昇予測(BaU)に基づいた実験を比較検討し、暑熱による広範囲の健康影響の予測を行った。中国と日本において夏期の熱ストレスによる健康障害が観察された時期の平均気温がいずれも32℃付近にあることが判明したため、体温調節の恒常性が維持される閾値温度から、IPCCの2030年の上位昇温予測値を加味した平均気温35℃前後の幅広い温度域について、恒湿下の人工環境下における健康影響のモデル実験を実施した。暑熱負荷を加えた際の個体への影響を予測するため、病理細胞学的検索と並行して免疫生化学的側面について検討し、健康障害の発生機構を解析した。

救急搬送データによる熱中症の発生と気温との関係

地球温暖化が予想される現在、気候変動による様々な影響の一つとして健康影響が危惧されている。このうち増強が予想される夏期の熱ストレスの典型である熱波による熱中症の発生については、米国 (Jones *et al.*, 1982、Greenberg *et al.*, 1983)、中国 (張と茅, 1990、安藤ほか, 1994) など多くの報告がある。わが国も1994年は記録的な猛暑に見舞われたが、熱中症の発生はどのような気象現象と関連しているのか、興味あるところである。

今回、気温条件と熱中症の発生の関係を予測するため、指標として救急搬送者数を用いて検討した。

調査対象・方法

救急搬送者数は、1,160万余の住民を抱える東京都を所轄する東京消防庁で作成している救急活動記録データベースから求めた。冷夏であった1993年の7、8月および高温の続いた1994年7、8月の全搬送ケースについて、覚知日時、発生場所分類 (グラウンド、屋外作業所、一般道路などの3桁コード)、傷病分類 (3桁コード) の項目が入ったデータファイルを東京消防庁から提供してもらい、傷病コードが記載された130,560人を対象総数とした。このうち傷病分類が「高温 (過熱・日射病)」 (自然及び環境要因によるもの) (403人) で、病院・医院からの転送 (16人) と浴室での発生 (1人) を除いた386人を熱中症の対象者とした。

気象データは、東京管区气象台 (千代田区大手町) の日別データを用いた。月別の主な気象データと搬送者数を表1に示す。この中から今回は最も関連が深いと考えられる気温 (平均気温と最高気温) と日別の熱中症搬送者数および全搬送者数 (以下「総数」と記述) との関係について、回帰分析などで検討した。

表1 東京の気象状況と救急搬送者数

	気温 (°C) *			湿度 (%) *		搬送者数	
	平均	最高	最低	平均	最低	総数	熱中症
1993年7月	22.5	25.3	20.0	79.5	65.6	32,114	27
8月	24.8	28.0	22.3	75.9	61.8	30,115	21
1994年7月	28.3	31.8	25.3	69.4	52.7	35,580	130
8月	28.9	32.9	25.9	68.2	50.1	32,751	208

注：* 日別データの月間平均値

疫学調査結果

1日ごとの搬送者数と平均気温、最高気温を図1、図2に示した。対象とした4カ月間では、1日の搬送者総数は865人～1,290人 (平均1,053人、標準偏差100人) で、日による変動は小さなものであった。一方、熱中症の搬送者数は最大33人、最小は0人で、日による変動は著しく大きかった。

93年と94年を比べると、総数は94年の方が10%程度の増加であるのに対し、熱中症は約7倍になっており、1日ごとの熱中症搬送者数と気温（最高、平均）のパターンが一致する傾向がみられた。

熱中症搬送者は男性が多く、年齢別では15歳以上のすべての年代に広く分布していた。しかし、図3に示したように、東京都の人口を母数として年齢階級ごとの発生率では80歳以上の高齢者の発生率が著しく高いことがわかった。

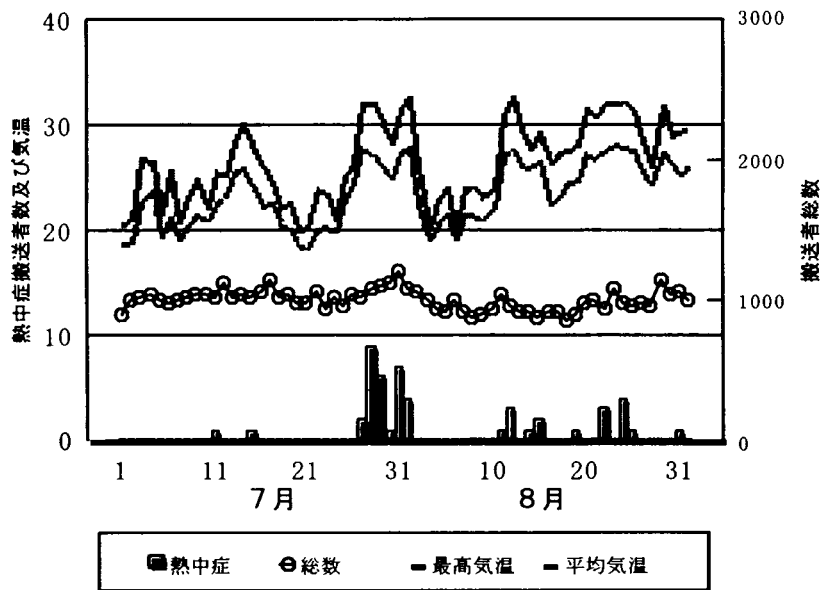


図1 1993年の1日当たり搬送者数と気温

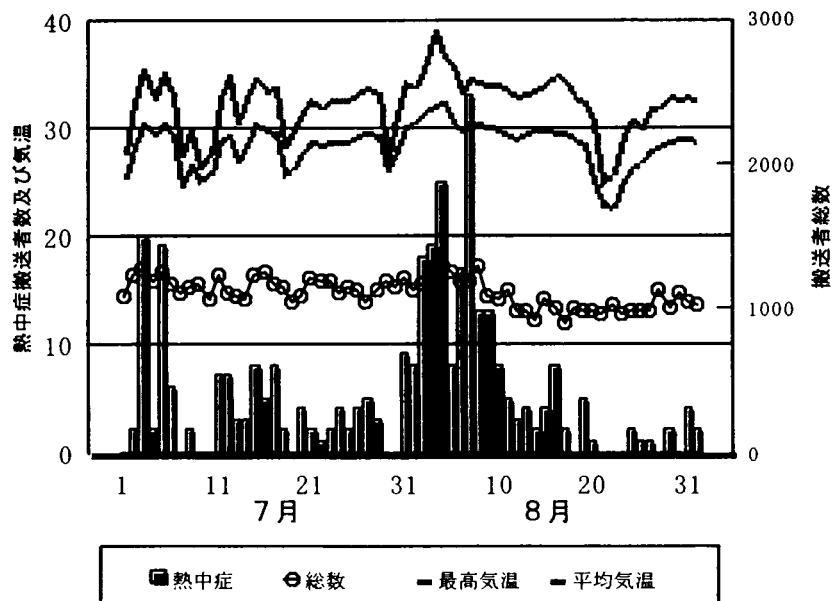


図2 1994年の1日当たり搬送者数と気温

次に、発症時刻に近いと考えられる覚知時刻別の熱中症搬送者数を図4に示す。13時台に谷があるものの11時から16時にピークがあり、日中の高温時に多発することが示された。

そこで、最高気温と熱中症の関係を図5に示す。図に示すように29℃前後からわずかに搬送者が出始め、32℃位から急激に上昇する傾向がみられた。このように、気温と熱中症の搬送者数には、ある温度以上では明かな正の相関関係があった。

1993年と1994年を比較すると、7、8月の最高気温が平均26.7℃の冷夏であった93年では、最高気温30～32℃で6～9人の熱中症搬送者が発生する日があったのに対し、平均32.4℃の最高気温の猛暑が続いた94年では、この程度の気温ではほとんど搬送者がなかった。

平均気温と熱中症搬送者数の解析でも、最高気温より約4℃低い気温で図5と同様の結果がえられた。また、平均気温あるいは最高気温と総数との間にも、弱いながらも有意な正相関が認められた。

熱中症搬送者数は日によるばらつきが大きいため、平均的な傾向を把握するために、気温の階級を1℃にして、各階級の日数と延べ搬送者数から、1℃ごとの1日当たり平均搬送者数を求めた。この値は、93年と94年ではほとんど一致したため、以後2年分を合わせて解析した。

熱中症搬送者数は、一定の気温以上になると急激に増加するため、1℃ごとの区切りでケースが発生し始める平均気温24℃以上、最高気温27℃以上で搬送者数を対数に変換して図6を作成した。

