

B-10 地球温暖化によるアジア太平洋域社会集団に対する影響と適応に関する研究
(1) 地域住民の内分泌系および循環系等疾患に対する温暖化の影響と適応に関する研究
① 温暖化による内分泌系等疾患と感染抵抗性への影響に関する研究 (全体概要)

研究代表者 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

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・平野 靖史郎
国立水俣病総合研究センター	田村憲治
松本歯科大学	生物学教室 川原一祐
福岡女子大学	人間環境学部 若松國光
日本農村医学研究所	浅沼信治
(委託先)	山梨県環境科学研究所 柴田政章・本郷哲郎
	産業医科大学 柏崎 浩
中国予防医学科学院環境衛生衛生工程研究所	梁 超軻
アメリカ合衆国環境保健研究所(NIEHS)	ワーレン・パイパー

平成8-10年度合計予算額 40,096千円
(平成10年度予算額 14,827千円)

[要旨] アジア太平洋域における温暖化の健康影響を検討するためには、体内代謝を制御し恒常性を維持する内分泌系、感染防御に重要な役割を持つ免疫系、および体温調節のために順応を必要とする循環系への影響の把握が重要となる。このためモデル実験と疫学調査を実施しているが、両者の結果は一致し熱ストレスにより特に免疫系に顕著な影響がみられた。モデル実験では抗体応答や肺の抗細菌防御系が抑制され、感染防御能の抑制は比較的長期間持続する。疫学調査の結果も、猛暑の日における肺炎患者の発生の増加が顕著で、日平均気温が閾値温度を越えると患者数が急増している。

熱ストレスによる循環系への影響としては、実験的に脳血管系の機能低下が予想されるが、疫学的にも脳虚血の患者数が高温環境下で有意に増加する結果が得られた。脳血管系の疾患については、一般に気温の低い日に患者数が多い傾向が認められているが、熱ストレス下でも脳血管系の患者数が増加することが明らかとなり、社会集団の健康リスクを考える上で夏季の高温に注目する必要があることが判明した。

過去の推移を観察すると、温暖化はアジア太平洋域においても夏季の猛暑の頻度と期間を増加させると予想されるため、熱ストレスによる様々な健康障害とそれに対する適応の研究が必要とされる。研究結果は免疫系、感染抵抗性、脳血管系が夏季の熱ストレスに影響されることを示し、熱中症の増加と合わせ全身の主要臓器への影響と社会集団の疾患の変化に注目する必要があることが判明した。

[キーワード] 熱ストレス、内分泌系、免疫系、感染防御系、循環系、健康影響

1. 序：地球温暖化の進行と人の健康との関係は多岐に渡り、夏季の高温、多湿や乾燥のような極端な気象現象によってリスクが増加する側面と、冬期の最低気温の上昇によるリスクの低減化の側面がある。リスクが増加する局面である夏季の暑熱についても、比較的緩やかな増加に対しては、人を含む恒温動物は生理的適応能を有している。図1、図2に、今世紀初頭からのアジア太平洋の地域別気温と降雨量の推移を示す。降雨量の変化は明確ではないが、気温の上昇は明らかである。気温の上昇においても地域特性が明確で、温帯の陸域において上昇が顕著である。陸域においては大気汚染に由来する硫酸エアロゾルの寒冷化作用が強く働いている地域が存在するため、エアロゾルの作用を除くと温帯の陸域の温暖化はさらに強いと予想される¹⁾。アジア太平洋地域は広い気候帯に広がり生態的に変化に富むため、気候変化の地域特性が顕著である。一方、先進国・途上国が同時に存在し環境衛生学的視点からも変化に富む状況を呈しているため、気候変化は、地域住民の健康状態に顕著に反映すると予想される²⁾。このため温暖化による健康影響を検討する本研究では、日本と中国の地域集団を対象とした疫学調査と、実証的モデル実験を組み合わせた国際共同研究を実施し、きめ細かい予測を行う必要がある。

一般的に人は生理的にも行動的・文化的にも温度適応するため、熱ストレスとなる閾値温度には顕著な地域差が観られる。しかしながら、体温付近の外気温の継続の際は、発汗、血流、熱産生を通じた生理的体温調節が困難であり、体温調節能の低い高齢者や乳幼児にとっては健康上の大きなリスクとなる。一方、熱産生が著しい場合にも体温調節が困難となるため、高い気温下での屋外運動や作業は、学童や青壮年の体温調節能の高い人々にとっても大きなリスクとなる³⁾。熱帯・亜熱帯地方に居住する住民は、汗腺の数や生理的適応能が発達しているが、それにもまして行動的・文化的適応が優れている。これに対し温帯に位置する地域は、温度適応能が充分発現する状況にない上に、季節的に気温が大幅に変化する。このため熱ストレスに対して比較的類似した気温－影響関係を示すと考えられる⁴⁾。既に触れてきたように、日本の東京と中国の南京・武漢の気温－熱射病患者発生数との関係は、閾値温度の違いはあるが類似した関係を示している^{5,6)}。アメリカ合衆国における温暖化後の気温依存性の死亡推移予測やシカゴの熱波の熱射病による死亡推移からも、温帯地方における温度適応の状況は比較的類似していることが予想される。

図3は、東京とシカゴの7月の日最高気温の現状と、温暖化による2℃の気温上昇が加算された際の7月の日最高気温分布を示したものである。熱ストレスの閾値を35℃とした場合、日最高気温が閾値を超える日数は、東京において現状の4.1%から22.3%と5.4倍に増加する。シカゴにおいても、5.7%から31.2%と5.5倍に増加する一方、現在35℃以上の日最高気温の日が一月のうち2日未満である状況から、約

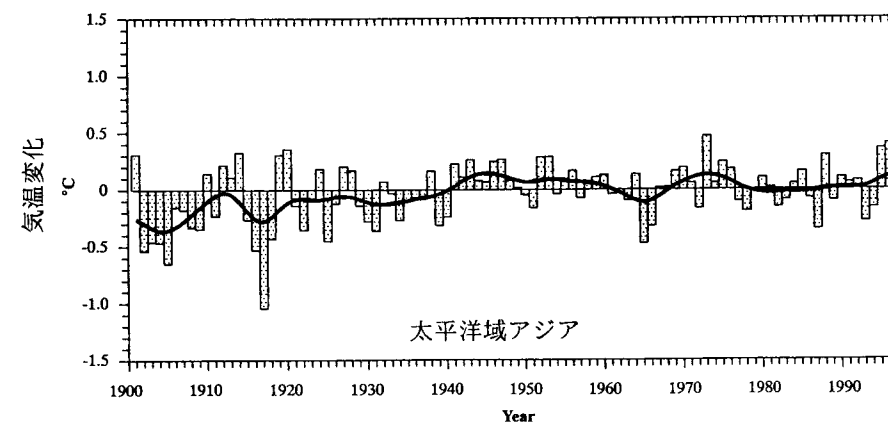
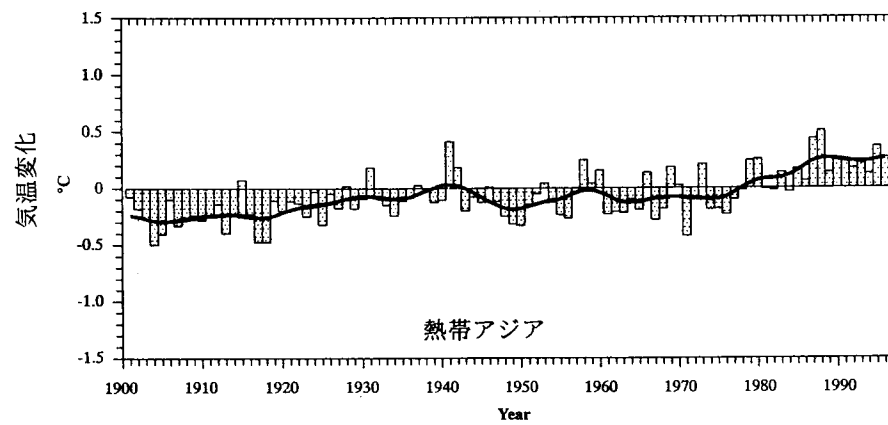
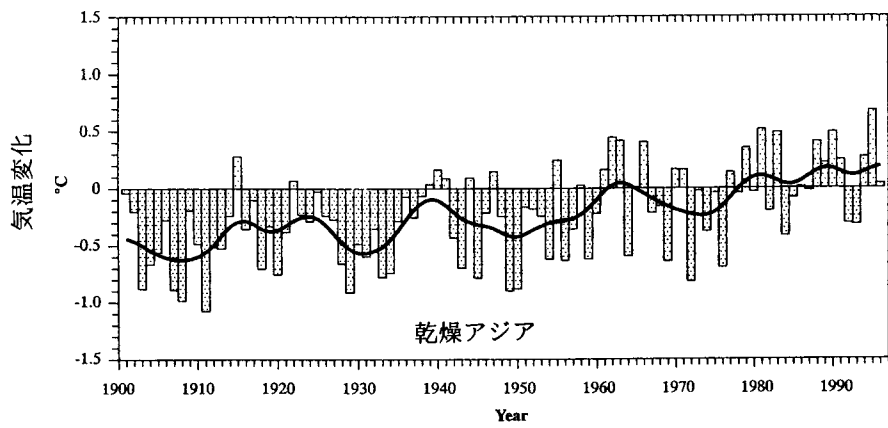
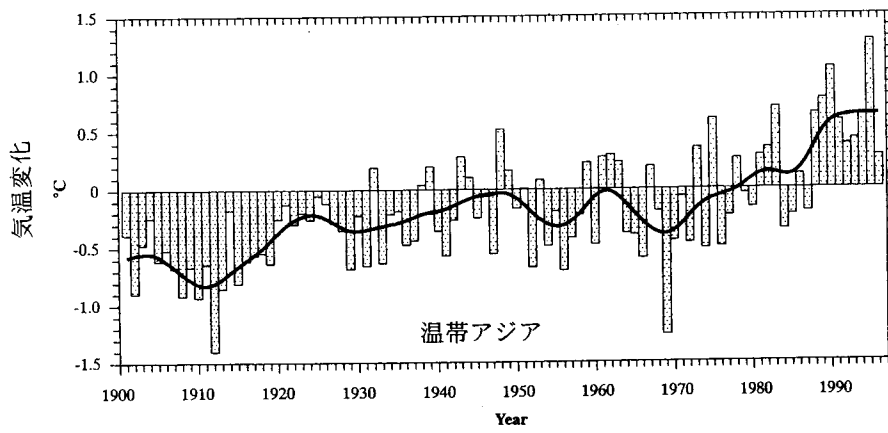


図1 アジア太平洋における過去(1901～1996)の気温変化 (IPCC, '98)

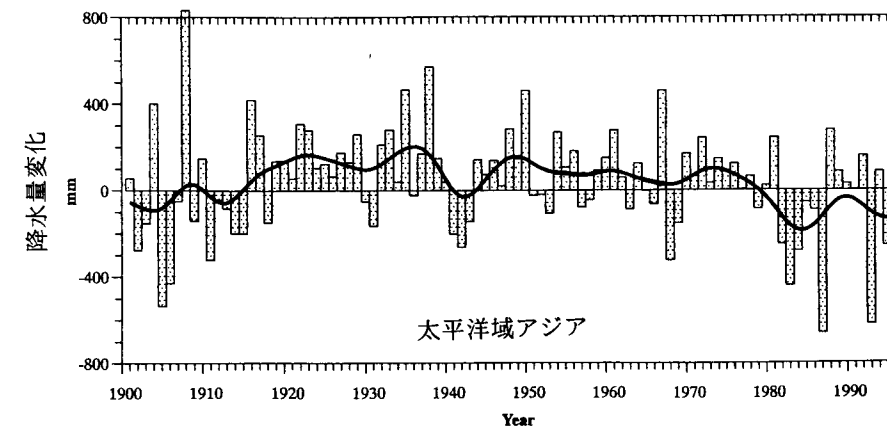
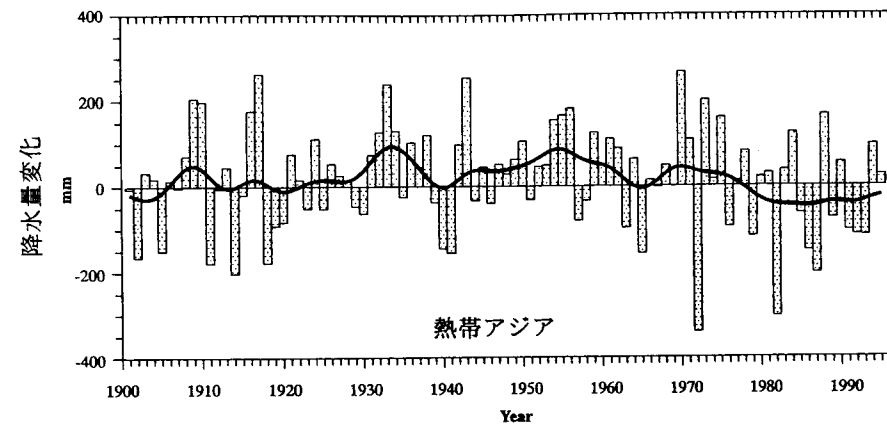
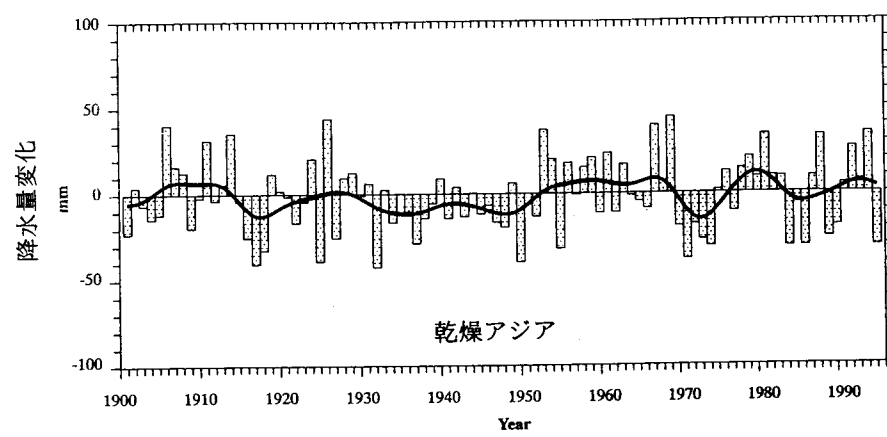
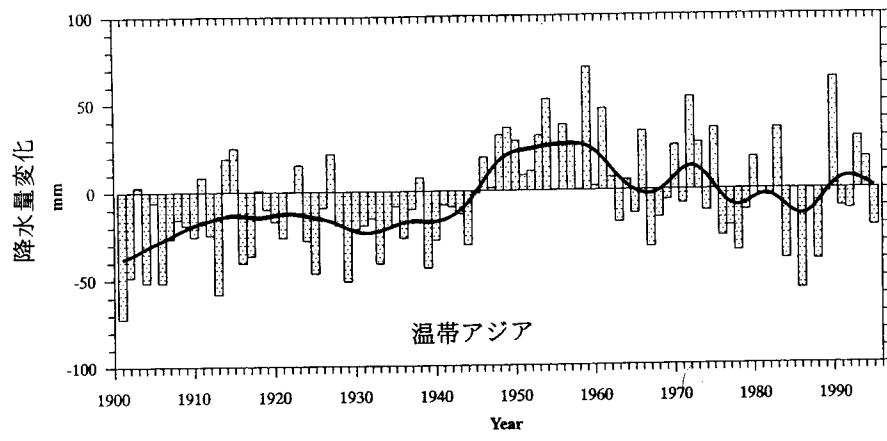


図2 アジア太平洋における過去(1901～1996)の降水量変化 (IPCC, '98)