気温の高い階級では該当する日数が少ないために分散が大きいが、気温と平均搬送者数の対数はきれいな直線関係を示した。気温を各階級の中央値とし、日数で重み付けをして回帰分析を行ったところ、最高気温とは、

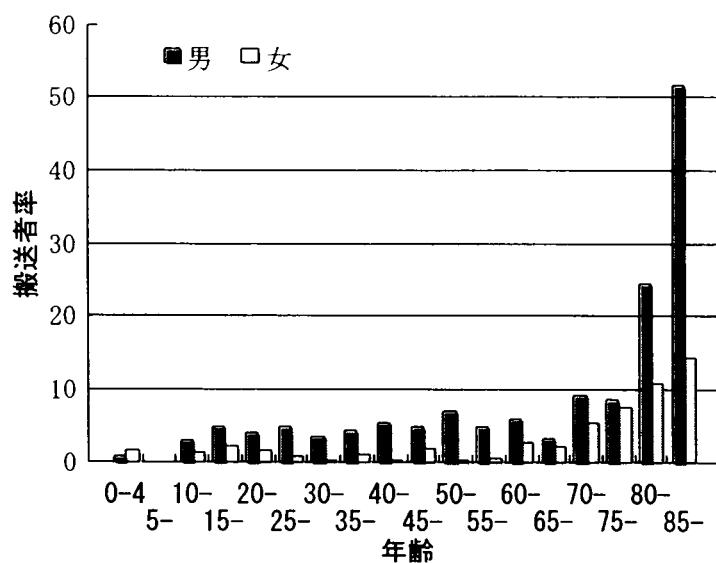


図3 熱射病搬送者率(人口10万人対)

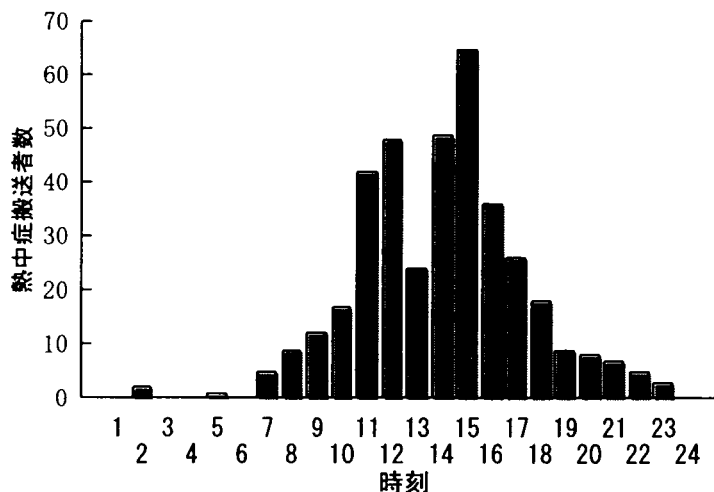


図4 覚知時刻別にみた熱中症搬送者数

$$\log [\text{搬送者数}] = 0.2244 \times [\text{最高気温}] - 6.802 \quad (R^2 = 0.963)$$

平均気温とは、

$$\log [\text{搬送者数}] = 0.2342 \times [\text{平均気温}] - 6.167 \quad (R^2 = 0.954)$$

の良好な回帰直線が得られ、熱中症搬送者数は気温上昇に伴って指数関数的に増加する傾向が示された。今回は最高気温36℃以上の日は2日しかなく、この平均である37.8℃の日が2日間として計算した。36℃以上の高温の場合に関しては、今後データを集積して検討する必要がある。

この回帰式から、東京都では1日の平均気温約25℃、最高気温約29℃から熱中症搬送者が出始め、平均気温30℃以上、最高気温34℃以上では、10人以上の熱中症搬送者が発生すると見込まれるという結果が得られた。

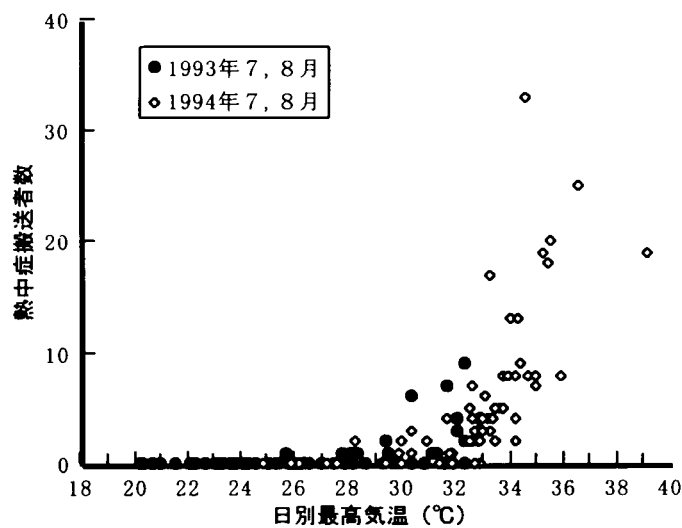


図5 最高気温と熱中症搬送者数の関係

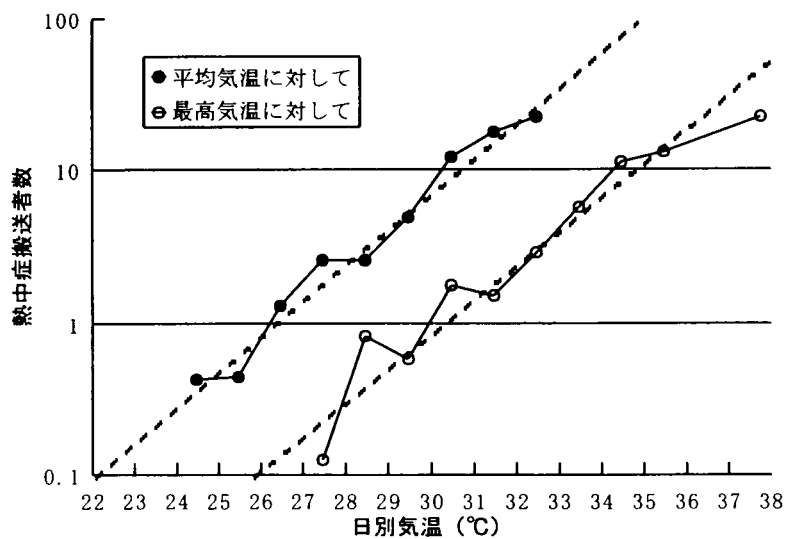


図6 気温ごとの熱中症平均搬送者数
(1993年と94年の7、8月のデータから)

疫学調査解析

最高気温30～32℃で10人近い熱中症搬送者が出た93年の3日間の平均湿度は75%程度で、94年の同レベルの気温の日に比べ平均では5%程度高く、湿度の影響も否定できない。しかし94年にも75%程度の湿度の日もあり、2年間の違いは、気温への馴化によるものである可能性も示唆した。今後データを蓄積して湿度を加えた検討をしたい。

人口動態統計によると、日本全国においても毎年数十人が「熱及び光の作用」で死亡し、この数とその年の真夏日数との関連があることが明らかになっている（中井，1993）。今回対象とした傷病分類は、補助分類の「過度の高温」に対応し、この死亡数も年間数十人程度である。これに対し、救急搬送患者数は東京都だけでこの数を凌駕し、日単位で検討することができた。このように熱中症の発生や予防対策を考えると、救急搬送データは死亡データ以上に有効な指標であるといえよう。

熱中症の発生時刻から、最高気温の方が直接的に熱中症の発生に関与していると考えられるが、平均気温と最高気温には非常に強い相関があり（今回の対象日では相関係数0.983）、指標としてはどちらを用いても同じ結果が得られた。

日本では記録的な猛暑といっても、諸外国の熱波に比べれば気温は低く、今回対象とした搬送ケースの中にも初診時の死亡例はなかった。しかし、重篤例は11例含まれており、今後は症例数を増やして重症度や年齢を考慮した検討が望まれる。また、総数も気温と有意な相関を示したことから、他の傷病についても気温との関係を検討する必要性が示唆された。

暑熱の生体防御系に及ぼす影響

暑熱暴露により、末梢血、脾臓、胸腺中の免疫担当細胞の数やその機能への影響がこれまでの研究で明らかにされつつある[村上ほか, 1980、杉山, 1981、上田と山内, 1986、菊池, 1988、Reuben et al., 1988、Ueda, 1990、Becker and Misfeldt, 1994]。このような免疫系への影響は、免疫系のもつ役割のなかで最も重要な“感染から生体を護る働き”の低下に直接的に結びつくものと示唆される。そこで、熱ストレスによる病原菌やアレルギーに対する生体防御機能への影響を検討するため、宿主に対して病原性のあるウイルスや細菌を用いて獲得免疫系（1次・2次抗体応答）並びに自然免疫系の一部をなす肺の殺菌活性（食細胞による殺菌能）への暑熱による影響についてマウスを用いて解析した。