10日間に拡大する。このことは、将来市民が著しい高温に曝されることを意味しており、熱ストレスによる健康影響が重要なリスク因子となることを示唆している。今後熱ストレスによる疾病発生や死亡のモニタリングは、気象依存の健康影響を把握し、予防策を確立する上で重要な指標となると予想される。同時に温帯地方に存在する大都市においては、将来増強する夏季の高温による健康障害の発生を未然に予防していく上で、生理的適応と行動的・文化的適応策に関して詳細な吟味が必要であることを示している。

ここでは主に体内代謝を制御しホメオスタシスを維持する内分泌系、感染防御に重要な役割を持つ免疫系および体温調節のために過度の順応を必要とする循環系への影響を検討した。その結果地球温暖化による熱ストレスの増強は種々の疾患の発生に直接反映し、将来社会集団の健康リスクを増加させることが予想された。

2. 研究目的 健康状態は気候要因、大気、地質、水質の自然環境のみでなく、生活環境、衛生設備、経済の社会環境に規定されるため、地域住民の健康は居住地域により種々な状態にある。重要な規定要因の一つである気候の地球規模の変化は、気温と湿度等の直接的要因のみでなく、上下水の条件や病原体の生育条件を変え、地域住民の健康状態に反映すると予想される。途上国と先進国では、気候変化等自然環境に対する環境衛生学的対応や生活基盤の整備に顕著な差があるため、気候変化の健康影響の予測を行うためには、先進国と途上国両者について評価する必要がある。このため本研究では、日本と中国の代表的地域を対象として国際共同研究を行い、調査と解析を進めてきた。

気候変化との関連で地域住民の健康影響を考慮する上で、体内の恒常性や感染防御に関与する内分泌系、免疫系、循環系への影響を評価することは重要である。地域住民の中には調節機能の未熟な乳幼児や機能の低下した高齢者が存在するが、気候変化に伴う夏季の高温はこれら住民の健康上重要なリスクとなると予想される。内分泌系や循環系等の疾患や、免疫力低下による感染症は、現在健康上重要なリスクとなっているため、気候変化に伴うこれらの疾病の変化を適応との関連において研究し、温暖化の健康リスクについて予測する。この研究では、アジア太平洋域の広い気候帯に住む集団を対象に、温暖化によるリスクを予測することを目指している。このため疫学調査、感染防御能の検討、病理組織学的検索、生理生化学的適応、社会的適応の評価による健康リスクの予測を行った。

3. 研究方法 ヒトは生理・生化学的適応能のみではなく、文化・社会的適応能も備えているが、途上国と先進国では暑熱に対する技術・社会的適応能に顕著な差があり、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。熱ストレスによりどのような疾病のリスクが増加していくかに関する正確な予測を行い、先進国・途上国の温暖化によるリスクを疾病について解析するため、国際共同の調査方式を確立し、日中および日米共同調査を実施している。

人の健康と気温との関係について解析していく上では、地域集団の人口は十分に大き

くなければならず、本研究の対象地域は、1995年現在1171万1千人の住民を抱える日本の東京都と、各々366万9千人と261万5千人を抱える中国武漢市と南京市である。東京においては1980年より1995年の16年に渡る東京都の救急患者について、気温との関連に関して解析を進め、国際分類に準拠した救急患者発生数と気温の閾値との関係について検討した。中国においては、南京、武漢の中南部の都市は、熱波の頻繁に襲来する地域として著名である。このため暑熱による健康影響に関する疫学調査を、南京、武漢の研究グループと国際共同研究として実施している。

動物を気候シミュレーターで飼育し、熱ストレス負荷による健康障害発現機構に関する実証的モデル実験を行った。高温負荷下では、静脈系の拡張と毛細血管のうっ血が全身の主要な組織に特徴的に現れる。このため熱ストレスの影響は、全身の機能への影響としてとらえる必要がある。内分泌系、循環系、代謝系は、体温、体内の恒常性、感染防御能を維持する上で重要な機能調節に関与している。このため熱ストレスによる病理組織学的検索、免疫系と感染防御能への影響、生理生化学的影響について検討した。これら実証的実験と夏季の熱ストレスによる疫学調査の結果を比較検討し、気温上昇の予測に基づく健康影響に関して評価した。

4. 結果・考察 熱ストレス下では、全身の静脈系の拡張と毛細血管のうっ血が各組織に特徴的にあらわれ、循環系の影響が予測される。重要な代謝調節系である肝では、門脈と肝静脈の拡張とうっ血に基く脂肪肝がみられ、細胞機能の低下が観察される。また呼吸器系においては、肺動脈の拡張と圧迫性気腫や肺胞壁の浮腫とともに心右室の拡張が観られ、肺の感染抵抗性への影響から注目される。免疫系として重要なリンパ系では、脾臓と各リンパ装置でリンパ球の分布が減少し、感染防御系への影響が著しいことが予想された。熱ストレスによる感染防御能への影響としては抗原抗体反応への影響があり、抗原に対する抗体応答が暑熱暴露によって抑制され、血中IgG抗体価は有意に低下する。熱ストレスへの暴露後低下したIgG型一次抗体応答の回復には、1週間では困難で、2週間を経てIgG抗体価は正常値のレベルへと回復する。

肺機能への影響が組織化学的に観察されるが、細菌クリアランス能に関与する肺胞マクロファージも熱ストレス暴露後減少する。このため熱ストレス下では、肺の細菌クリアランス能の有意な低下が起こる。一度低下した肺のマクロファージ数やリアランス能の正常レベルへの回復には7日間程の日数を必要とする。このことは呼吸器系の感染防御能上重要なリスクと考えられる。温度順応によって緩和される傾向がみられるが、熱ストレスによりIgG型一次抗体応答も影響されており、社会集団における呼吸器系を中心とした感染症や循環系への影響が示唆される。

気候と健康との関係には、長期影響と比較的短期の気象条件による影響があるが、いずれも社会経済的要因やエイジングが強く反映する。気候変化の直接的健康影響を把握するためには、短期的気象変化による影響についての詳細な検討が必要であり、このため1980年より1995年までの16年間の夏季7月・8月の気温と各種疾病による救急患者数

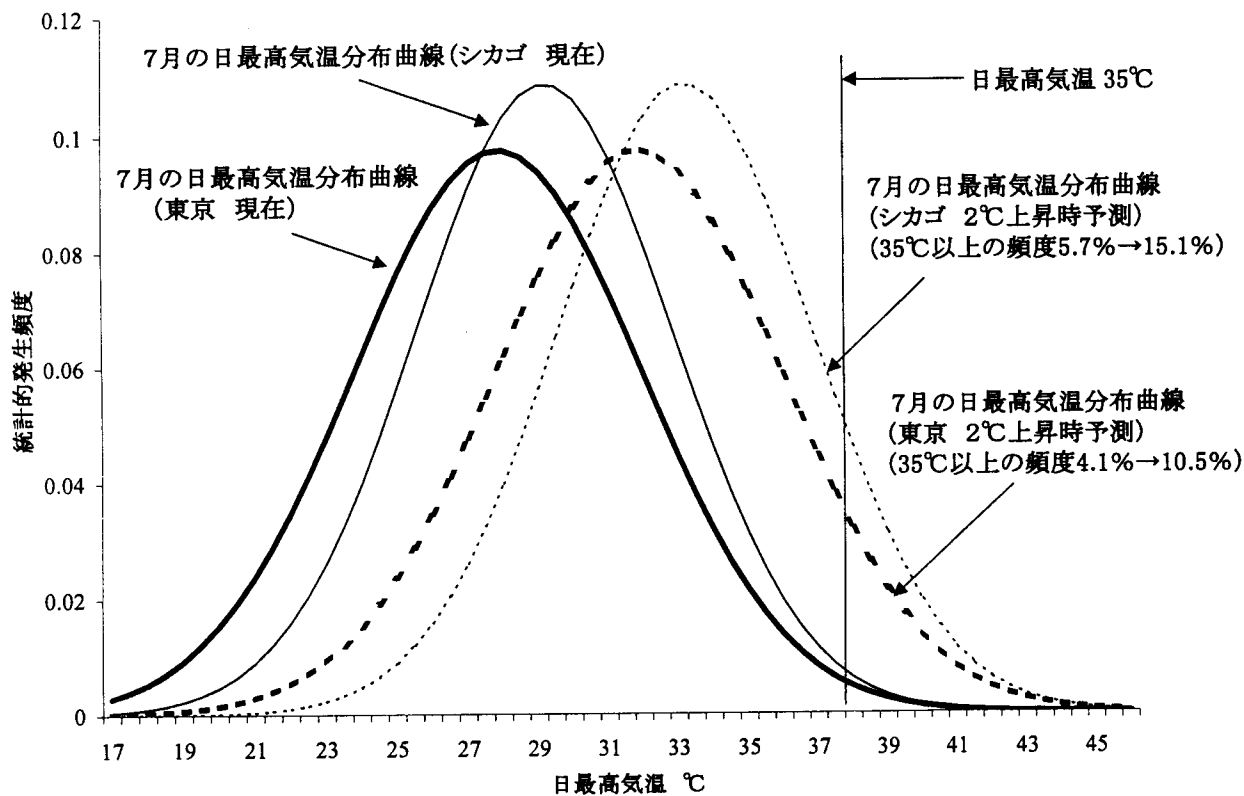
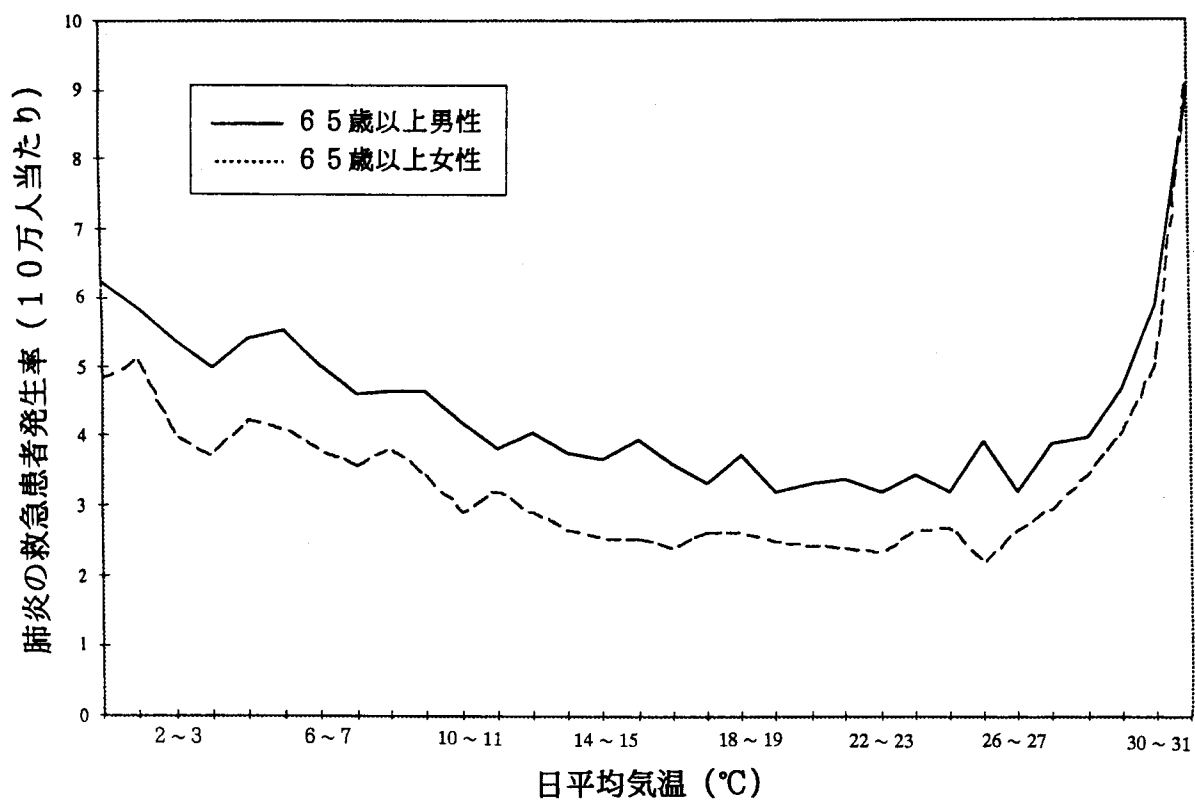


図3 東京・シカゴにおける7月の日最高気温分布の現状と、
2℃の気温上昇による日最高気温分布の予測



(東京 1980-1995)

図4 救急の肺炎患者の発生率と日平均気温との関係

との関係を解析した。特に体内代謝を制御しホメオスタシスを維持する内分泌系、感染防御に重要な役割を持つ免疫系と感染症、体温調節のために順応を必要とする循環系への影響の把握が重要となる。このため日本と中国の典型的都市を対象とした国際共同調査と解析を進め、気温の影響を閾値との関連で評価した。

内分泌系や感染防御系への影響については、動物を用いたモデル実験において熱ストレスの顕著な影響が観察されている。また救急患者に関する調査の結果、熱ストレスと内分泌系疾患との間には明確な相関関係が見いだされ、閾値温度を超えると患者が急増する結果が得られている。夏季の気温と内分泌系疾患の発生予測については、今後さらに発生機構と疾患内容について詳細な検討を進める必要がある。免疫系は熱ストレスにより直接的な影響と内分泌系を通じた影響を受けると予想される。実験モデルでは熱ストレスにより免疫系に顕著な影響がみられ、IgG抗体価の一次抗体応答や肺の抗細菌防御系に抑制的な影響がみられ、感染防御能の回復には1～2週間程度を必要とする比較的長期間持続する影響であることが示されている。このため感染症への影響について疫学調査を進めた。

図4は救急患者の中で肺炎患者の発生と気温との関係について解析したものである。気温と患者発生率との関係を検討すると、日平均気温23℃までは比較的低いレベルで一定している。平均気温が26℃を超え熱ストレスが強くなると肺炎患者の発生率は徐々に増加し、平均気温が28℃を超える猛暑の日における患者発生率の増加傾向は一層顕著である。図に示すように日平均気温が26℃を超える気温では、肺炎患者の発生と気温の間には明確な相関関係が見いだされ、閾値温度を越えると患者が急増する結果が得られた。

一般に肺炎については、気温の低い冬季に患者数が多いことが知られているが、熱ストレスの著しい日にも肺炎患者数が急増することが明らかとなった。感染防御系が抑制され、呼吸器系感染症が夏季の高温に強く影響される本結果は、社会集団の健康リスクを考える上で夏季の猛暑に注目する必要があることを示している。

熱ストレスによる循環系への影響としては、モデル実験において静脈系の拡張と毛細血管のうっ血が各臓器において観察され、全身の血管系の機能低下が予想される。このため社会集団における脳血管系への影響について検討した。図5は救急患者の中で、脳血管系疾患の発生率動向を継年的に検討したものである。救急の脳梗塞患者が継年的に増加し、脳出血患者は減少してきている。脳虚血患者の継年的変化は顕著ではない。

図6は脳虚血患者と脳出血患者について、患者発生率と気温との関係を解析したものである。日最高気温と患者発生率との関係を検討すると、脳出血については顕著な傾向は観察されない。一方、脳虚血患者の発生は最高気温の増加につれて有意に増加する。この結果は、熱ストレスが強くなると脳虚血患者の発生率が増加することを示している。脳血管系の疾患については、気温の低い日に患者数が多い傾向が見られるが、暑熱の著しい日にも脳血管系の患者発生が増加することが明らかとなった。脳血管系が夏季の高温に影響されることは、社会集団の健康リスクを考える上で夏季の猛暑に注目する必要があることを示している。