実験手法

6週齢のBALB/c雄マウスを23°C室内で2週間順化後、実験に供した。暑熱暴露には気温を23°C（対照）、32°C、35.5°Cに設定した動物環境制御飼育装置（シミュレーター：計3台）を用いた。湿度は50%、風速は毎秒10cm以下に制御した。暴露期間中は摂餌量・飲水量・体重・直腸温をモニターした。

免疫抗原にはセンダイウイルスを不活化した抗原（HVJ抗原）を用い、マウス1匹あたり0.2ml（10 μ g蛋白）を腹腔内注射して抗原刺激した。抗体応答は酵素免疫測定法（ELISA）により免疫グロブリンM（IgM）型と免疫グロブリンG（IgG）型の血中抗体価を測定した。

1次抗体応答の解析はマウスをHVJ抗原で抗原刺激したのち、直ちに各シミュレーターに移動し、暑熱暴露した。暴露4日、5日、7日後にマウスを取り出しIgM抗体を測定した。IgG抗体は暴露7日、10日、13日後に測定した。

2次抗体応答の解析はマウスをHVJ抗原で抗原刺激し、その4週間後に同量のHVJ抗原で2次抗原刺激した。暑熱暴露は2次抗原刺激の8日前、4日前および抗原刺激の当日から開始し、2次抗原刺激の4日後にマウスをシミュレーターから取り出しIgG抗体を測定した。

肺における殺菌活性の測定は、マウスの暑熱暴露（各気温下で3日、7日、14日間）終了後、直ちに感染実験室内の細菌感染吸入装置を用いてエアロゾル化した黄色ブドウ球菌を30分間吸入感染させた。本菌に対する肺の抗細菌防御は、主に肺胞マクロファージ貪食系に依存していることが知られており[Goldstein et al., 1977、Lipscomb et al., 1983]、このため本菌を肺胞マクロファージの機能と全体に対する暑熱の影響を証明する指標細菌として用いた。細菌感染直後と4時間後に肺を摘出し生菌数を細菌学的に定量した。感染直後の生菌数に対する4時間後に残っている生菌数の比率を殺菌活性とした。

結果および考察

①暑熱暴露期間中における摂餌量・飲水量・体重・直腸温の変化

35.5°C負荷群で体重・摂餌量の減少と飲水量の増加が認められた。暴露期間中、回復傾向は見られなかった。摂餌量の減少は、温熱ストレスによる身体生理機能の低下および熱産生を抑制しようとする消極的な化学調節の結果であり、又、飲水量の増加は、体温上昇に伴う蒸散促進によ

る体内水分の不足を補うためと考えられる[田島ほか, 1970、山内, 1985、山元ほか, 1993]。

直腸温は約37°Cから約39°Cへと上昇したが、暴露期間中それ以上の体温上昇はなく、見かけ上、体温の熱放散と熱産生間のバランスが成立し、この時点では体温調節機能は破綻していないことを示唆している。マウスの剖検観察では、35.5°C群で免疫応答に関与する胸腺、脾臓の重量減少が顕著であり、マクロな観察からも免疫系担当臓器への暑熱による影響が示唆された。

②暑熱暴露による1次・2次抗体応答への影響

一般に、典型的な抗体応答における1次抗原刺激後の抗体産生と、2次抗原刺激後の抗体産生を比較すると、後者ではより早く抗体産生が起こり、より長く続く。又、産生される抗体の抗体価が高く、IgGが主に産生される。1次抗体応答では、IgM抗体がIgG抗体より早く出現すること等が知られている。

暑熱暴露による1次抗体応答への影響を見てみると、図1に示すようにHVJ抗原に対するIgG抗体産生のプラト一期(13日目)に35.5°Cの暴露群で抗体産生能の抑制傾向が観察された。IgM抗体産生については暑熱の影響はなかった。2次抗体応答では、図2に示すように35.5°C群で暑熱暴露期間の長さに関連して、2次抗原刺激によるIgG抗体増強効果の抑制が観察された。

通常抗原に対して抗体を産生する際、特にIgM以外の抗体をつくるにはリンパ球のB細胞単独では不十分で、T細胞の補助作用を必要とする。マウスの暑熱暴露によるウイルス抗原に対するIgG型抗体産生の抑制は、温熱ストレスによって免疫担当臓器である胸腺と脾臓の重量が減少するなかで、主に抗体をつくるB細胞の増殖および抗体産生細胞への分化に深く関与するヘルパーT細胞への影響が示唆された[山元ほか, 1994、1995]。

他の手法を用いた解析では、ヒツジ赤血球(SRBC)に対する脾臓中抗体産生細胞数の低下やマイトゲンに対するリンパ球増殖反応の抑制がみられた(図3、4)。長期の暑熱暴露ではT-cellに対するマイトゲン(Con A)反応性に回復がみられた。ヘルパーT cellの亜種についての詳細な解析では、暴露期間の増加とともにヘルパーT-cell中のナイーブT-cellの比率は低下し、メモリーT-cellは増加した(図5)。加齢に伴う変化で見られたことと同じような変化が若齢マウスに暑熱を暴露期間を変えることにより見られたことは、興味あることである。

暑熱暴露マウスでは摂餌量の著しい低下がみられている。このことは、免疫系に対し栄養低下による影響があることも考慮しなければならない。一方、マウス体組成の分析では蛋白質の割合が暑熱群は対照群や断食群より有意に低値を示した(表1)。暑熱群では栄養条件だけでなく、暑熱の直接の生体への影響が大きいと思われる。なお、摂餌量低下による免疫系への影響の有無をSRBCに対する抗体応答を指標に検討した結果では、抗体産生能は対照群と比べて断食群で低下するが、暑熱暴露群は他の群に比べて有意に低下し、生体に高温を暴露することは、高温による食欲不振の栄養条件以上に生体防御機構に大きな影響があった(図6)。

③暑熱暴露による肺の殺菌活性への影響

肺胞マクロファージは、通常、肺胞洗浄液より回収される細胞の90%以上を占める。その働きは外来の異物を排除するための貪食能を持ち、微生物を貪食する際に殺菌作用を持つスーパーオキシドを産生し、次いで細胞内に取り込んだ微生物を種々の加水分解酵素により分解する。又、抗原提示能やリンホカイン産生能を持ち免疫応答の一端を担っている[三浦, 1992]。

黄色ブドウ球菌に対する肺の殺菌活性は、図7に示すように、対照群に比べ35.5°C群(7日、14日)で生菌率が有意に高く、肺胞マクロファージ貪食系に対する暑熱の影響が示唆された。

このマクロファージ貪食系において微生物を殺菌するためにはマクロファージが活性化される必要があるが、微生物の侵入にさいし微生物抗原に反応したT細胞は様々なリンホカインを産生し放出して、そのうちの数種のリンホカインはマクロファージを活性化するため、この結果は、肺胞マクロファージやT細胞またはその両方に暑熱暴露が影響したためであると考えられる。

おわりに

以上、暑熱負荷による感染防御能への影響を抗体応答並びに肺の殺菌活性を指標に解析し、そのいずれもが暑熱暴露によって影響を受けることが明らかになった。そして、環境温による免疫機能への影響は高体温になるかどうかによって大きく異なった。感染防御能の低下は、生体に対しリスクを伴うが、暑熱順化や暑熱暴露からの解放によって、しだいに回復して行くことも予想される。その回復の程度は、年齢や健康状態によって異なってくることが考えられる。暑熱による健康影響が高齢者に顕著である疫学調査が得られているため、今後は「適応と回復」ということにポイントをおいて老齢動物や疾患モデル動物等を用いて検討していく必要がある。

一方、致死的な高体温症である熱射病では、内毒素血症がおこることが報告されている[Bouchama et al., 1991]。この内毒素血症においては、細菌内毒素の本態であるLPS（グラム陰性菌の細胞壁構成成分であるリポ多糖）の刺激により生体内でつくられるサイトカインが生体に障害的に作用し、ショック（凝固異常、血圧低下、多臓器障害等）の誘発や高い発熱をおこすことが知られている。致死的な熱射病の病態には内毒素やサイトカインが深く関与しており、今後、疫学調査と平行して暑熱影響の原因としての内毒素やサイトカインの関わりについても検討する必要がある。

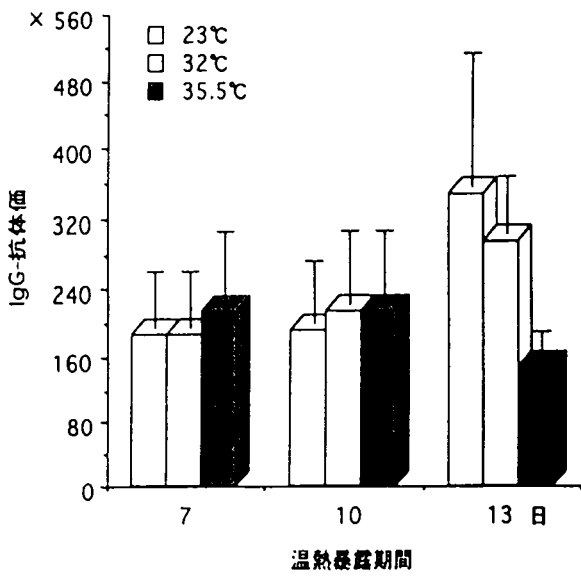


図 1 センダイウイルス投与マウスの1次免疫応答

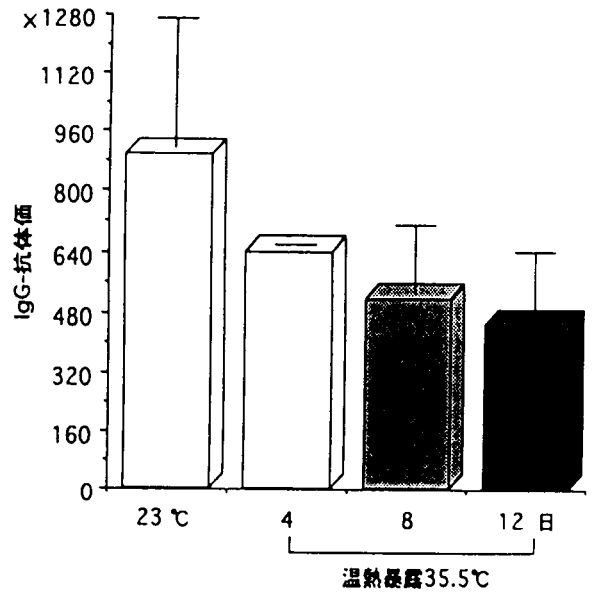


図 2 センダイウイルス投与マウスの2次免疫応答

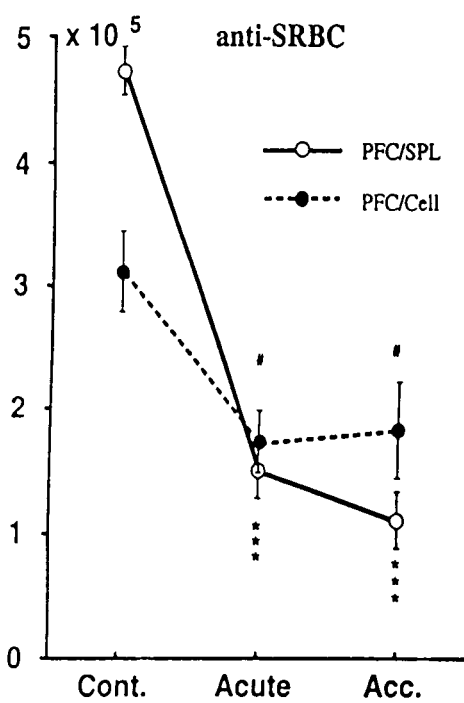


図 3 羊赤血球(SRBC)に対する抗体産生反応
PFC/SPL: 脾臓当たりの溶血斑
PFC/Cell: 脾細胞当たりの溶血斑

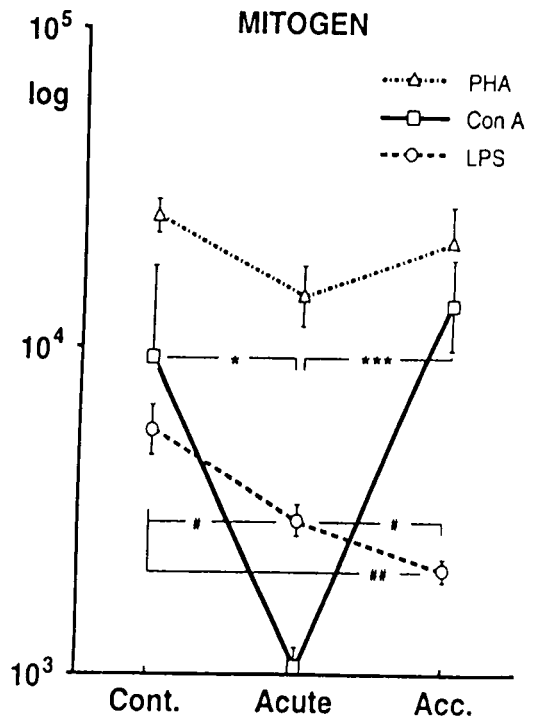


図 4 マイトゲン反応性

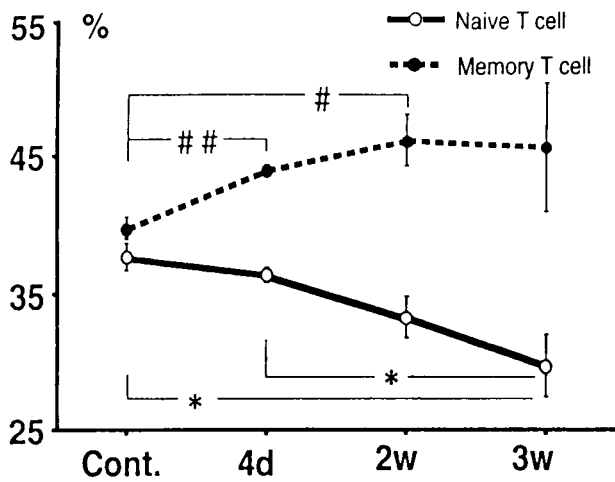


図5 ヘルパーT-cellの亜集団における暑熱暴露期間による変動

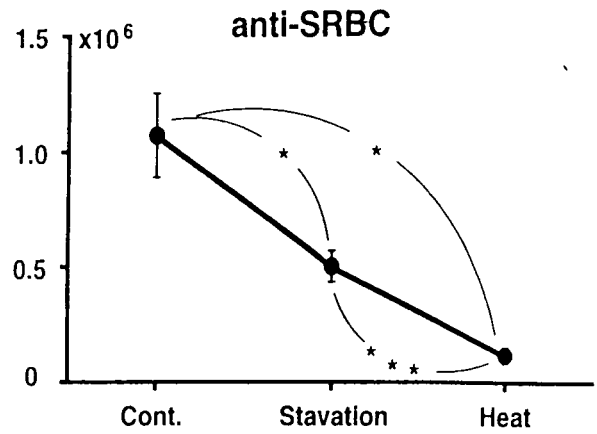


図6 抗SRBC抗体産生能の断食群と暑熱暴露群の比較

表1 マウスの体組成

	%water	%protein	%fat	%ash	%others
Control	53.4±4.8	19.9±0.9	19.6±4.2	4.1±0.2	3.0±1.6
Starvation	48.5±1.6	18.2±0.5*	25.7±2.1*	4.1±0.1	3.4±0.5
Heat	44.2±1.9	16.2±0.6*	33.0±2.4	4.0±0.2	2.6±0.4

*, **: p<0.05, p<0.01で有意差あり (n=5)