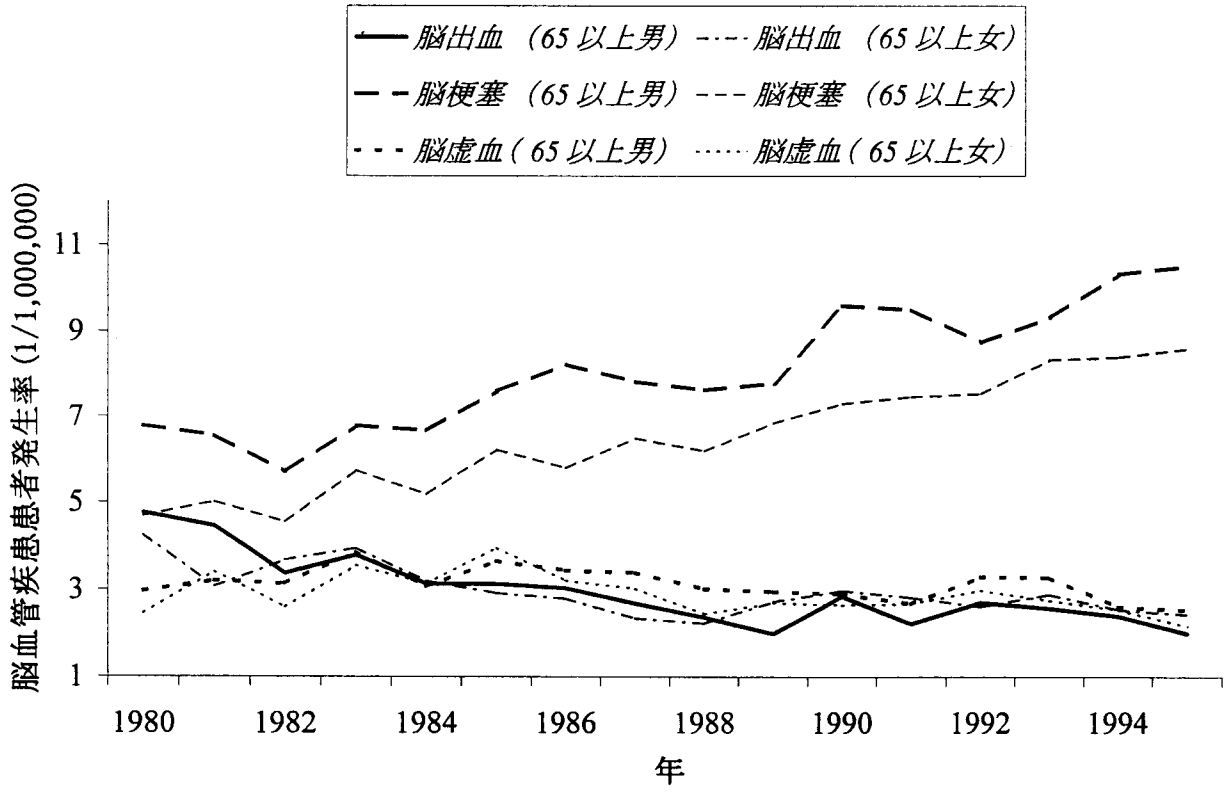


図5 救急の脳血管系疾患の発生率の年次推移

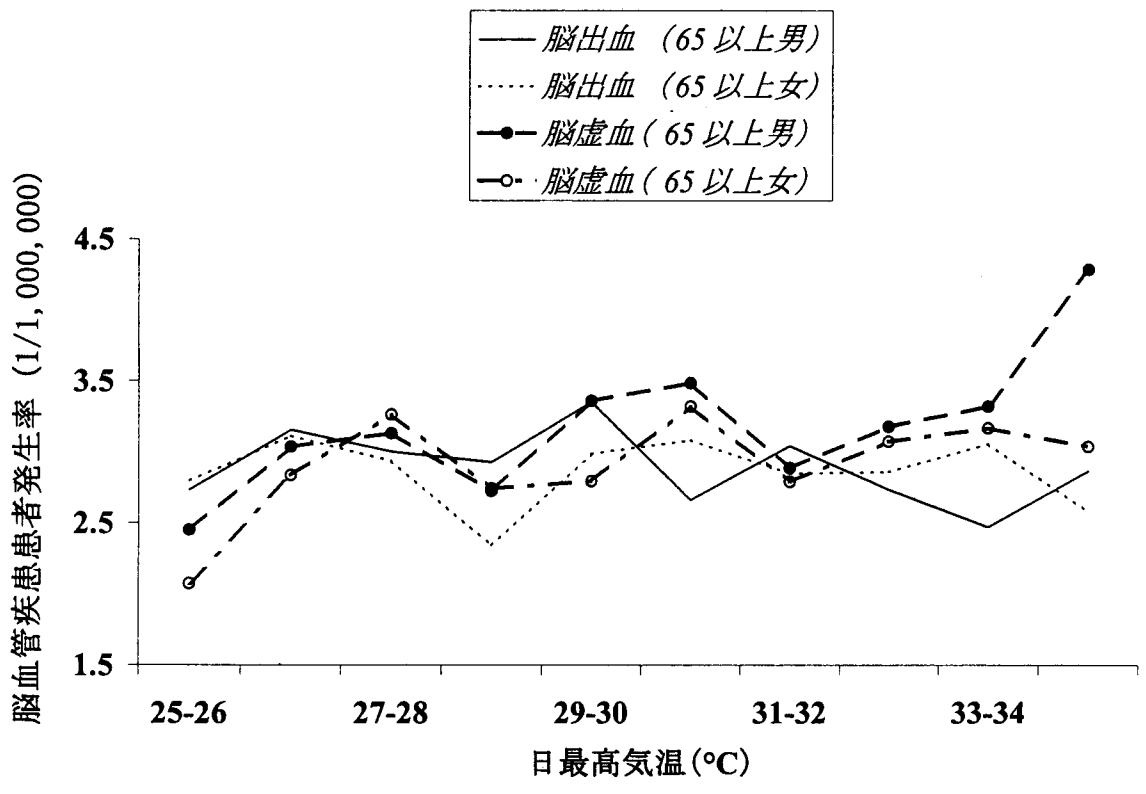


図6 救急の脳虚血患者と脳出血患者の発生率と気温との関係

これまでの研究の中で、図7に示すように熱ストレスに対する適応能力は、加齢により著しく低下し、感受性が増加する。現実の社会集団の熱中症の発生も、高齢者において著しく発生率が高く、この事実を裏付けている(図8)。今後急速に高齢化社会を迎える現在、図9に示すように、熱ストレスによる障害、生理生化学的適応、エイジングによる機能低下の相互関係を調べ、社会集団の適応能について研究していくことが必要とされる。

5. 本研究により得られた成果 本研究においては、アジア太平洋域における温暖化の健康影響を検討するため、内分泌系、感染防御系、免疫系、代謝系、循環系への影響について評価した。モデル実験と疫学調査による結果は良く一致し、熱ストレスにより特に免疫系と感染防御系に顕著な影響がみられた。モデル実験では抗体応答や肺の抗細菌防御系が抑制され、肺の感染防御能の抑制は比較的長期間持続する。疫学調査の結果も、猛暑の日における肺炎患者の発生の増加が顕著で、日平均気温が28℃を超える高温下では、肺炎患者の発生が急増する結果が得られた。一般に肺炎については、気温の低い冬季に患者数が多いことが知られているが、熱ストレスの著しい日にも肺炎患者発生率が夏季の高温に強く影響される結果は、社会集団の健康リスクを考える上で夏季の猛暑に注目する必要があることを示している。

熱ストレスによる循環系への影響としては、実験的に静脈系の拡張と毛細血管のうっ血により諸臓器の機能低下が予想される。疫学調査の結果、脳虚血の患者発生率が気温の上昇に伴い有意に増加することが判明した。脳血管系の疾患については、一般に気温の低い日に患者数が多い傾向が認められているが、熱ストレス下でも脳血管系の患者発生率が増えるため、健康リスク上夏季の高温に注意する必要がある。

過去の推移を観察すると、温暖化はアジアの大陸域において夏季の猛暑の頻度と期間を増加させると予想されるため、熱ストレスによる様々な健康障害とそれに対する適応の研究が必要とされる。研究結果は免疫系、感染抵抗性、脳血管系が夏季の熱ストレスに影響されることを示し、熱中症の増加と合わせ全身機能への影響と社会集団の疾患発生の変化に注目する必要がある。

6. 参考文献

- 1) IPCC : Climate Change 1996 ; Impacts, Adaptations and Mitigation of Climate Change
- 2) A. J. McMichael, M. Ando, R. Carcavallo, P. R. Epstein, A. Haines, G. Jendritzky, L. S. Kalkstein, J. Patz, R. A. Odongo, W. T. Piver, R. Sloof : Climate Change And Human Health. WHO/WMO/UNEP(1996)
- 3) 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に関する研究 環境庁地球環境研究 総合推進費終了研究報告書 1996
- 4) M. Ando, K. Tamura, S. Yamamoto, C. K. Liang, Y. P. Wu, J. P. Zhang, Z. C. Mao,