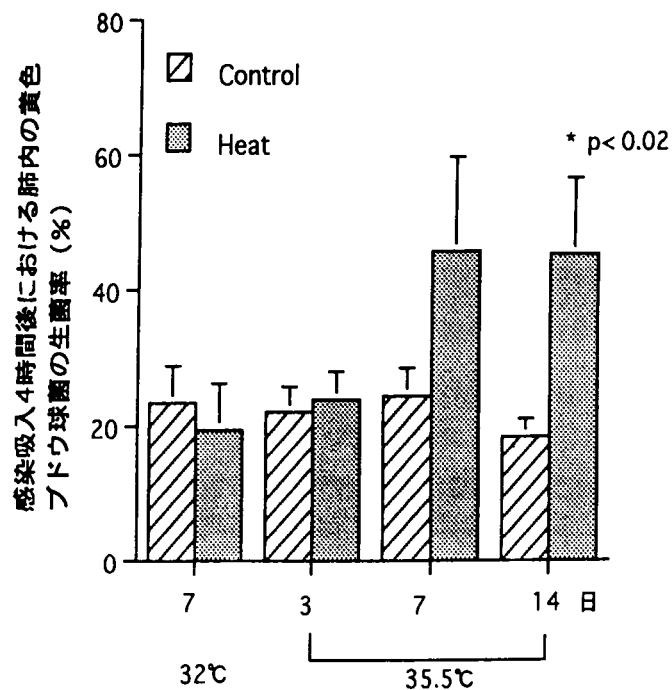


図7 暑熱暴露による肺の殺菌活性

暑熱による生体防御系と代謝解毒系の変動と疾病発生

[本研究より得られた成果] 疫学調査の結果、因果関係の明確な熱中症に関して気温と熱中症搬送者数（HSP）の対数値の間に、以下のような明確な相関関係が見いだされた。その回帰式は、最高気温 T_M との間には

$$\log(\text{HSP}) = 0.2244 T_M - 6.802 \quad (R^2 = 0.963) \quad \text{①}$$

平均気温 T_A との間には

$$\log(\text{HSP}) = 0.2342 T_A - 6.167 \quad (R^2 = 0.954) \quad \text{②}$$

である。この回帰式から東京都では1日の平均気温約25℃、最高気温約29℃から熱中症搬送者が出始め、平均気温30℃以上、最高気温34℃以上では、10人以上の熱中症搬送者が発生すると見込まれるという結果が得られた。このように熱中症の発生や予防対策を考えると、救急搬送データは死亡データ以上に有効な指標であるといえよう。

中国南京市・武漢市における夏期の暑熱による健康影響に関する日中共同調査によると、平均気温が31℃、最高気温が35℃を超えはじめると熱射病患者の発生が観察される。特に数日連続して32℃を超える猛暑の時期には、著しい熱射病患者の発生と熱射病患者の死亡の急増が観察されている。これらの結果は、同じく温帯地方に位置する日本の東京と中国の南京市・武漢市の気温と熱射病患者発生動向とは類似していることを示しており、技術的対応と身体的適応の面を踏まえた詳細な解析が必要がある。

図1は熱射病の発生動向の解析に基づき、地球温暖化により夏期の気温が1～4℃上昇した際の、東京における熱射病の広がりや発生を予測したものである。この予測は今後の研究により精度向上と適用範囲の拡大をはかる必要がある。今後、地球温暖化による地域毎の夏期の暑熱の増加と、その影響予測が確立できるようになると、気温上昇に備えた予防対策が可能となると考えられる。

これまで地球温暖化により熱射病のリスクの増加が引き起こされることが予測されたが、IPCC（1995）によると、地球温暖化により死亡の増加も予想されている。その一方、これまでの研究の中で人においては暑熱に対する感受性が著しく異なることが明らかになっている。人の感受性は各組織や細胞レベルでも大きく異なり、その違いが最終的に個体差となって現れている可能性がある。標的組織や細胞レベルの影響指標は、動物を用いた実験的研究に依存せざるを得ない。気温と湿度を制御できるシミュレーターにおいて、動物に数日間連続して暑熱負荷を加え、組織・細胞レベルの影響指標を検討した。

実験に用いた小型動物においては、気温30℃位までの比較的穏やかな暑熱の負荷に対して、体温の恒常性は維持できる。しかしながら、ラットの臨界温度とされる気温が32℃を越えるレベルに曝されると、深部体温は上昇してくる。気温35℃体温に近い気温下では、深部体温は約1℃の上昇が見られる。

人においても環境温の上昇に対して、体温調節機能により恒常性を維持させながらも、著しく高い環境温下では、深部体温の上昇が報告されている。このように人を含め恒温動物においては、臨界温度以上の気温上昇に対しは深部体温が上昇してくる。代謝量を変化させながら体温調節を行う恒温動物は、中性温度域を境として低温側では生育気温は広いが、高温側では生育温度域が狭い。深部体温の上昇も、その程度が比較的穏やかで短時間の場合、体温調節機構と気温とのバ

ランスを保ちながら回復し、暴露による影響は検出されない。

気象や気候変化により夏期の暑熱が継続するようになると、穏やかとはいえ深部体温の上昇が継続することになる。熱中症に至らない段階でのこのような穏やかな深部体温の上昇は、その高体温によって生理的及び生化学的反応が正常時に比べ変化してくると予想される。図2に示すようにこのような生体の微妙な変化の蓄積（高体温症）が、健康にどのようなリスクとして反映してくるかについて予測する必要がある。このため、以下のモデル実験を行い、検証した。

中国と日本において夏期の熱ストレスによる健康障害が観察された時期の平均気温がいずれも32℃付近にあることが判明したため、体温調節の恒常性が維持される閾値温度から、IPCCの2030年の上位昇温予測値を加味した平均気温35℃前後の幅広い温度域について、恒湿下の人工環境下における健康影響のモデル実験を実施した。暑熱負荷を加えた際の個体への影響を予測するため、病理細胞学的検索と並行して免疫生化学的側面について検討し、健康障害の発生機構を解析した。

日本においては、1993年は冷夏であり、疫学調査結果からも熱ストレスは少なかったが、1994年は猛暑となり著しい熱ストレスがあった。この熱ストレスの地域集団レベルの影響を検出するため、東京において夏期の気温と救急患者の発生との関連資料を収集し、疫学解析を行った。

既に述べてきたように、熱中症に至るほどの暑熱下でなくても、熱ストレスにより高体温が比較的長期に継続すると、体内の各組織に種々の影響が生じてくる。組織学的に顕微鏡観察、細胞学的には電顕観察を併用した検索を行った結果、32℃以上の高温環境に連続して7日間暴露した例から、肝、腎、肺、心脈管系、リンパ系、内分泌系及び神経系などに組織細胞学的な所見を得た。

被験動物のほぼ全例の肝に静脈系の拡張が見られ、特に小葉下静脈、肝静脈にその傾向が強く、これらに近接した肝細胞には膨化と萎縮が存在した。高齢動物ではその程度が大きく、これらには細胞新生像は見当たらず、組織修復性の低下が顕著であった。電顕所見では肝細胞の空胞変性は脂肪顆粒と滑面小胞体の増生が主体であり、胆汁野ではペルオキシゾームが増加し、変形を伴ったものが目立った。ミトコンドリアも変形が強く内膜のクリスタは萎縮性である。上記の静脈に近接した肝細胞は静脈血と直接的な物流交換はない部位にあることから、血管の拡張に基づき、血流速度の減衰や渦流形成、血液粘性の増加などにより局所的な蓄熱効果が高まり、ペルオキシゾーム由来の脂肪酸化酵素の活性異常が考えられた。長期の暑熱被曝による変化としては萎縮性の肝細胞が相対的に増加するが、肝小葉の改築に至る現象は見られなかった。

リンパ組織においては、高齢動物の脾の白脾ではリンパ濾胞に萎縮の傾向が出現し、濾胞周囲に細網系細胞が重層し、胚形成は低下した。腸管膜リンパ節においても傍皮質にリンパ球密度が低く、胚中心は小さい。髄洞が拡張性である。輸出リンパ管にはむしろ狭少化が見られた。胸腺は皮質の細胞密度は低く、髄質のハッサル形成はほとんど見られない。若齢動物に比べて皮質細胞数の減少が著明である。

以上病理細胞学的検索により所見の見られた組織の中で、肝臓と免疫系については顕著な組織細胞学的変化が認められている。気温が32℃を超えてくると、肝臓の静脈系、特に小葉下静脈、肝静脈に拡張がみられ、近接した肝細胞には膨化と萎縮が起こる。このような肝細胞の空胞変性は、脂肪顆粒と滑面小胞体の増生が主体であり、ペルオキシゾームの増生と変形もみられている。また細胞内エネルギー産生に関与するミトコンドリアの変形も強く起り、長期的には萎縮性の肝細胞が増加する。エイジングの影響は顕著で、1年齢の高齢動物は若齢動物に比べ暑熱影響が著しい。

このように病理細胞学的検索により所見の見られた組織の中で、肝臓と免疫系については顕著な組織細胞学的変化が認められている。気温が32℃を超えてくると、肝臓の静脈系、特に小葉下静脈、肝静脈に拡張がみられ、近接した肝細胞には膨化と萎縮が起こる。このような肝細胞の空胞変性は、脂肪顆粒と滑面小胞体の増生が主体であり、ペルオキシゾームの増生と変形もみられている。また細胞内エネルギー産生に関与するミトコンドリアの変形も強く起り、長期的には萎縮性の肝細胞が増加する。エイジングの影響は顕著で、1年齢の高齢動物は若齢動物に比べ暑熱影響が著しい。

このような組織細胞学的変化の一方、図3に示すように、肝臓においては高体温が引き起こされると直に酸素ラジカルによる過酸化脂質の生成が増強される。この過酸化脂質の生成増強は、一ヶ月半という中長期の温熱負荷によっても32℃までは観察されない。このことは適応の温度域を示唆するものとして興味深い。なお、ラジカル生成においてもエイジングの影響が観られ、1年齢の高齢動物は若齢動物に比べ暑熱影響が著しい。

同時に、図4に示すように、酸化ラジカルの解毒系酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼの誘導が起こり、生化学的防御機構が発現する。このようなラジカルの解毒に関与するペルオキシダーゼは2種知られているが、その誘導のされ方は全く異なっている。グルタチオンペルオキシダーゼは、急性の暑熱により顕著な誘導がみられ、亜急性の負荷の間誘導は継続する。また、誘導は30℃、32℃の臨界温度以下でも起こる。このことが酸素ラジカルの解毒に有効に作用していると考えられる。一方、グルタチオン-S-トランスフェラーゼのペルオキシダーゼ活性は急性期には誘導されず、4週以降の亜急性期に誘導が見られる。

エイジングとの関連では、1年齢の高齢動物では、急性期におけるこのようなペルオキシダーゼ活性の誘導は見られず、暑熱による影響の著しさと並行していた。人においても暑熱耐性の機構の一つとしてこのような生化学的適応が見られるのか、またエイジングに伴い高齢者では、適応の発現がどのように推移するのか今後検討が必要である。

肝臓はエネルギー代謝・脂質代謝に関する中心的器官であり、暑熱による代謝機能の変調は疾病に結びつく重要な指標となる。電子顕微鏡学的に暑熱によるミトコンドリアの変形が観察されるため、その生化学的機能の変調の検討は重要である。急性期においてはミトコンドリアの電子伝達系の活性の変化は見られないが、亜急性期には顕著な活性の低下が見られる。このことは、暑熱の長期健康影響を考えていく上で重要な視点と考えられる。肝臓の重要な機能の一つに、外来性異物の処理がある。滑面小胞体に存在し薬物代謝系酵素と総称される電子伝達系は、外来性や内因性（ステロイド等）の脂溶性化合物の代謝・解毒に重要な働きをしている。

この薬物代謝系酵素の暑熱に対する感受性はエイジングにより顕著な差が見られた。若齢動物では、暑熱によりこの酵素系は影響を受けない。その一方、1年齢の高齢動物では薬物代謝系酵素の活性が顕著に低下する。ステロイド等内分泌系の代謝に関与するこの酵素への影響は、エイジングに伴い暑熱への感受性が高齢者で著しく高くなることを考えていく上で重要な示唆を与えている。

疫学的研究の中で、暑熱により免疫障害が内分泌障害とともに、温度依存的に増加していくという傾向が示されており、モデル実験による解析的研究が必要とされる。暑熱暴露により、免疫に関与する主な臓器である胸腺や脾臓の萎縮が観られ、免疫細胞数も減少する。病理細胞学的検索により、脾臓の白脾ではリンパ濾胞に萎縮が観られ、濾胞周辺の細網内系が重層し、胚形成が

低下する。胸腺は皮質の細胞密度が低下し、髄質のハッサル形成がほとんどみられない。免疫細胞のT-cellとB-cellとも暑熱暴露により細胞数と機能に大きな影響がみられ、その影響は暑熱に伴う食欲不振の栄養不良以上に生体防御系に大きな影響を与える。

疫学的研究やモデル実験の研究で、暑熱暴露による免疫担当細胞への影響が見いだされ、免疫機能の低下が示唆され、組織細胞学的所見においても、暑熱により免疫系器官に顕著な変化が見られる。免疫系のもつ働きの中で感染防御はもっとも重要であり、今後この面の検討が調査、実験両面において必要と考えられる。ここでは免疫応答のうち、暑熱による獲得免疫系（1次・2次抗体応答）や自然免疫系の一部をなす肺の殺菌活性への影響を不活化ウイルスや弱毒菌を用いて解析した結果について触れたい。

実験にはBALB/c雄マウスを用い、摂餌量・飲水量・体重・直腸温をモニターしながら、動物環境制御飼育装置（シミュレーター）により湿度50%で2週間、23°C、32°C、35.5°Cの気温下で飼育した。暑熱暴露期間中、35.5°C負荷群で体重・摂餌量の減少と飲水量の増加が認められた。温熱ストレスによる身体生理機能の低下および熱産生を抑制しようとする消極的な化学調節の結果、摂餌量が減少し、体温上昇に伴う蒸散促進による体内水分の不足を補うため飲水量が増加した。直腸温は約37°Cから約39°Cへと上昇したが、暴露期間中それ以上の体温上昇はなく、見かけ上、体温の熱放散と熱産生間のバランスが成立し、この時点では体温調節機能は破綻していないことを示唆している。マウスの剖検観察では、35.5°C群で免疫に関与する胸腺、脾臓の重量減少が顕著であった。

1次抗体応答の検討のため、マウスを常在菌である不活化センダイウイルス抗原（以下HVJ抗原）又は不活化マイコプラズマプルモニス抗原（以下MP抗原）を投与後、直ちに暑熱暴露し、血中のIgM型とIgG型抗体産生能への影響について調べた。HVJおよびMPの両抗原に対する液性免疫応答のプラト一期では、35.5°C群でIgG型抗体産生の抑制傾向が観察される。

2次抗体応答の検討のため、マウスにHVJ抗原で1次抗原刺激を行い、その4週間後に同じ濃度の同抗原で2次抗原刺激を行った。2次抗原刺激の8日前、4日前、刺激当日から暑熱暴露し、2次抗原刺激後4日目にIgG型抗体価を調べた。35.5°C群では暑熱暴露期間の長さに相関して、HVJ抗原に対する2次抗原刺激による抗体増強効果の抑制が観察される。

通常の抗原に対して抗体を産生する際、とくにIgM以外の抗体をつくるにはリンパ球のB細胞単独では不十分で、T細胞の補助作用を必要とする。マウスの暑熱暴露によるウイルス抗原や細菌抗原に対するIgG型抗体産生の抑制は、温熱ストレスによって免疫担当臓器である胸腺と脾臓の重量が減少するなかで、主に抗体をつくるB細胞の増殖および抗体産生細胞への分化に深く関与するヘルパーT細胞への影響が示唆される。

肺における殺菌活性の測定は、感染実験棟において細菌エアロゾル暴露チャンバーを用い、暑熱暴露したマウスにエアロゾル化した黄色ブドウ球菌を30分間吸入感染させた。本菌に対する肺の抗細菌防御は、主に肺胞マクロファージ貪食系に依存していることが知られており、このため本菌を肺胞マクロファージの機能と全体に対する暑熱の影響を証明する指標細菌として用いた。細菌感染直後と4時間後に肺を摘出し生菌数を細菌学的に定量した。感染直後の生菌数に対する4時間後に残っている生菌数の比率を殺菌活性とした。肺の殺菌活性は、対照群に比べ35.5°C群で有意に抑制され、肺胞マクロファージ貪食系に対する暑熱の影響が示唆された。

このマクロファージ貪食系において微生物を殺菌するためにはマクロファージが活性化される

必要があるが、微生物の侵入にさいし微生物抗原に反応したT細胞は様々なリンホカインを産生し放出して、そのうちの数種のリンホカインはマクロファージを活性化するため、この結果は、肺胞マクロファージやT細胞またはその両方に暑熱暴露が影響したためであると考えられる。

以上、暑熱負荷による感染防御能への影響を抗体応答ならびに肺の殺菌活性を指標に解析し、そのいずれもが暑熱暴露によって影響を受けることが明らかになった。このような感染防御能の低下は、暑熱順化や暑熱暴露からの解放によって、しだいに回復してくることが予想される。その回復の程度は、年齢や健康状態によって異なってくることが考えられる。暑熱による健康影響が高齢者に顕著である疫学調査が得られているため、今後は「適応と回復」ということにポイントにおいて老齢動物や疾患モデル動物等を用いて検討していく必要がある。

一方、致死的な高体温症である熱射病では、内毒素血症がおこることが報告されている。この内毒素血症においては、細菌内毒素の本態であるLPS(グラム陰性菌の細胞壁構成成分であるリポ多糖)の刺激により生体内でつくられるサイトカインが生体に障害的に作用し、ショック(凝固異常、血圧低下、多臓器障害等)の誘発や高い発熱をおこすことが知られている。致死的な熱射病の病態には内毒素やサイトカインが深く関与しており、今後、疫学調査と並行して暑熱影響の原因としての内毒素やサイトカインの関わりについても検討する必要がある。