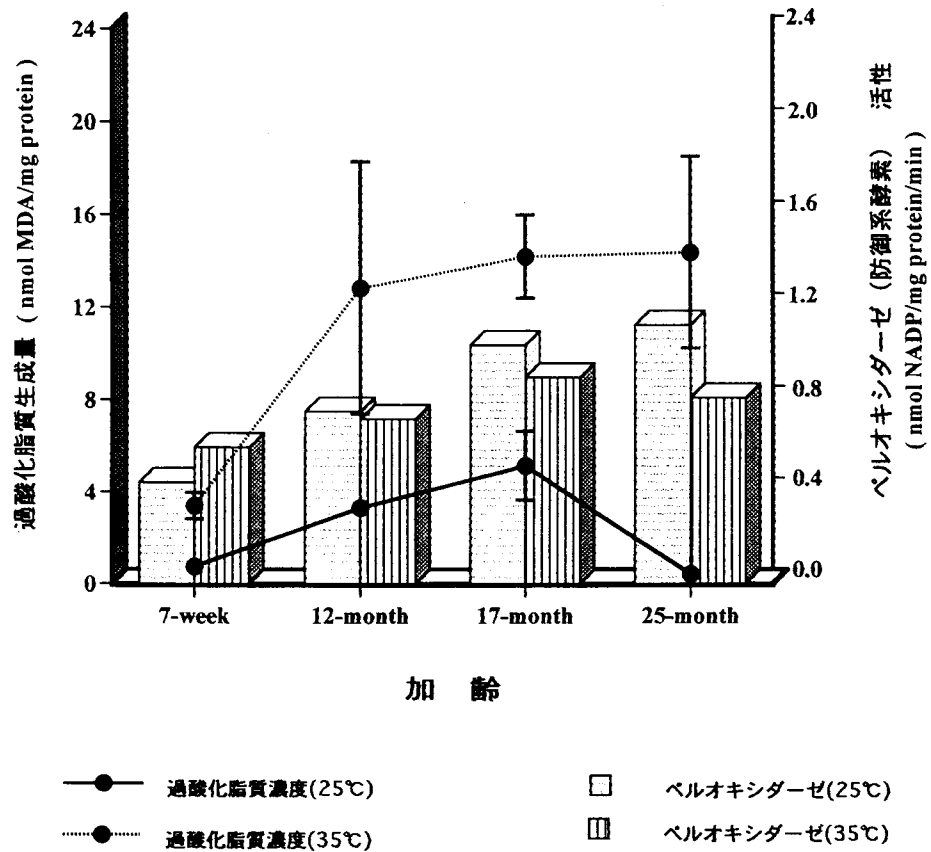


図7 加齢に伴う防御系酵素の誘導能の低下と酸素ラジカルの生成の増加

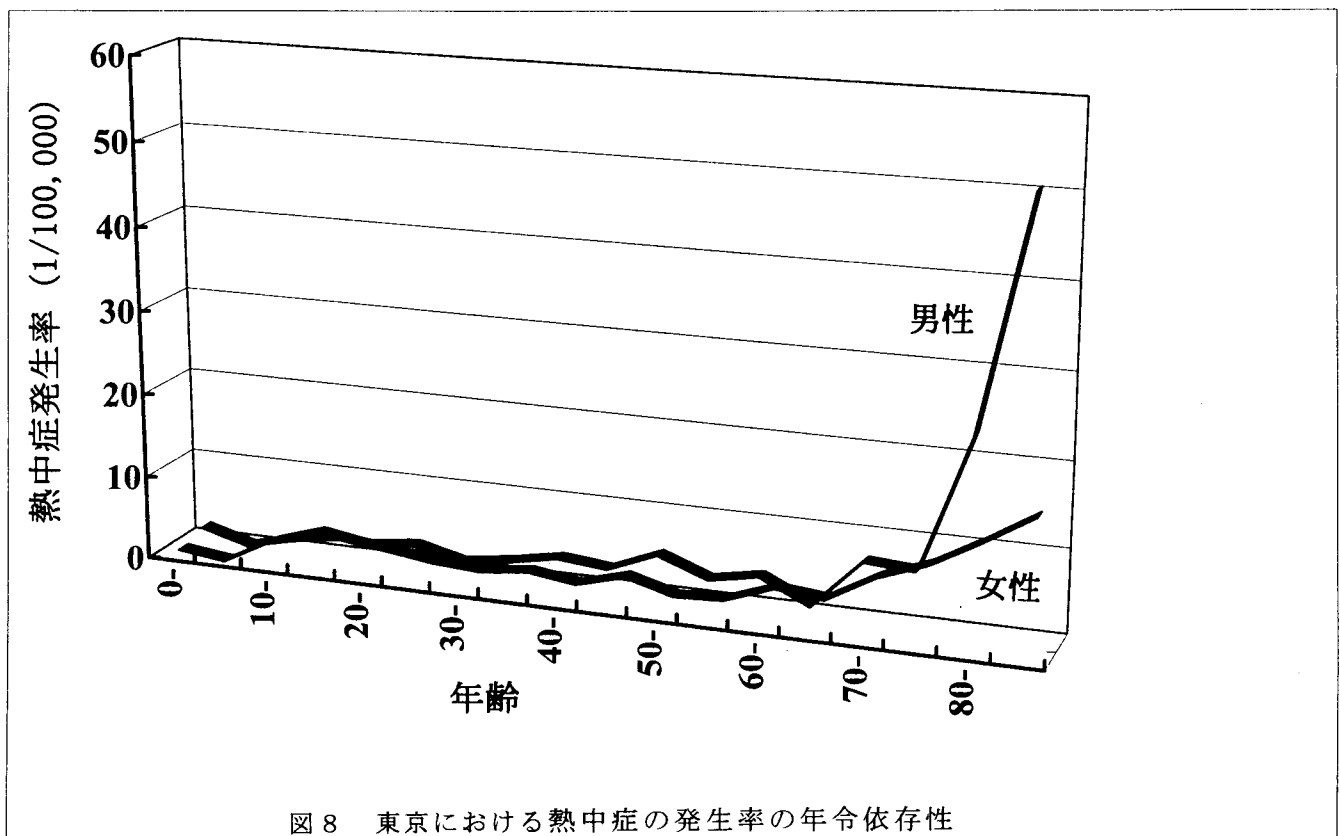


図8 東京における熱中症の発生率の年齢依存性

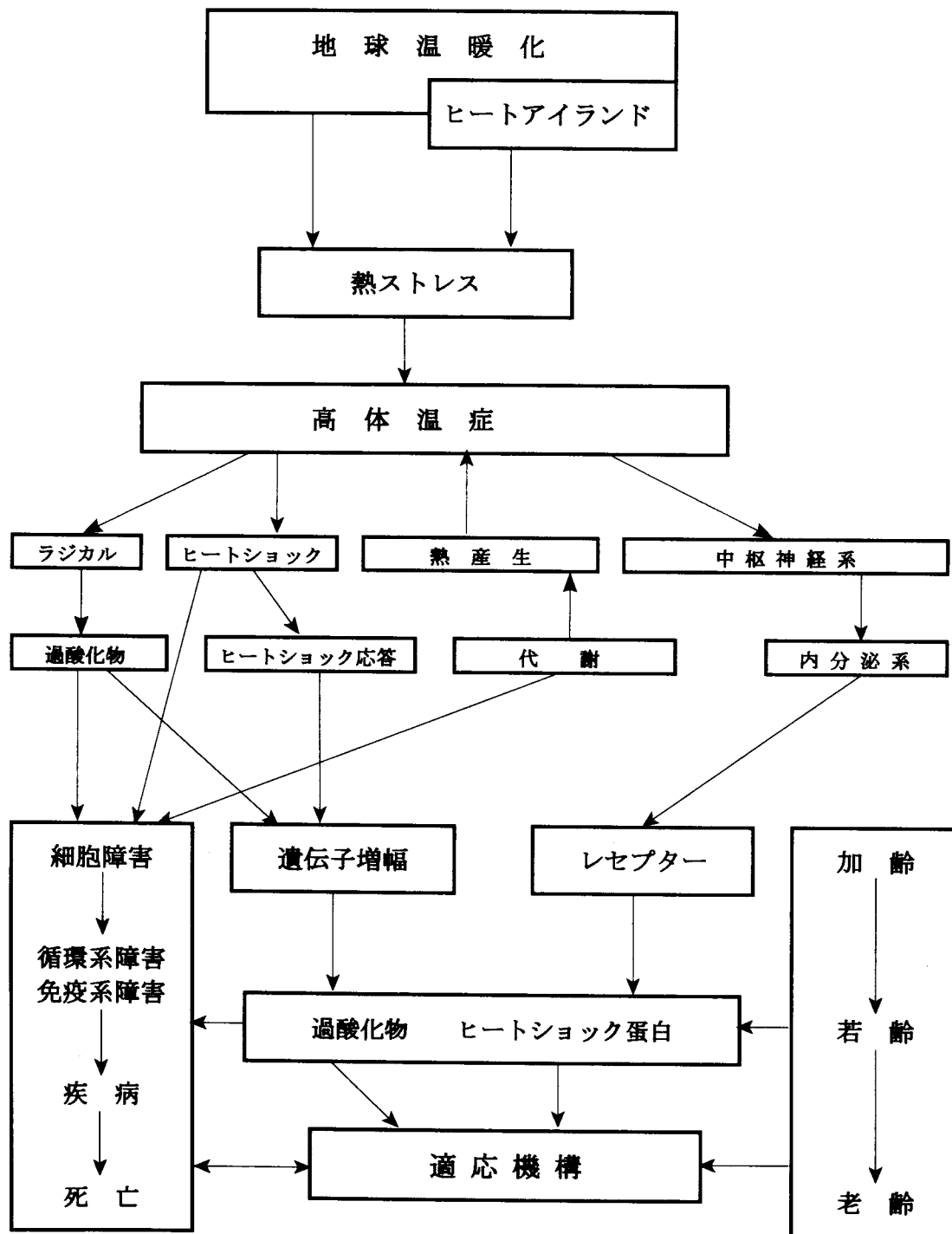


図9 熱ストレスによる障害発生、適応の細胞機構、エイジングの相互関係

- M.M.Yang and A.L.Chen: Outline of health Effects of Global Climate Change. Journal of Epidemiology 6, 130-133, 1997
- 5)M.Ando, K.Katagiri, S.Yamamoto, K.Wakamatsu, I.Kawahara, S.Asanuma, M.Usuda and K.Sasaki : Age-related effects of heat stress on protective enzymes for peroxides and microsomal monooxygenase in rat liver. Environ. Health Perspectives 105, 726-733 (1997).
- 6)M.Ando: Risk assessment of global warming on human health. Global Environ. Research 2, 69-78 (1998)

[国際共同研究等の状況]

日中環境保護協定「中国における環境汚染による健康影響とその予防に関する調査研究」を、中国予防医学科学院環境衛生衛生工程研究所との間で締結し、共同研究を実施している。

7. 成果発表の状況

(1) 口頭発表

- ①M.Ando : Outline Health Effects of Global Climate Change XIV Inter. Scient. Meeting of Intern. Epidemiol. Assos. (Nagoya) 1996
- ②M.Ando and K.Tamura : Direct Health Impacts of Climate Change on China and Japan Climate Change and Human Health in the Asia Pacific. (Cambera) 1996
- ③M.Ando, K.Tamura, S.Yamamoto : Health Effects of Global Warming in Japan and China. The 8Th Global Warming International Conference (New York) 1997
- ④M.Ando and S.Yamamoto : Influence on Health Status of Residents by Global Warming. The 9Th Global Warming International Conference (Hong Kong) 1998
- ⑤S.Yamamoto, M.Ando : Effects of High Temperature on Preventive Activities to Infection in Mice. The 9Th Global Warming International Conference (Hong Kong) 1998
- ⑥M.Ando, S.Yamamoto, I.Kawahara, S.Asanuma, M.Usuda and C.K.Liang: Effect of thermal stress and aging on human health. The 10th Global Warming International Conference (Fujiyoshida) 1999
- ⑦S.Yamamoto, M.Ando and E.Suzuki : Influence of Heat Stress and Ozone on Pulmonary Antibacterial Defenses in Mice. The 10th Global Warming International Conference (Fujiyoshida) 1999

(2) 論文発表

- ①M.Ando and W.T.Piver: Health Impacts of Global Climate Change. Journal of Epidemiology 6, 159-160 (1996).
- ②A.J.McMichael, M.Ando, R.Carcavallo, P.R.Epstein, A.Haines, G.Jendritzky,

- L. S. Kalkstein, J. Patz, R. A. Odongo, W. T. Piver, R. Sloof : Climate Change And Human Health. WHO/WMO/UNEP (1996)
- ③M. Ando, K. Tamura, S. Yamamoto, C. K. Liang, Y. P. Wu, J. P. Zhang, Z. C. Mao, M. M. Yang and A. L. Chen: Outline of Health Effects of Global Climate Change. Journal of Epidemiology 6, 1141-1144 (1996).
- ④M. Ando, K. Tamura, S. Yamamoto, C. K. Liang, J. P. Zhang, M. M. Yang, A. L. Chen : Direct Health Impacts of Climate Change on China and Japan. Australian Medical Association and Green Peace Australia Co-Edited : Climate Change and Human Health in the Asia Pacific (1997).
- ⑤M. Ando, K. Katagiri, S. Yamamoto, K. Wakamatsu, I. Kawahara, S. Asanuma, M. Usuda and K. Sasaki : Age-related effects of heat stress on protective enzymes for peroxides and microsomal monooxygenase in rat liver. Environ. Health Perspectives 105, 726-733 (1997).
- ⑥M. Shibata, M. Iriki, J. Arita, T. Kiyohara, T. Nakashima, S. Miyata and T. Matsukawa: Procaine microinjection into the lower midbrain increases brown fat and body temperature in anesthetized rats. Brain Research, 716, 171-179 (1996)
- ⑦M. Shibata : The lower midbrain tonically inhibits metabolic heat production in anesthetized rats. Annals of the New York Academy of Science, 813, 127-132 (1997)
- ⑧安藤満 : 地球温暖化の健康への影響—ヒートストレスと熱中症. 地球環境 2, 119-129 (1998)
- ⑨M. Ando: Risk assessment of global warming on human health. Global Environ. Research 2, 69-78 (1998)
- ⑩S. Yamamoto, M. Ando and E. Suzuki : High-Temperature Effects on Antibody Response to Viral Antigen in Mice. Exp. Anim., 48(1), 9-14 (1999)
- ⑪W. T. Piver, M. Ando, F. Ye and C. J. Portier: Impacts of heat index temperature and air pollution on heat stroke for residents of Tokyo, July-August 1980-1995. 1999 (in press)
- ⑫S. Yamamoto and M. Ando : Effects of High-Temperature on Infection Prevention in Mice. World Resource Review 1999 (in press)

平成8年度－平成10年度

B-10 地球温暖化によるアジア太平洋域社会集団に対する影響と適応に関する研究

(1) 地域住民の内分泌系および循環系等疾患に対する温暖化の影響と適応に関する研究

① 温暖化による内分泌系疾患と感染抵抗性への影響に関する研究

温暖化による感染抵抗性への影響に関する研究

研究担当者 環境庁国立環境研究所地域環境研究グループ

開発途上国健康影響研究チーム 山元昭二

[要旨]

暑熱ストレスによるヒトの感染防御能への影響並びにその回復や温度順化による暑熱影響の緩和の有無等を明らかにするために、実験動物を用いてシミュレーションを行い、①暑熱によるマウス肺の細菌クリアランス能への影響と肺の貪食細胞数の変化 ②暑熱から解放したマウスの感染防御能（一次抗体応答と肺の細菌クリアランス能）の回復 ③温度順化による一次抗体応答の抑制影響の緩和 等について検討した。その結果、マウスの高温暴露（35.5℃、2週間）によって、黄色ブドウ球菌並びにプロテウス菌に対する肺の細菌クリアランス能が低下し、初期の感染に対する肺の抗細菌防御能の低下が示唆された。また、貪食細胞系である肺胞マクロファージ数が高温暴露によって著しく減少したことから、高温暴露マウスの肺の細菌クリアランス能低下の理由の一つとして、肺胞マクロファージ数の減少が考えられた。マウスへの高温暴露は、感染防御能（一次抗体応答と肺の細菌クリアランス能）を抑制したが、高温暴露後、23℃環境下に戻し置いたマウスでは、センドイウイルス抗原に対するIgG型の一次抗体応答が2週間で正常レベルへと回復し、また、黄色ブドウ球菌に対する肺の細菌クリアランス能が1週間で正常レベルへと回復した。これらの結果から、暑熱ストレスによる感染防御能への影響は、可逆的な影響であることが示唆された。温度馴化による抑制影響の緩和については、28℃環境で2週間順化後、高温暴露したマウスのIgG抗体価は、温度馴化処置をしなかった高温暴露マウスの抗体価に比べて高い値を示し、暑熱による一次抗体応答への抑制影響が事前の温度順化処置によって緩和された。暑熱ストレスに先立つ動物の温度順化は、暑熱による一次抗体応答抑制を緩和する効果があることが示唆された。

[キーワード] 一次抗体応答、感染防御能、高温暴露、肺の細菌クリアランス能、マウス

1. 序

実験動物・獣医・畜産学領域において、高温環境は動物実験成績や動物の繁殖、育成、生理機能、免疫機能等に影響を及ぼすことが知られており¹⁻⁷⁾、動物飼育環境の温度制御は動物試験の再現性や動物の繁殖・育成上、重要な因子とされてきた。

一方、我々は先の地球環境研究推進費による研究「平成5年度～平成7年度終了、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」で、地球温暖化によるヒトへの健康リスクを明らかにするために、実験動物を用いて、暑熱による健康影響のシミュレーションを行った。その結果、32℃、7日間の高温暴露ラットの肝臓の肝静脈周囲に空砲変性が起こることや、35.5℃の1～2週間暴露マウスで、顕著な体重・摂餌量の減少と飲水量増加や体温上昇が見られること、さらに、センダイウイルス抗原に対する一次・二次抗体応答の抑制や日和見細菌に対する肺の細菌クリアランス能低下が起こることを明らかにした⁸⁻¹¹⁾。

ウイルス抗原に対する一次・二次の液性抗体応答の抑制や日和見細菌に対する肺の細菌クリアランス能の低下は、感染から生体を守る働きの低下、すなわち、感染防御能（又は感染抵抗性）の低下を意味し、温暖化によるヒトの感染へのリスク増大が示唆される。特に免疫機能が低下傾向にある高齢者や免疫機能の発達が不十分な乳幼児等は、暑熱ストレス（又は高温ストレス）に対するハイリスク集団になりうるということが十分に考えられる。一方、暑熱ストレスによる生体影響を考える場合、実際問題として、生物に生来備わっているであろう環境変化に対する適応や馴化のメカニズムも考慮しなければならない。又、暑熱ストレスによって生体が何らかの影響を受けた場合、暑熱ストレス解放後、その影響から比較的早期に正常状態へと回復しうるものなのか、そうでないのか、宿主の回復の有無もヒトの健康影響を考える場合に重要であろう。

これらの点を考慮しながら、平成8年度～平成10年度地球環境研究推進費による研究課題「地球温暖化によるアジア太平洋域社会集団に対する影響と適応に関する研究」のサブテーマ①「温暖化による内分泌系疾患と感染抵抗性への影響に関する研究」のなかで、温暖化による感染抵抗性への影響について、実験動物を用いシミュレーションを行った。

2. 研究目的

今回、我々は暑熱ストレスによる感染防御能への影響とその回復や温度順化による暑熱影響の緩和の有無等を明らかにするために、①暑熱によるマウス肺の細菌クリアランス能への影響と肺の食系細胞数の変化 ②暑熱から解放したマウスの感染防御能（一次抗体応答と肺の細菌クリアランス）の回復 ③温度順化による一次抗体応答の抑制影響の緩和等について検討した。

3. 研究方法

①暑熱によるマウス肺の細菌クリアランス能と気管肺胞洗浄液中細胞成分

8週齢のBALB/c雄マウスを35.5℃の高温チャンバーで2週間暴露した。暴露終了後、肺

の細菌クリアランス能と気管肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage : BAL) 液中の貪食細胞系を含む細胞成分を調べた。肺の細菌クリアランス能は、吸入細菌として *Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌) と *Proteus mirabilis* (プロテウス菌) を用い、細菌吸入直後 (0 時間) と 4 時間後、24 時間後の肺中の生菌数を調べ、直後 (0 時間) の生菌数に対する 4 時間後、24 時間後の生菌数の比率を % で表した。貪食細胞系を含む肺の細胞成分は、細菌を吸入感染させないマウスについて PBS (-) で気管肺胞洗浄を行い回収した。BAL 液中の総細胞数並びに種類別細胞数を血球計算盤とオートスミア標本を用いてカウントした。

②暑熱から解放したマウスの感染防御能の回復

BALB/cマウスを 35.5°C の高温チャンバーで 2 週間暴露後、23°C 環境下に戻して、最長 2 週間飼育した。そして、ウイルス抗原に対する IgG 型の一次抗体応答と日和見細菌に対する肺の細菌クリアランス能を指標に暑熱影響からの回復について検討した。

一次抗体応答試験では、免疫原として不活化センダイウイルス抗原を用い、血中抗体価は ELISA 法で IgG を測定した。なお、抗体価は抗原投与後 14 日目 (IgG 抗体応答のピーク) の血清で比較検討した。肺の細菌クリアランス能は、吸入細菌として黄色ブドウ球菌を用い、細菌吸入直後 (0 時間) と 4 時間後の肺中の生菌数を調べ、直後の生菌数に対する 4 時間後の生菌率 % で表した。

③温度順化による暑熱影響の緩和

BALB/cマウスを対照群 (23°C)、高温暴露群 (35.5°C 2 週間)、温度順化群 (28°C で 2 週間暴露後、35.5°C で 2 週間暴露) の 3 群に分け、暴露終了後、センダイウイルス抗原に対する IgG 型の一次抗体応答を調べ、温度順化による抑制影響の緩和の有無を比較検討した。

4. 結果および考察

①暑熱によるマウス肺の細菌クリアランス能への影響と気管肺胞洗浄 (BAL) 液中の細胞成分の変化

高温暴露 (35.5°C、2 週間) マウスの黄色ブドウ球菌に対する肺の細菌クリアランス能、すなわち、黄色ブドウ球菌エアロゾル吸入 4 時間後に肺中に残存している生菌の比率は対照群 (23°C) に比べて有意に高い値を示した。又、プロテウス菌に対する肺の細菌クリアランス能においても同様な結果が示された。32°C 環境下では、2 種の細菌に対する肺の細菌クリアランス能への影響は見られなかった [図 1 a, 図 1 b]。

高温暴露 (35.5°C、2 週間) マウスの BAL 液中の肺胞マクロファージ数は、対照群に比べて有意に減少した。しかしながら、多形核白血球 (PMNs) 数やリンパ球数に大きな変化は見られなかった。32°C 環境下では肺胞マクロファージや多形核白血球、リンパ球等の数に影響は見られなかった [表 1]。