暑熱による健康障害はアメリカ合衆国や日本のような先進国においても、中国のような途上国においても起こっており、社会基盤や技術的対応の違いは、その被害の深刻さとして反映している。先進国は当然ながら、途上国においても暑熱による影響は、主に都市部に集中する傾向がある。都市は人口密度の高さに由来する膨大な廃熱により、熱ストレスを加速する要因が強く働いている。

暑熱の著しい中国農村部では、木陰を有効に配置し、自然を利用した対応策を実施して暮らしている。都市の緑化は温暖化防止の面からだけでなく、温暖化影響の緩和の面からも重要と考えられる。

さらにハイリスク集団の高齢者の人口の急増に対応して、暑熱による健康被害の緩和策も公衆衛生的側面と生理生化学的側面から検討される必要がある。温暖化による気候の不安定化と熱ストレスの増強が避けられない今、人の健康面についての温暖化影響の予測を進めると同時に、その緩和策として生理的および社会的適応を、今後の研究の中心に備えていく必要がある。

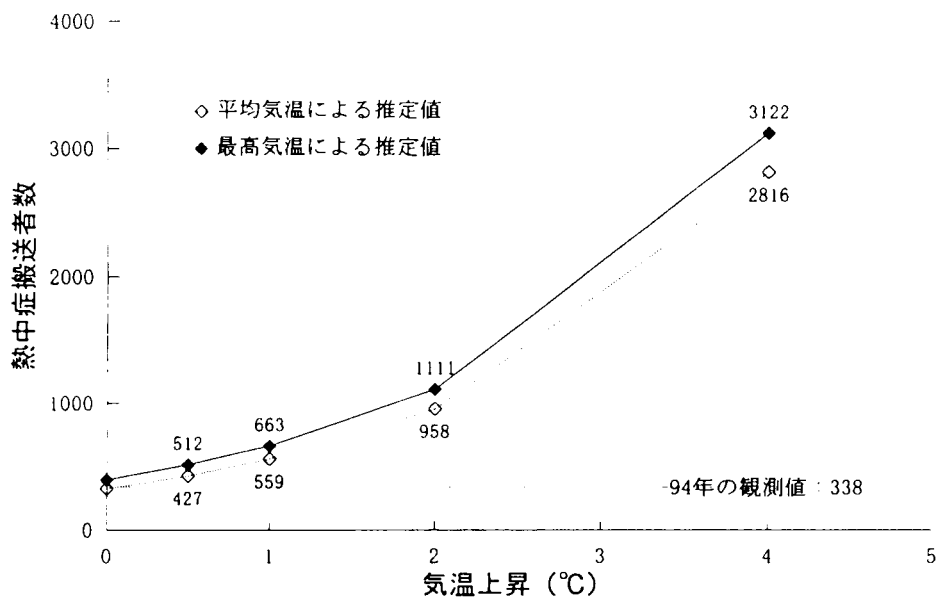


図 1 東京都の熱中症搬送者数の推定
1994年7, 8月の気温が平行に上昇した場合の合計数

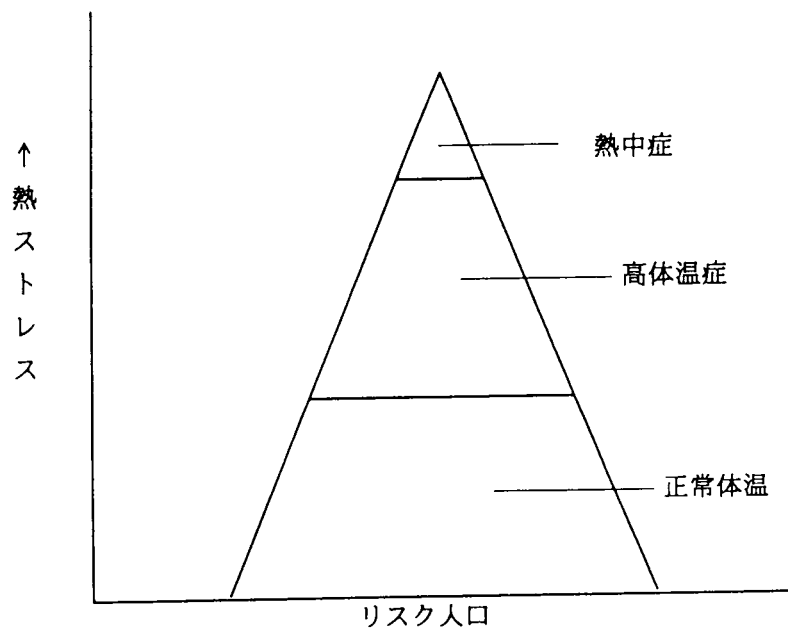


図 2 高温による疾病発生のリスク

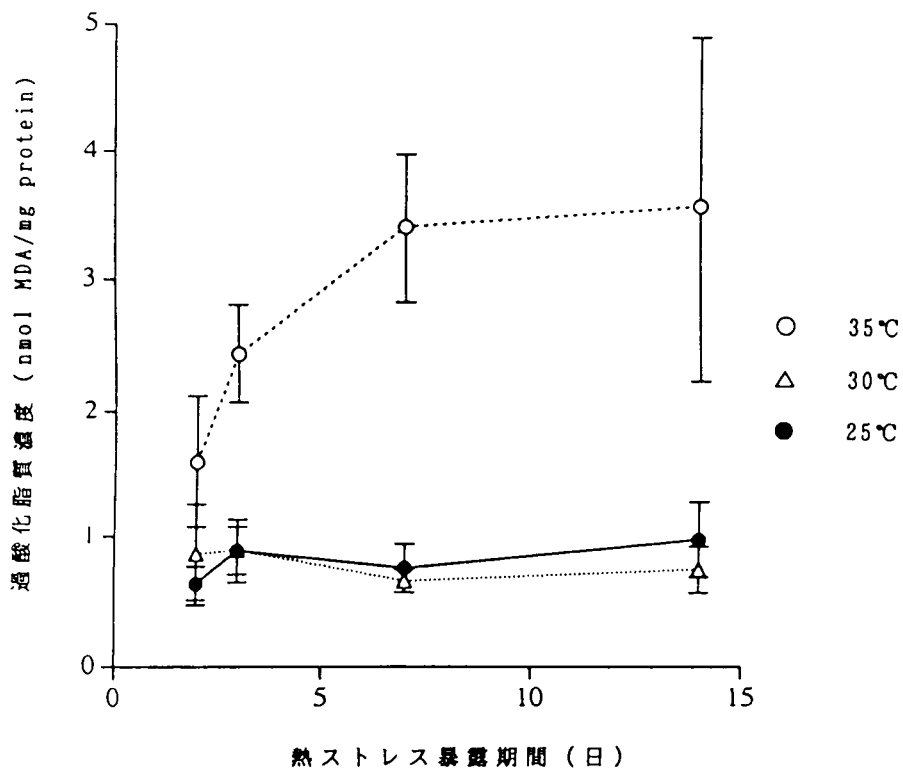


図3 熱ストレスによる過酸化脂質生成の促進

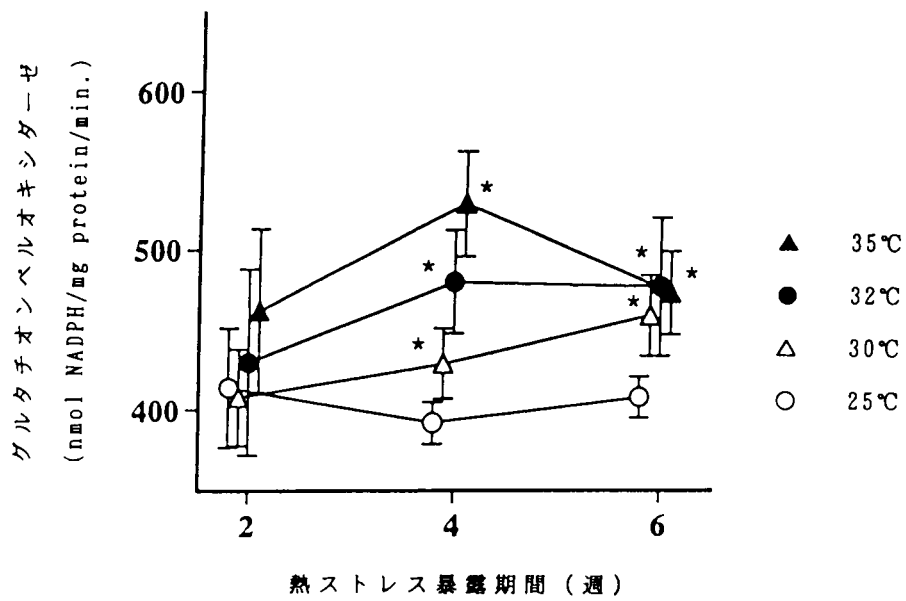


図4 熱ストレスによるグルタチオンペルオキシダーゼの誘導

[謝辞]

本研究に当たり、救急活動記録データを提供いただいた東京消防庁救急管理課に深謝いたします。

[引用文献]

- 1) Ando, M., Katagiri, K., Zhang, J. and Mao, Z. (1994) : Effect of hyperthermia on lipid peroxidation and mitochondrial electron transport in liver. Proc. 6th Int. Conf. on Superoxide and Superoxide Dismutase, Kyoto, Japan, Oct. 11-15 1993, 535-536.
- 2) 上田智之・山内忠平 (1986) : マウスの胸腺・脾臓重量及び血液中のリンパ球に対する環境温度の影響, *Exp. Anim.*, 35(4), 479-483.
- 3) Tomoyuki UEDA (1990) : Effect of environmental temperature on the population of T-cell subsets, the blastogenic responses of lymphocytes in blood and spleen and splenic NK cell activity in mice, *Exp. Anim.*, 39(3), 389-396.
- 4) Greenberg, J. H., Bromberg, J. and Reed, C. M. (1983): The epidemiology of heat-related deaths, Texas- 1950, 1970-79, and 1980. *AJPH*, 73: 805-807.
- 5) 菊池正一 (1988) : マウスの免疫応答に及ぼす環境温熱条件の影響, *日衛誌*, 43(4), 833-844.
- 6) Goldstein E., et. al. (1977) : Pulmonary alveolar macrophage -Defender against bacterial infection of the lung, *J. Clin. Invest.*, 54, 519-528.
- 7) Jones, T. S., Liang, A. P., Kibourne, E. M., Griffin, M. R. et al. (1982): Morbidity and mortality associated with the July 1980 heat wave in St Louis and Kansas city, Mo. *JAMA*, 247: 3327-3331.
- 8) 杉山雅俊 (1981) : 温熱反復暴露のマウス抗体産生能に及ぼす影響, *日衛誌*, 36(3), 613-620.
- 9) 田島嘉雄[編] (1970) : 実験動物学総論, 151-165, 朝倉書店, 東京.
- 10) 張季平, 茅志成 (1990) : 高齢者重症熱中症271例の臨床と疫学についての検討. *日生気象*, 27 : 77-82.
- 11) 中井誠一 (1993) : 熱中症死亡数と気象条件—日本における21年間の観察. *日生気象*, 30 : 169-177.
- 12) B. A .Becker and M. L. Misfeldt (1994) : Effect of hot environment on cell surface differentiation antigens of porcine peripheral lymphocytes from sows and litters, *J. Therm. Biol.*, 19(3), 163-169.
- 13) Bouchama, A., et. al. (1991) : Endotoxemia and release of tumor necrosis factor
- 14) 三浦卓 (1992) : 生化学的検査法, 毒性試験口座9 吸入毒性 (和田攻・香川順・内山巖雄編), 81-95, 地人書館, 東京.
- 15) 村上雅健・垣本毅一・矢永尚士 (1980) : マウスの免疫能に及ぼす環境温度の影響, *日生気誌*, 17(2), 72-77.

- 16) Lipscomb MF., et. al. (1983): A morphologic study of the role of phagocytes in the clearance of Staphylococcus aureus from the lung, J. reticuloendothel Soc., 33, 429-442.
- 17) Reuben Chayoth et. al. (1988): Immunological responses to chronic heat exposure and food restriction in rats, Am. J. Clin. Nutr., 48, 361-367.
- 18) 山内忠平 (1985): 実験動物の環境と管理, 9-31, 出版科学総合研究所, 東京.
- 19) 山元昭二・安藤満・浅沼信治 (1993): 温熱環境下で飼育したモルモットの体温・血液性状・血液生化学性状の変化と温熱適応, アニテックス, 5(1), 39-44.
- 20) 山元昭二・安藤満・鈴木映子: マウスの温熱処理による液性免疫応答のIgG型抗体産生能に及ぼす影響, 第41回日本実験動物学会, p174, つくば (1994).
- 21) 山元昭二・安藤満・鈴木映子: 温熱暴露によるマウスの液性免疫応答に及ぼす影響～2次抗原刺激によるBooster効果の抑制～, 第42回日本実験動物学会, p148, 横浜 (1995).

[研究発表]

[印刷発表]

- 1) 浅木恭: 体温上昇と免疫能 (入来正躬編: 体温調節のしくみ, pp. 98-104) 文光堂、1994
- 2) 浅木恭: 高齢者 (入来正躬編: 体温調節のしくみ, pp. 250-264) 文光堂、1994
- 3) Y. Asaki and M. Iriki: Thermal balance in health and disease: Recent basic research and clinical progress. Acclimation of Aged Rats to Cold (Eds. E. Schoenbaum, P. Lomax), 1994
- 4) 安藤満: 地球環境変化と疾病および免疫 (田中健一編: アレルギー, pp. 108-117) 金芳堂1992
- 5) 安藤満: 地球温暖化に伴う健康リスク 環境科学会誌 6, 413-419, 1993
- 6) 安藤満 (編): 地球温暖化による人類の生存環境と環境リスクシンポジウム報告書 F56-'93/NIES, 1993
- 7) M. Ando: The Potential Effects of Climate Change in Japan - Health. Ed. Center for Global Environmental Research pp. 87-93, 1993
- 8) 安藤満: 地球温暖化の現状・予測とその生体への影響 (入来正躬編: 体温調節のしくみ, pp. 138-143) 文光堂、1994
- 9) M. Ando, K. Katagiri, J. Zhang, and Z. Mao: Effect of hyperthermia on lipid peroxidation and mitochondrial electron transport in liver. Eds. K. Asada and T. Yoshikawa: Frontiers of Reactive Oxygen Species in Biology and Medicine pp. 535-536 Excerpta Medica, 1994
- 10) M. Ando, K. Katagiri, S. Yamamoto, S. Asanuma, M. Usuda, I. Kawahara, and K. Wakamatsu: Effect of hyperthermia on glutathione peroxidase and lipid per-

- oxidative damage in liver. *Journal Thermal Biology* 19, 177-185, 1994
- 11) M. Ando, K. Katagiri, S. Yamamoto, K. Wakamatsu, I. Kawahara, S. Asanuma, M. Usuda, and K. Sasaki : Age-related effects of heat stress on hepatic glutathione peroxidase and microsomal monooxygenase in rat. *Journal of Thermal Biology* (in press) 1996
 - 12) 入来正躬、土屋清 : 心電図のR-R間隔検査を用いた熱的快適性の評価、*日本生気象学会雑誌* 30, 57-63, 1993
 - 13) 入来正躬 (編著) : 体温調節のしくみ、文光堂、1994
 - 14) Y. Hasebe, M. Iriki, and K. Takahashi : Usefulness of R-R interval and its variability in evaluation of thermal comfort. *International Journal of Biometeorology* 38, 116-121, 1995
 - 15) 橋本真明 : 発熱 (入来正躬編 : 体温調節のしくみ、pp. 69-76) 文光堂、1994
 - 16) M. Hashimoto, X.W. Gong, Y. Izaki, M. Iriki, and H. Hibino : 1-Oleonyl-2-docosahexaenoyl phosphatidylcholine increased paradoxal sleep in F344 rats. *Neuroscience Letters* 158, 29-32, 1993
 - 17) 田村憲治、小野雅司、安藤満、村上正孝 : 救急搬送データによる熱中症の発生と気温 *日本生気象学会雑誌* 32 (2), 111-114, 1995
 - 18) 山元昭二、安藤満、鈴木明、川原一祐 : 温熱暴露ラットの肝臓の病理組織学的変化 *実験動物* 43, 243-246, 1994

[国際学会発表]

M. Ando, K. Katagiri, S. Yamamoto, K. Wakamatsu, I. Kawahara, S. Asanuma: Toxicologic and Epidemiological Aspects of Global Warming on Human Health. 7th Global Warming International Conference, Vienna, Austria, 1996.

[国際共同研究等の状況]

- 1) IPCC「IPCC Second Assessment Report」(1995)のリードオーサーとして、「Health」の分野の評価報告作成に携わった。
- 2) WHO/WMO/UNEP「Climate Change and Human Health」(1995)のリードオーサーとして、評価報告作成に携わった。
- 3) 暑熱の著しい中国内陸部における夏期の猛暑と健康影響の関連に関する疫学調査のため、中国予防医学科学院、南京鉄道医学院、武漢医学科学院と共同して疾病調査を実施している。