②暑熱から解放したマウスの感染防御能の回復

高温暴露 (35.5°C、2 週間) マウスのセンダイウイルス抗原に対する血中 IgG 抗体価 (一次抗体応答) は、対照群 (23°C) に比べて有意に低下した。しかしながら、高温暴露

マウスを23℃環境に2週間戻し置くことによって、そのIgG抗体価は対照群の値と同等のレベルへと回復した。23℃環境に1週間戻し置いたマウスでは、IgG抗体価の回復は見られなかった〔図2〕。

高温暴露終了直後のマウスの黄色ブドウ球菌に対する肺の細菌クリアランス能、すなわち、細菌吸入4時間後の肺中の生菌率は対照群に比べて有意に高い値を示した。しかしながら、高温暴露マウスを23℃環境に1日戻し置くことによって、その生菌率は低下傾向を示し、7日目では対照群の値と同等のレベルへと回復した〔図3〕。

③温度順化による暑熱影響の緩和

高温暴露（35.5℃、2週間）マウスのセンダイウイルス抗原に対する血中IgG抗体価は、対照群（23℃）に比べて有意に低下した。しかしながら、28℃環境で2週間順化後、高温暴露したマウスのIgG抗体価は、事前に温度馴化しなかった高温暴露マウスに比べて高い値を示し、暑熱による一次抗体応答への抑制影響が事前の温度順化処置（28℃、2週間）によって緩和された〔図4〕。

以上、暑熱ストレスによるヒトの感染防御能への影響とその回復や温度順化による影響緩和の有無等について、実験動物でシミュレーションを行った結果、①高温暴露（35.5℃、2週間）マウスでは、黄色ブドウ球菌やプロテウス菌に対する肺の細菌クリアランス能の抑制と気管肺胞洗浄液中の肺胞マクロファージ数の減少が見られること、②高温暴露マウスのセンダイウイルス抗原に対する一次抗体応答抑制の回復には、23℃環境下で2週間以上の飼育期間を要し、又、黄色ブドウ球菌に対する肺の細菌クリアランス能抑制の回復には23℃環境下で1週間の飼育期間を要すること、③暑熱による一次抗体応答への抑制影響は、高温暴露の前に28℃環境でマウスを2週間温度順化させることによって、その抑制影響が緩和されること、等が明らかになった。

生体内でのガス交換の場である肺胞では、肺胞マクロファージによる異物や微生物の除去が行われている。この常在性の食食細胞系は、肺に更なる防御能力を供与する働きのある多形核白血球の肺胞内流入により増強される。ゆえに、肺胞マクロファージや多形核白血球等の食食細胞系による肺での細菌クリアランス能は、肺における抗細菌防御の指標となる。今回の実験で、マウスへの高温暴露は、黄色ブドウ球菌（グラム陽性球菌）とプロテウス菌（グラム陰性桿菌）に対する肺の細菌クリアランス能を大いに抑制した。肺での黄色ブドウ球菌の殺菌は、肺に常在する肺胞マクロファージに依存し、プロテウス菌の殺菌は、肺胞マクロファージと多形核白血球の両者に依存することが知られている¹²⁻¹⁴⁾。これらの2種の細菌に対する肺の細菌クリアランス能の抑制並びに気管肺胞洗浄液中の肺胞マクロファージ数減少の結果から、肺胞マクロファージと多形核白血球よりなる食食細胞系への暑熱による影響が示唆された。

一般に血中抗体は、細菌毒素や細胞内侵入ウイルスの中和効果、食細胞による食食作用の増強、補体の活性化等の働きを持つ。マウスへの高温暴露は、ウイルス抗原に対する一次抗体応答に対しても抑制的な影響を及ぼしたが、その影響はマウスを暑熱から解放する

ことによって回復傾向を示したことから、可逆的な影響であることが示唆された。又、暑熱による影響は、マウスを28℃環境で事前に順化させることによって、緩和されたことから、温度順化は暑熱による影響の緩和に効果があることが明らかになった。実験動物を用いたこれらのシミュレーションの結果から、地球温暖化による暑熱負荷の増大は感染に対するヒトの健康リスク要因になりうるということが示されたが、暑熱からの退避行動や温度馴化のための対応措置（例、室内温と外気温の差を少なくする）等によって、その影響は緩和されることが示唆された。

本報告は、一次抗体応答や気管肺胞洗浄液中貪食細胞数、肺の細菌クリアランス能等での検討結果であり、免疫担当細胞（T cell, B cell）レベルでの詳細な検討は行っていない。ゆえに、今回の暑熱による影響とその回復や温度順化に関する研究結果については、今後、免疫担当細胞レベルでの結果と比較検討する必要があると考えられる。

5. 本研究により得られた成果

本研究で、暑熱ストレスによるヒトの感染防御能への影響とその回復や、温度順化による暑熱影響の緩和の有無等を明らかにするために、マウスを用いてシミュレーションを行った。その結果、①高温暴露マウス（35.5℃、2週間）において、黄色ブドウ球菌やプロテウス菌に対する肺の細菌クリアランス能の抑制と気管肺胞洗浄液中の肺胞マクロファージ数の減少が見られること、②ウイルス抗原に対する一次抗体応答の抑制影響の回復には高温暴露後、常温（23℃）下で2週間の飼育期間を要し、又、黄色ブドウ球菌に対する肺の細菌クリアランス能の抑制影響の回復には常温下で1週間の飼育期間を要すること、③暑熱による一次抗体応答の抑制影響は、高温暴露の前に28℃環境でマウスを2週間、温度順化させることによってその影響が緩和されることが、等を明らかにした。暑熱ストレスによって感染防御能は低下するが、その影響は高温環境からの退避によって回復し、又、事前の温度順化処置によってその影響は緩和されることが示唆された。これらの結果は、地球温暖化によるヒトへの健康リスクを検討するうえでの判断材料の一つと考えられる。

6. 参考文献

- 1) Yamauchi, C., Fujita, S., Obara, T., and Ueda, T. (1981): Effects of room temperature on reproduction, body and organ weights, food and water intakes, and hematology in rats. *Lab. Anim. Sci.*, 31: 251-258.
- 2) Yamauchi, C., Fujita, S., Obara, T., and Ueda, T. (1983): Effects of room temperature on reproduction, body and organ weights, food and water intakes, and hematology in mice. *Exp. Anim.*, 32: 1-11.
- 3) Yamauchi, C. (1985): Kiko-teki yoin (climatic factor). pp.7-61. In: Environmental control of laboratory animals, Shuppan Kagaku Sogokenkyujo, Tokyo (in Japanese).
- 4) 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, 実験動物, 35: 479-483.
- 5) Chayoth, R., Chiristou, N.V., Nohr, C.W., etc. (1988): Immunological responses to chronic heat exposure and food restriction in rats. *Am. J. Clin. Nutr.*, 48: 361-367.
 - 6) Won, S.J., and Lin, M.T. (1995): Thermal stresses reduce natural killer cell cytotoxicity. *J. Appl. Physiol.*, 79: 732-737.
 - 7) Ueda, T. (1990): Effects 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: 389-396.
 - 8) 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.
 - 9) 山元昭二・安藤満 他 (1994): 温熱暴露ラットの肝臓の病理組織学的変化, *Exp. Anim.*, 43(2): 243-246.
 - 10) 山元昭二・安藤満 (1996): 暑熱の感染防御能に及ぼす影響, 環境庁地球環境研究総合推進費終了研究報告書 (平成5年度～平成7年度)～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～, pp.135-139.
 - 11) Yamamoto, S., Ando, M., and Suzuki, E. (1999): High-Temperature Effects on Antibody Response to Viral Antigen in Mice. *Exp. Anim.*, 48(1): 9-14.
 - 12) Goldstein, E., Lippert, W., and Warshauer, D. (1977): Pulmonary alveolar macrophage: Defender against bacterial infection of the lung. *J. Clin. Invest.*, 54: 519-528.
 - 13) Jakab, G.J. (1988): Modulation of pulmonary defense mechanisms against viral and bacterial infections by acute exposure to nitrogen dioxide. *Res. Rep. Health. Eff. Inst.*, 20: 1-38.
 - 14) Rehm, S.R., Gross, G.N., Hart, D.A., and Pierce, A.K. (1979): Animal model of neutropenia suitable for the study of dual phagocyte system. *Infect. Immun.*, 25: 299-303.

[国際共同研究等の状況]

[研究成果の発表状況]

(1) 口頭発表

- ① 山元昭二、安藤満: 日本実験動物技術者協会第26回総会 (1992) 「温熱負荷に伴う Hartley系モルモットの体温変化と血液学的性状および血液生化学的性状について」
- ② 山元昭二、安藤満、鈴木映子: 第41回日本実験動物学会総会 (1994) 「マウスの温熱ストレス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」
- ③ 山元昭二、安藤満、鈴木映子: 第42回日本実験動物学会総会 (1995) 「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～」

- ④ 山元昭二、鈴木映子、安藤満：第43回日本実験動物学会総会（1996）「温熱ストレスによるマウス肺の抗細菌防御能への影響と回復について」
- ⑤ M. Ando and S. Yamamoto：5th Japan-U.S. Joint Workshop on Global Change, Honolulu. HI, 1997 “Direct Impacts of Global Warming on Morbidity in Human Community”
- ⑥ 山元昭二、鈴木映子、安藤満：第124回日本獣医学会（1997）「暑熱暴露マウスにおける肺の細菌クリアランス能への影響」
- ⑦ S. Yamamoto and M. Ando：The 9th Global Warming International Conference & Expo, Hong Kong, 1998 “Effect of High Temperature on Preventive Activities to Infection in Mice”
- ⑧ S. Yamamoto, M. Ando and E. Suzuki：The 10th Global Warming International Conference & Expo, Hujiyoshida. Japan, 1999 “Influence of Heat Stress and Ozone on Pulmonary Antibacterial Defenses in Mice”
- ⑨ 山元昭二・安藤満・鈴木映子：第46回日本実験動物学会総会（1999）「オゾン暴露マウスの肺の抗細菌防御能に及ぼす高温環境の影響」
- ⑩ 山元昭二・安藤満：第38回日本生気象学会大会（1999）「高温暴露によるマウス肺の細菌クリアランス能とBAL液中細胞成分への影響」（予定）

(2) 論文発表

- ① 山元昭二、安藤満、浅沼信治：アニテックス、5(1), 39-44(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」
- ② 山元昭二、安藤満 他：Exp. Anim., 43(2), 243-246(1994)「温熱暴露ラットの肝臓の病理組織学的変化」
- ③ 山元昭二・安藤満：環境庁地球環境研究総合推進費終了研究報告書（平成5年度～平成7年度）～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～、135-139(1996)「暑熱の感染防御能に及ぼす影響」
- ④ S. Yamamoto, M. Ando and E. Suzuki：Exp. Anim., 48(1), 9-14(1999) “High-Temperature Effects on Antibody Response to Viral Antigen in Mice”
- ⑤ S. Yamamoto and M. Ando：World Resource Review, (1999) “Effects of High-Temperature on Infection Prevention in Mice”（印刷中）
- ⑥ S. Yamamoto, K. Katagiri and M. Ando：Japanese Journal of Biometeorology, (1999) “The Effects of High Temperature on Pulmonary Antibacterial Defense in Mice”（投稿中）

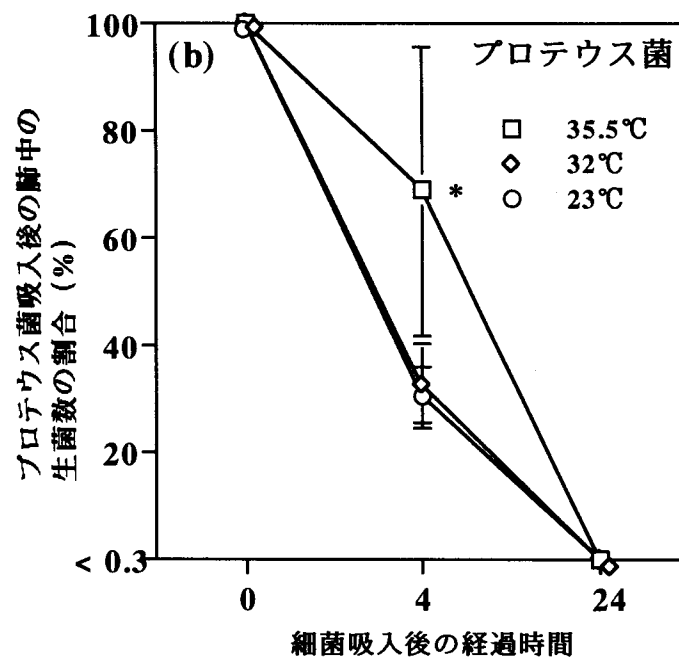
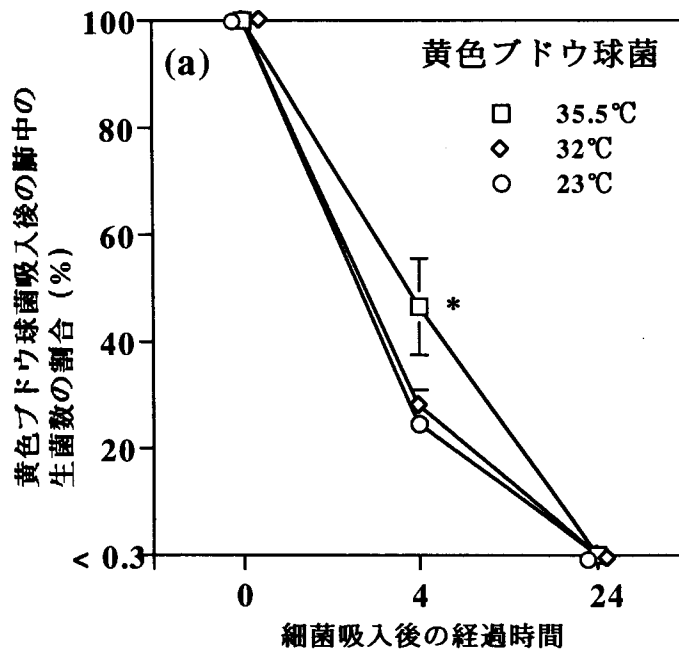


図1 高温暴露 (32°C・35.5°C, 2週間) マウスの日和見細菌に対する肺の細菌クリアランス能の変化

表1 高温暴露によるマウスの気管肺胞洗浄液中の細胞成分の変化

Group	Animals (n)	Total cells	Macrophages			PMNs*		Lymphocytes	
			(×10 ⁴ / total BAL)						
23°C (2 wks)	6	27.8±5.7	27.7±5.6	0.139±0.051	0				
32°C (2 wks)	6	22.6±2.0	22.5±1.9	0.111±0.036	0				
35.5°C (2 wks)	6	10.7±1.5*	10.5±1.4*	0.167±0.068	0.056±0.025				

* Polymorphonuclear neutrophils : 多形核白血球

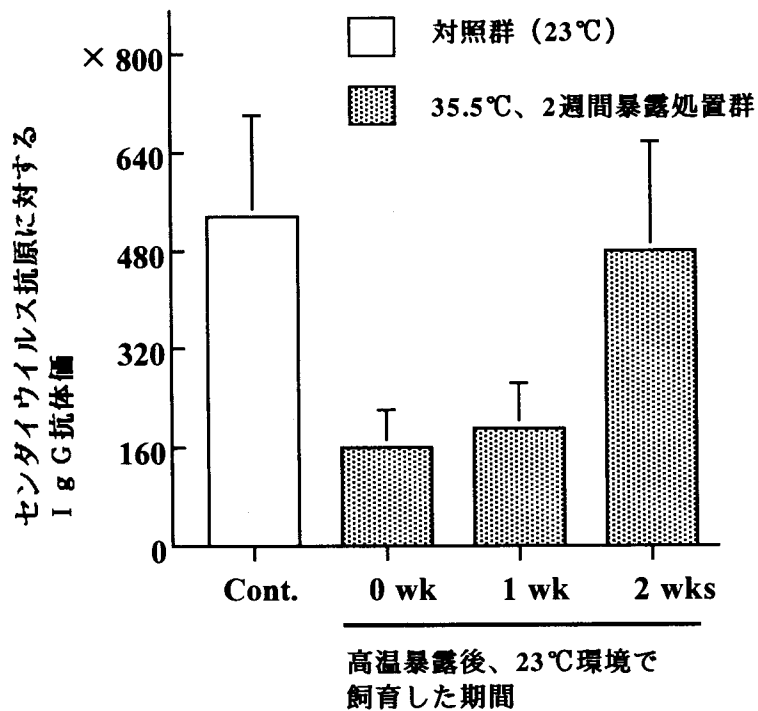


図2 高温暴露後、23°C環境に戻し置いたマウスのウイルス抗原に対する一次抗体応答の回復

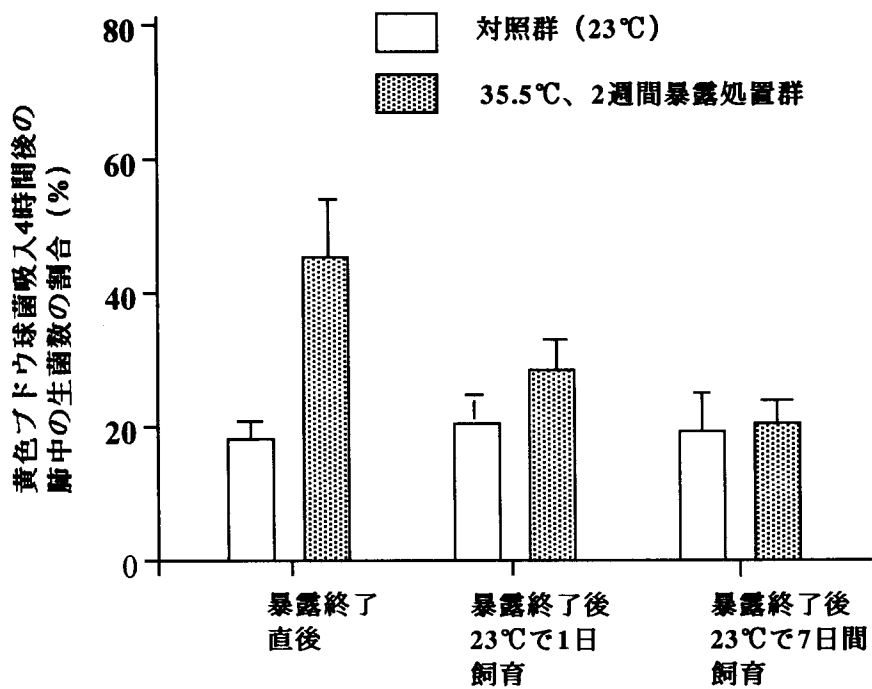


図3 高温暴露後、23°C環境に戻し置いたマウスの黄色ブドウ球菌に対する肺の細菌クリアランス能の回復

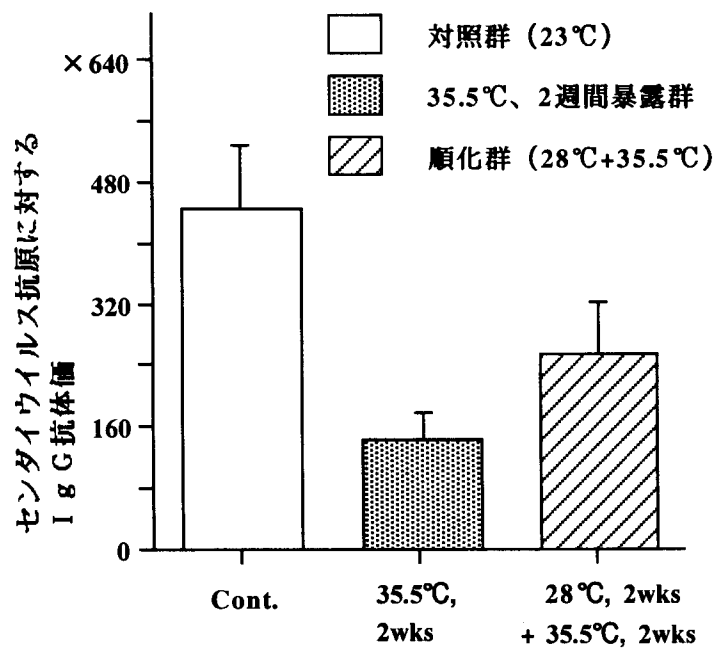


図4 ウイルス抗原に対する一次抗体応答影響の温度順化による緩和

(1) 地域住民の内分泌系および循環系等疾患に対する温暖化の影響と適応に関する研究

① 温暖化による内分泌系等疾患と感染抵抗性への影響に関する研究

熱ストレス影響の病理組織学的検討

松本歯科大学	川原一祐
日本農村医学研究所	浅沼信治 臼田 誠
	松島松翠
国立環境研究所	安藤 満

[キーワード] 病理・肝・腎・肺・心・脾・胸腺

1. 序

熱ストレスによる生体影響には一過性のものと、組織的变化を伴うものがある。組織的变化を伴う影響は、一過性のものに比べ障害がより深刻と考えられるため、人の健康障害を予想する上で、病理組織学的検討が欠かせない。

2. 研究目的

熱ストレスによる健康影響が注目されていることから、暑熱による生体の負荷動態を調べる目的で動物実験を行い、病理組織学的に観察した。本実験では、若青年期 (Young Adult) の雄ラットを使用し、前回の老齢期・雄ラットの検索内容との対比も試みた。

3. 研究方法

実験に使用した動物は、フィッシャー系雄ラット (5週齢) である。飼育チャンバーにより、環境温度と、飼料添加の条件は、別表のごとく8群を設定した。

生活環境温度は、 $25 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ と $35 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ とし、飼料にビタミンEとセレンの欠乏食と添加食を用い、高温環境に対する抗酸化剤の影響を検討した。ただし、湿度は $50 \pm 5\%$ とした。給餌期間を6週間とり、その後に温熱曝露を1週間行った。

被検動物を解剖後、各臓器を10%ホルマリンで固定、パラフィン切片、ヘマトキシリン・エオジン染色 (H・E染色) で顕微鏡観察した。検索した組織は、肝、腎、心、肺、脾、胸腺、骨髄、消化管 (胃、十二指腸)、膵、副腎、甲状腺、精巣、大脳、脳橋、延髄、小脳などである。

4. 結果・考察

A. 35°C 群について

ビタミンEとセレンの欠乏食・添加食間においては、熱ストレスによる顕著な組織化学的差は認められず、連続1週間にわたる暑熱曝露の条件のもとでは、ほぼ全例に静脈系の拡張とうっ血性変化があらわれた。温度影響が第一義的であったため、ここでは全例について検討を進めた。

〔肝〕

肝被膜が緊張性で実質肝細胞に脂肪変性に基く腫脹(4630~4641)がみられた。肝細胞に貯留した脂肪顆粒は、比較的大型で小葉に広くみられるが、門脈周囲と肝静脈に近接した部分の肝細胞に強い傾向があり、脂肪肝の状態といえる。一部の肝細胞では、うっ血とともにデッセ腔への出血や細胞膜の融解、核濃縮を伴った類壊死巣(4634, 4636, 4639, 4640)が認められた。胆管系、クッパー細胞、グリソン鞘及び小葉間線維などには特異をみなかった。

〔腎〕

静脈系に拡張と滞血が多い。うっ血性の変化としてネフロン周囲の浮腫(4632, 4634, 4635, 4639)がみられ、遠位尿細管の一部に上皮細胞の脱落(4636, 4639, 4641)や毛細血管からの微出血(4636)などが伴われた。皮質の腎小体の分布はやや少ない。また、皮質基底部に分布する腎小体の一部に硬化像(4633, 4640, 4641)があり、これらは弓状動脈から直接する輸入動脈をもつ糸球体で、メサングウム基質の増加(4633, 4640, 4641)が認められた。しかし、尿路に尿成分の停滞像や沈着像は見当たらなかった。

〔肺〕

肺の容積と含気量は豊富である。肺動脈には拡張と滞血が多く、圧迫性に気道の末梢部に小型の気腫形成(4632, 4633, 4636, 4639)があり、残気量も多い。気管支粘膜は特異変化が少なく、一部の細気管支粘膜にカタル(4632)がみられるのみである。肺包壁には所々にうっ血と軽度な浮腫(4635, 4639, 4640)と肺胞内に漿液滲出と微出血(4635, 4640)が伴われた。肺胞上皮に脱落や、マクロファージの貪食(4640)はごく少数にみられた。

〔心〕

右心室に肺動脈性の拡張傾向と心筋細胞の萎縮(4630~4641)がある。右心室内膜下乳頭筋の間質に単核球の浸潤(4635, 4639, 4640)と右室細動脈の内皮細胞に空胞変性(4633)もみられた。両室心筋層の毛細血管及び冠静脈には拡張とうっ血(4630, 4633, 4638, 4639)があり、毛細血管周囲に浮腫と近接した心筋細胞に空胞変性(4632, 4635, 4636, 4640)がみられた。

〔脾〕

被膜に緊張性はなく、血液容量も多くはない。脾柱静脈には拡張と滞血(4637, 4638, 4639, 4640)がみられる。白脾と赤脾の分布比率はほぼ対等(4630~4641)である。白脾では、リンパ濾胞に胚の形成はみられず、リンパ球の分布密度は低い。濾胞周囲の脾索部は広く、細網細胞が層をなして分布し、赤脾との境界部では、マクロファージの貪食像(4632, 4637, 4638, 4639)が多い。赤脾の脾洞容積には目立った拡大像はない。

〔胸腺とリンパ系〕

胸腺に静脈の拡張と毛細血管のうっ血(4637, 4638, 4639)が軽度みられる。髄質リンパ球(Thymocyte)の分布は低く、髄質からのリンパ球流出のLymphorrhage(4634)がある。Hassall's小体の形成はみられない(4630~4641)。皮質には特異な変化はない。その他肺門部、気管支周囲、腸間膜及び消化管などのリンパ節やリンパ装置には、やや萎縮の傾向がみられる。

〔消化管〕

消化管は肉眼的に特異変化がみられず、胃と十二指腸を検索した。

胃：一部の胃体部に萎縮性胃炎(4639, 4640)を認め、胃液分泌の低下を伴っていた。胃底部、噴門部、幽門部に粘膜側及び漿膜側を含め特異変化はなかった。

十二指腸：一部の粘膜に亜急性炎(4638)があり、上皮の脱落と粘膜固有層に毛細血管のうっ血、好中球、形質細胞が浸潤し、微出血が伴われた。しかし炎症変化の範囲は限局性であった。

〔 脾 〕

腺房、導管の上皮及びそれらの分布に特異はない。一部に結合組織の細静脈とその近くに分布する毛細血管にうっ血(4631, 4637, 4639, 4640)があり、軽い浮腫がみられた。内分泌系の脾島及び周囲の毛細血管などには特異変化がなかった。

〔 内分泌系 〕

内分泌系として副腎、甲状腺、胃幽門腺、脾島細胞及び精巣間質細胞などを検索した。それぞれに静脈系、毛細血管系に軽度の拡張とうっ血が散見されたが、特異変化に乏しい。副腎では、一部に皮質リポイドの減少(4624, 4627)、甲状腺では、間質に軽度な浮腫と濾胞上皮細胞に膨化と脱落(4632, 4639)、胃で幽門腺の萎縮(4640)、精巣間質のLeyding interstitial cellは、周囲の浮腫とともに分布に減少(4630, 4640)が一部にみられた。脾における脾島は、小型のものが多く、分泌細胞に特異はみられない。

〔 骨髄 〕

大腿骨の骨髄を検索した。類洞と細静脈の拡張及び脂肪細胞の増生と赤芽球の分布の減少(4633, 4637, 4638)がみられるが、全般にわたり強い特異変化は乏しい。

〔 精巣 〕

精子の低形成(4630~4641)が著明で、精巣上体に精子の貯留が極めて少ない。精細管はやや太めで分布が密である。精細管基底部のセルトリの支持細胞が減少(4630, 4635, 4641)し、精子造成が少ない。間質にうっ血と浮腫(4630~4641)があり、Leyding分泌細胞に膨化(4630, 4634, 4638, 4639)がある。

〔 中枢神経系 〕

大脳、脳橋、延髄及び小脳を検索した。静脈系の拡張は強いものではなく、小脳(4635, 4638)に軽度に存在した。大脳嗅球の一部に顆粒細胞の空胞変性(4635, 4638, 4641)がみられ、毛細血管にうっ血が伴われた。

B. 25℃群について

35℃暑熱負荷群の対照として25℃群についても検索した。

〔 肝 〕

肝小葉の中間帯から中心静脈周囲にかけて、肝細胞に脂肪変性とグリコーゲン貯留によって一部腫大(4622, 4623, 4627, 4628)がみられた。また、胆管類上皮系の細胞に集簇巣(4622)があった。

〔 腎 〕

近位尿細管の一部に内腔の拡張と小円柱の沈着(4622, 4623)及び遠位尿細管上皮の脱落があり、毛細管のうっ血もみられた。

〔 胃 〕

萎縮性胃炎(4629)が一例みられた。

〔 中枢神経系 〕

大脳嗅球の顆粒細胞に空胞変性(4620, 4621)が認められた。

5. 本研究により得られた成果

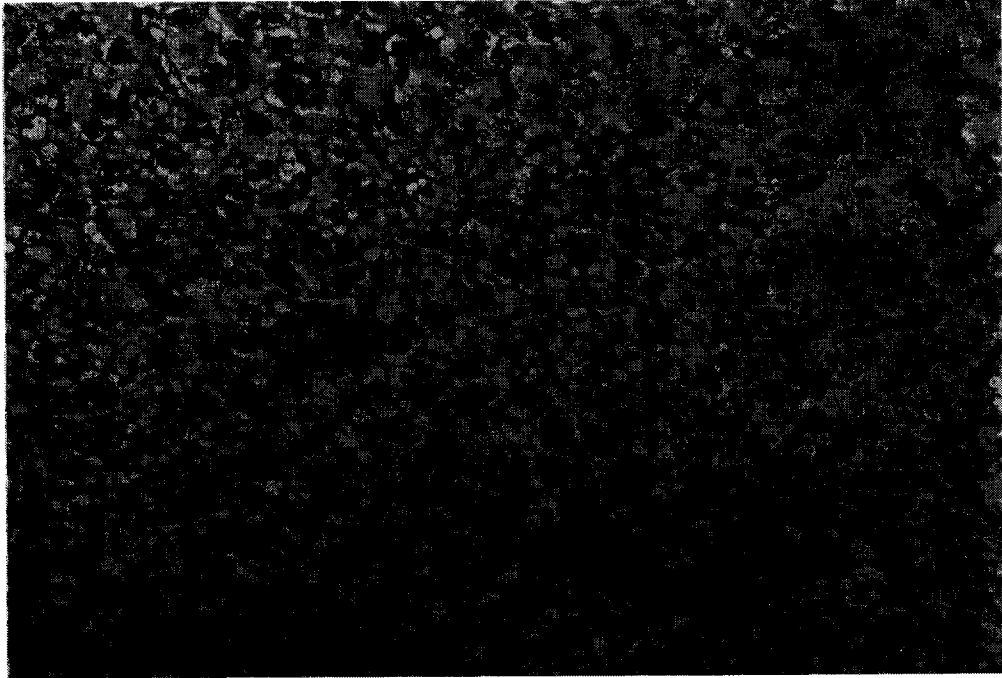
35℃暑熱負荷を連続して1週間行った結果、静脈系の拡張と毛細血管のうっ血が各組織に特徴的にあらわれた。

肝では、門脈と肝静脈の拡張とうっ血に基く脂肪肝がみられ、肝細胞に類壊死があらわれた。腎では、小葉間静脈や尿細管周囲の毛細血管にうっ血があり、糸球体メサンギウム基質に増加がみられ、皮質基底部に分布する弓状動脈支配のものにあらわれた。肺動脈の拡張と圧迫性気腫や肺胞壁の浮腫とともに心右室の拡張があらわれた。精巣は、精細管のセルトリ細胞が減少し、精子低形成が強く、間質の分泌細胞に膨化や減少もあらわれた。リンパ系では、脾、各リンパ装置でリンパ球の分布が減少したが、内分泌系、造血系には特異変化が認められなかった。神経系では、25℃群及び35℃群で大脳嗅球の顆粒細胞に空胞変性がみられたが、暑熱負荷との関係はわからなかった。

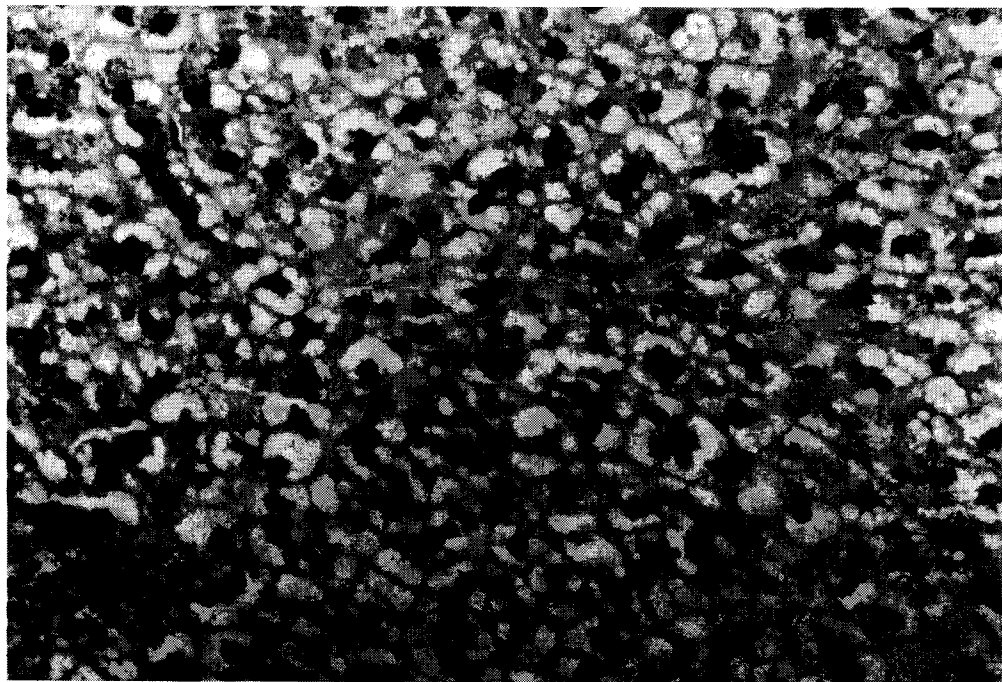
前回の実験で調べた老齢期ラットの暑熱負荷反応に比較し、肝の脂肪化や心右室の拡張性変化は若青年期ラットに強くあらわれた。逆に神経細胞の変性や造血系細胞の減少などは若青年期ラットでむしろ減少した。

別表

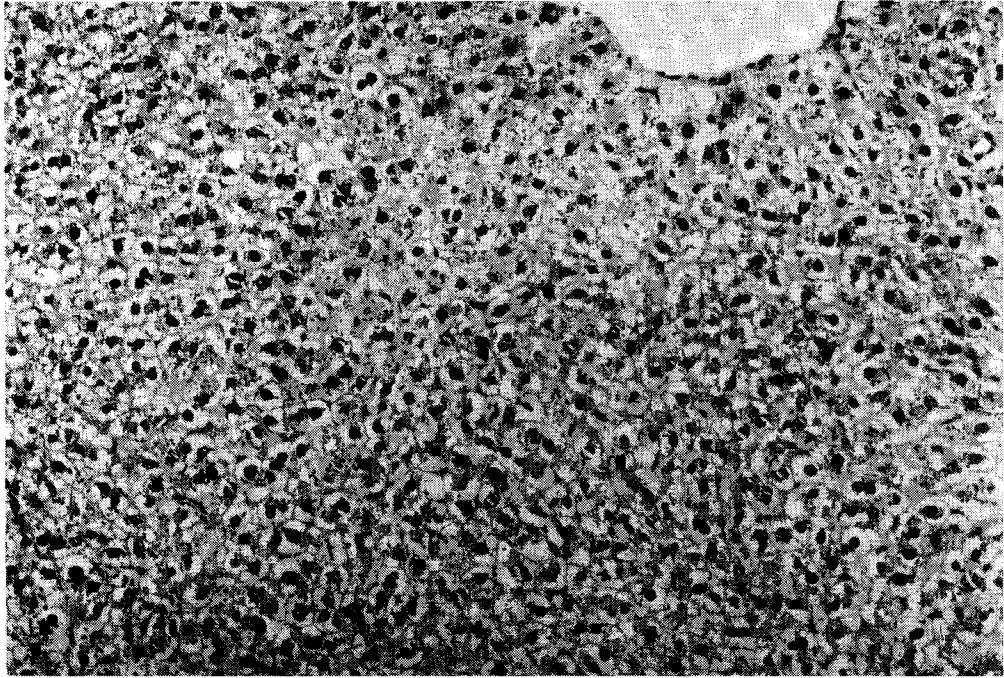
検体 No	群 No	負荷温度	ビタミンE	セレン	固体 No	解剖 No	検体 No	群 No	負荷温度	ビタミンE	セレン	固体 No	解剖 No
1	I	25°C	-	-	I-25-1	-	25	I	35°C	-	-	I-35-1	-
2					I-25-2	-	26					I-35-2	-
3					I-25-3	-	27					I-35-3	-
4					I-25-4	4618	28					I-35-4	4630
5					I-25-5	19	29					I-35-5	31
6					I-25-6	20	30					I-35-6	32
7	II	25°C	-	+	II-25-1	-	31	II	35°C	-	+	II-35-1	-
8					II-25-2	-	32					II-35-2	-
9					II-25-3	-	33					II-35-3	-
10					II-25-4	4621	34					II-35-4	4633
11					II-25-5	22	35					II-35-5	34
12					II-25-6	23						II-35-6	35
13	III	25°C	+	-	III-25-1	-	36	III	35°C	+	-	III-35-1	-
14					III-25-2	-	37					III-35-2	-
15					III-25-3	-	38					III-35-3	-
16					III-25-4	4624	39					III-35-4	4636
17					III-25-5	25	40					III-35-5	37
18					III-25-6	26	41					III-35-6	38
19	IV	25°C	+	+	IV-25-1	-	42	IV	35°C	+	+	IV-35-1	-
20					IV-25-2	-	43					IV-35-2	-
21					IV-25-3	-	44					IV-35-3	-
22					IV-25-4	4627	45					IV-35-4	4639
23					IV-25-5	28	46					IV-35-5	40
24					IV-25-6	29	47					IV-35-6	41



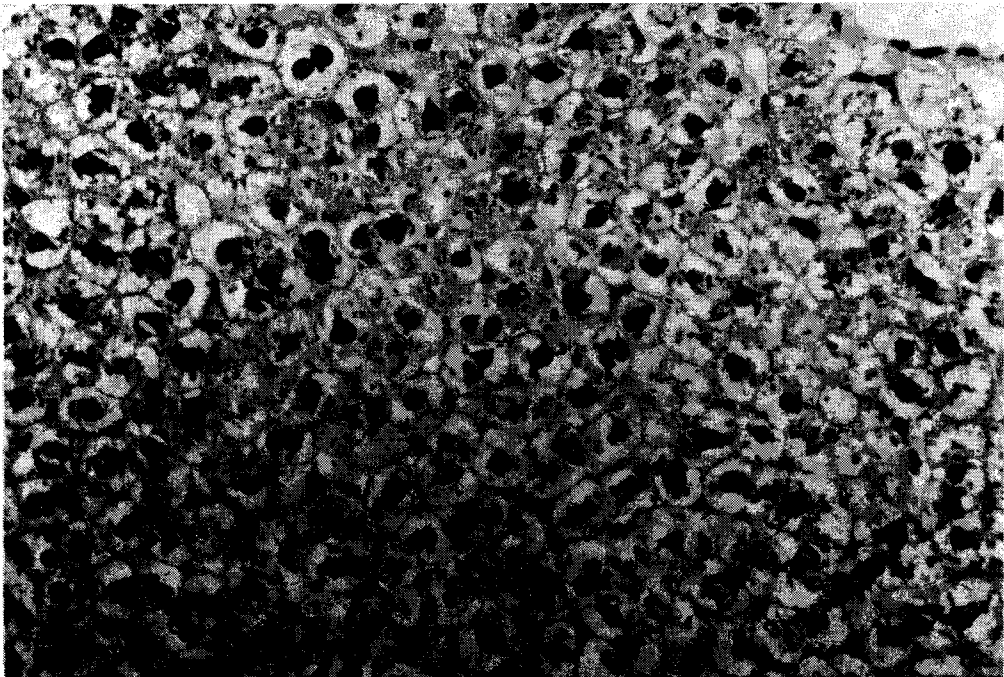
① 肝臓 (4634) : 35 °C (VE -, Se +)
脂肪肝が形成されている. (50倍)



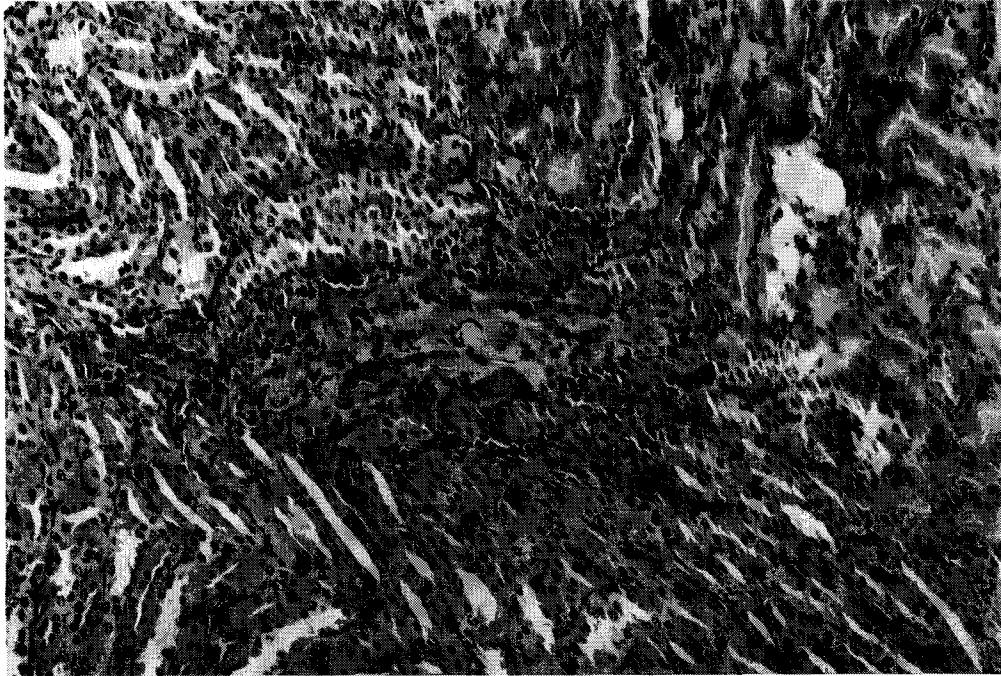
② 肝臓 (4634) : 35 °C (VE -, Se +)
①拡大 (100倍)



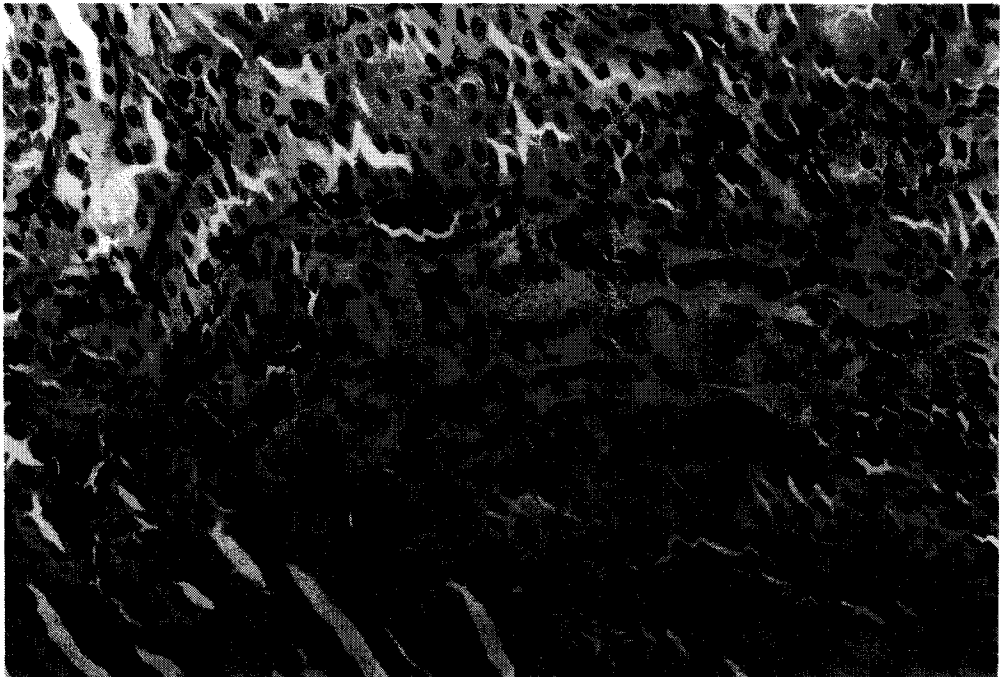
③ 肝臓 (4636) : 35 °C (VE +, Se +)
類壊死巣の形成. (50倍)



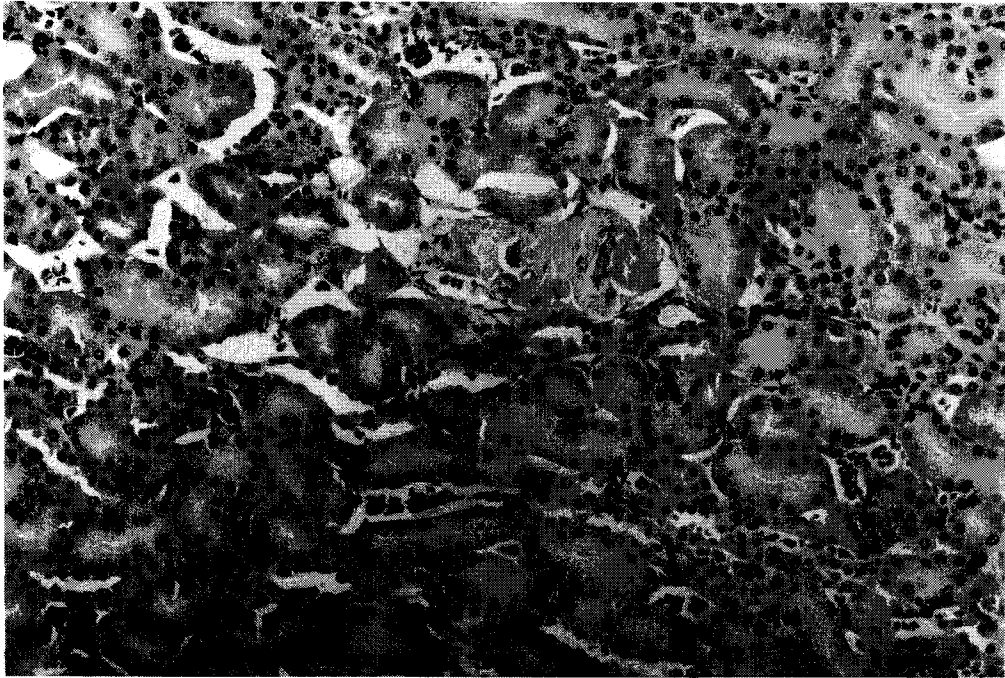
④ 肝臓 (4636) : 35 °C (VE +, Se +)
③拡大 (100倍)



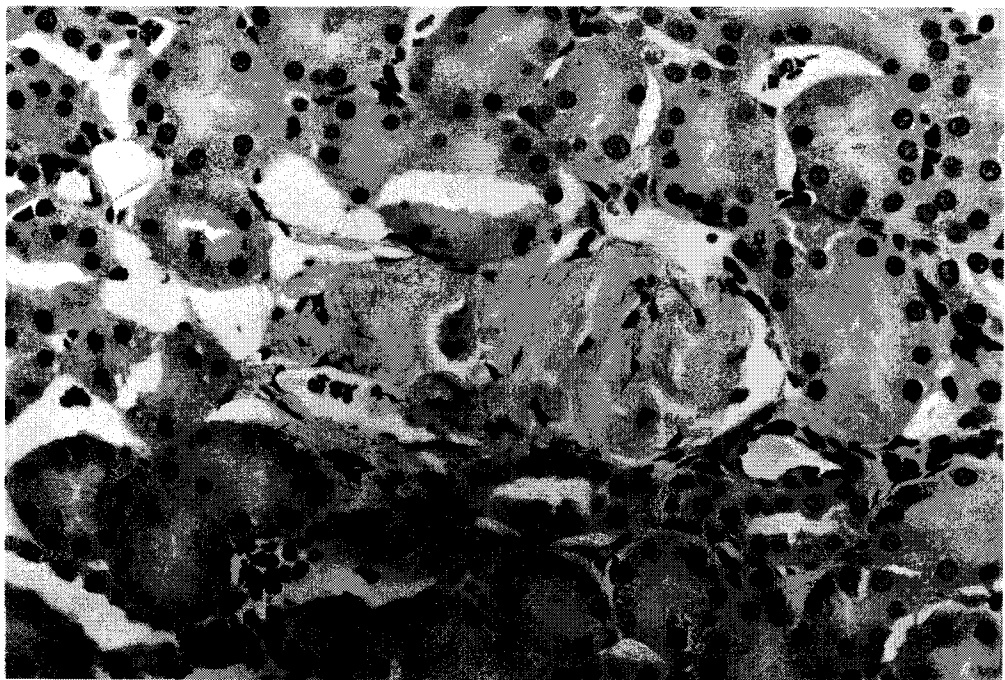
⑤ 腎臓 (4639) : 35°C (VE+, Se+)
ネフロンの浮腫. (50倍)



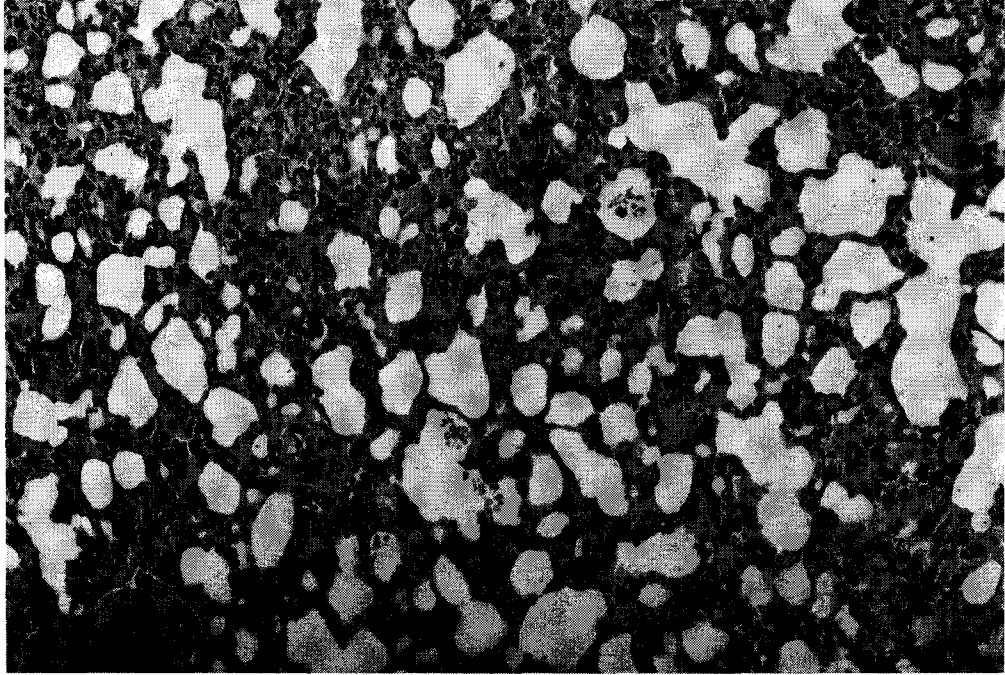
⑥ 腎臓 (4639) : 35°C (VE+, Se+)
⑤拡大 (100倍)



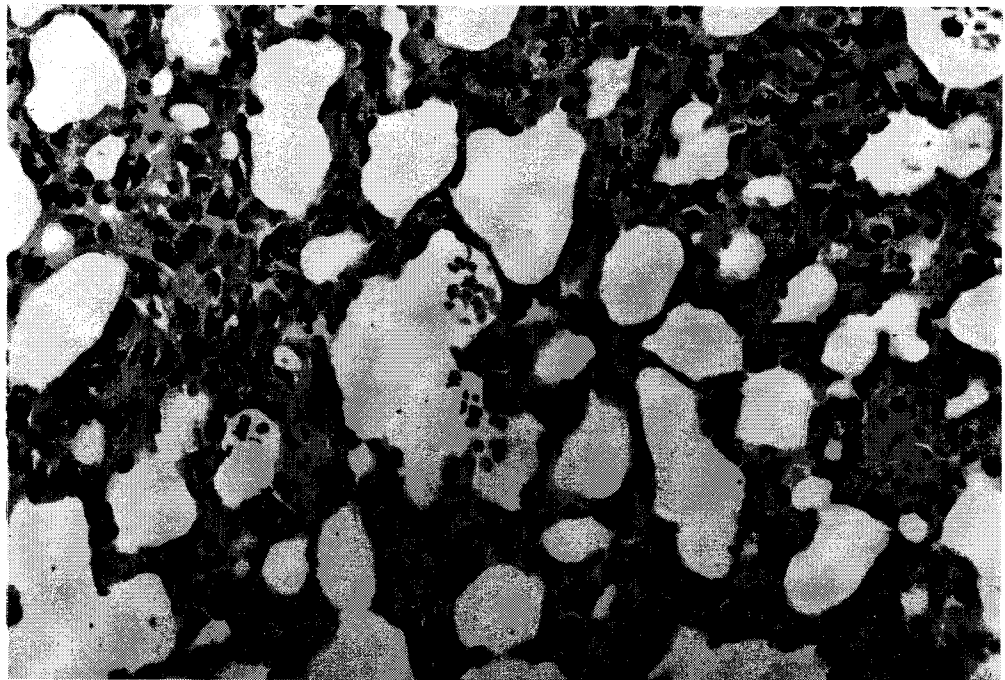
⑦ 腎臓 (4640) : 35 °C (VE +, Se +)
糸球体にメサンギウム増生のため、硬化像を示す。 (50倍)



⑧ 腎臓 (4640) : 35 °C (VE +, Se +)
⑦拡大 (100倍)



⑨ 肺 (4635) : 3 5 °C (VE -, Se +)
肺泡渗出、微出血. (50倍)



⑩ 肺 (4635) : 3 5 °C (VE -, Se +)
⑨扩大 (100倍)



⑪ 心臓 (4635) : 35 °C (VE -, Se +)
心筋層、冠静脈の拡張とうっ血、単核球の浸潤。
心筋細胞に空胞変性。 (50倍)



⑫ 心臓 (4635) : 35 °C (VE -, Se +)
⑪単核球浸潤部の拡大 (100倍)

(1) 地域住民の内分泌系および循環系等疾患に対する温暖化の影響と適応に関する研究

①温暖化による内分泌系等疾患と感染抵抗性への影響に関する研究

熱中症の免疫機能におよぼす影響 —— ウサギ動物モデルを用いての研究 ——

山梨県環境科学研究所 柴田政章

[キーワード] 熱中症・高体温・発熱・白血球増多症

1. 序

近年とみに危惧され、将来的に起きうる大きな可能性をひめた環境変化の一つに地球温暖化の現象がある。これに伴う大気温度上昇は「熱中症」の発症率を高めると推察される。しかも、70-89才の年齢層が「熱中症」に最もかかり易いとの事実や、近い将来の日本の人口層では65才以上が飛躍的に増加する事が予測されている現実を考慮すると、「熱中症の免疫機能におよぼす影響」の研究を遂行する事には重要な意義が有ると考えられる。

この目的を達成するために本研究では家兎を用いて熱中症動物モデルを確立し、その高体温に伴って出現する生体の免疫機能変化を、感染に伴って出現する生体防御反応の一つである発熱をマーカーとしてとらえ、これを解析することによって行った。

2. 研究目的

本研究では家兎を用いて熱中症動物モデルを確立し、その高体温に伴って出現する生体の免疫機能変化を、感染に伴って出現する生体防御反応の一つである発熱をマーカーとしてとらえ、これを解析することによって熱中症の免疫機能におよぼす影響について検討した。

3. 研究方法

実験動物として用いた家兎はクリーン日本白色種(体重2.2~2.6kg)で動物商を介して入手した。全ての実験は無麻酔下でおこなわれ、実験プロトコルは当研究所動物実験実施要領に基づき動物実験倫理委員会によって承認されたものである。内毒素はグラム陰性細菌の膜成分に由来するもの(lipopolysaccharide, LPS)を、無菌生理的食塩水に溶解して0.5mlを家兎耳介静脈より投与した。家兎の熱ストレスは人工気象器を様々な温度に設定して直腸温度の変化を測定しつつおこない、加温後、家兎を人工気象器より出し室温で回復させた。血液成分変化の分析は、家兎耳介静脈より血液を0.5ml採取し、自動血球計数器でおこなった。インターリューキン1ベータ(IL-1b)は市販のものを入手し、無菌生理的食塩水で溶解して所定濃度のストック溶液を準備し、LPSと同様に投与した。

(1): 発熱を誘発するために必要な内毒素の投与量の確定。

(2): 有効な高体温を選定するためのウサギの全身加温方法の確立。

(3): (2)で選定した高体温に動物を保持して回復させ、その後1日、2日、3日後に

(1)で確定した内毒素量を投与したときの発熱の様子を、熱ストレスをかけていない対照群の動物と比較した。

(4)：上記実験に伴う血液成分の変化を分析した。

(5)：内毒素のかわりに体内で産生されより強く発熱を誘発する二次物質であるサイトカイン（インターリューキン1ベータ）を動物に直接投与して、(3)および(4)と同様の実験を行った。

4. 結果・考察

(1) LPS発熱は図1に示すごとく投与量を多くすると典型的な二峰性のパターンを示した。便宜上の理由で体温が約1℃上昇する投与量60ng/kgを以下の実験に供する事にした。

(2) 家兎全身加温による高体温の影響を明確にひきだすには、動物が耐えられる上限に非常に近い温度に体温を到達させる事が最も有効的と考えられた。この上限温度は、図2にしめす様に43℃、すなわち、家兎の正常基礎体温39℃よりも4℃だけ高い体温である事が判明した。人工気象器を43℃前後に保つと加温後約2時間でこの体温が得られた。室温での体温回復は加温開始後通常5～6時間であった。時として、回復過程にある家兎体温が、加温前の体温よりもより低い値に落ちていて新しい基礎体温を示すことが認められた。この低体温の傾向は少なくとも加温回復後24時間は継続した。

(3) 熱ストレス24時間以降には、家兎の基礎体温はほぼ正常に回復しているかにみうけられた。しかし、図3に示す如く、LPS発熱を熱ストレス後、1日、2日、3日後に各々のグループで別の家兎で誘発せしめると、1日後のLPS発熱が非熱ストレス動物の発熱に比して有意に50～100%増強され、その増強反応は時と共に減弱する事が判明した。

(4) 熱ストレス動物のLPS発熱増強反応の原因としては様々な要因が考えられる。たとえば、LPSが結合する細胞膜のCD14受容器の変化、血液—脳関門の機能変化、脳内の発熱機構の変化、あるいは熱産生をおこなう効果器の変化等がある。私たちはまず一番最初の可能性に着目して、熱ストレス中、熱ストレス後、LPS発熱中の家兎の血液成分にいかなる変化が生ずるのかを検討した。結果は図4と図5に示した。非熱ストレス動物の発熱前と発熱中の血液成分変化は図4に示してある(WBC：白血球、RBC：赤血球、HGB：ヘモグロビン、HCT：ヘマトクリット、PLT：血小板)。このうち、白血球数が発熱中に大きく減少するが、これは白血球細胞が血管内皮細胞に一時的に吸着するためと考えられている。この傾向は熱ストレス後の発熱でも同様に認められた。

熱ストレス動物のLPS発熱増強反応の原因を考慮した場合、図5に示した様に熱ストレス後の家兎の血液成分にいかなる変化が生ずるのかに注目せねばならない。すなわち、熱ストレス中に有意に減少した白血球数は24時間後には逆に大きく増加している。当実験において、白血球増多症を示した家兎にはLPS発熱増強反応がより多く認められた事を考慮すると、この2つの因子間には有意な相関関係が存在すると推察されるが、この白血球増多症がLPS発熱増強反応のPriming effect となりうるのかの疑問に回答を明快にあたえるには更なる研究が必要である。

(5) 発熱発現の観点から生体防御反応を考えると、循環血液中に侵入した病原体（内毒素）は優先的に白血球と結合してサイトカインを産生すると考えられている。すなわち、現在提唱されている発熱発現の機構は以下の様である。

外因性発熱物質（バクテリア、ウィルス等）→白血球（好中球、マクロファージ等）
→ サイトカイン（IL-1b, INFa, TNFa等）→ 血液-脳関門 →
プロスタグランジン（PGEs）→ 視床下部温度感受性細胞 → 体温調節効果器
→ 発熱発現

この機構から、ひとつの仮説が考えられる。すなわち、もし当研究での結果である白血球増多症とLPS発熱増強反応が密接に関与しているのならば、熱ストレス動物にサイトカインを投与しても発熱増強反応は起きないはずである。この仮説を検討するために最も強力な発熱性サイトカインであるインターリューキン1ベータ（IL-1b, 120ng/kg）を、LPSのかわりに非熱ストレス動物と熱ストレス動物とに投与して発熱発現の様態を比較した。結果が図6に示されている。すなわち、この両群には違いが存在しない事が判明したので、熱ストレスによって引き起こされた白血球増多症がおそらくはLPS発熱増強反応に関与しているかも知れないと考えられる。

5. 本研究で得られた成果

上記の結論を確実なものとし、その機構を解明するためには更に多くの追証実験をも含めた研究が必要であろうと考えられる。熱中症は生体に実に様々な変化をもたらすので、当研究での発見を他の熱中症に起因する生体の反応から全く切り離して理解することはある意味では片手落ちとなり危険でもある。しかしながら、その原因が何であれ当結果が意味する事には違いは生じないと考えられる。すなわち、ヒト熱中症患者に当結果を当てはめれば、熱中症からの回復過程では生体の病原体に対する感受性が非常に高まっているので、些細な感染が結果として重大な生体反応をひきおこすかも知れないと言う事であろうと推察される。

図 1

LPS dose-response

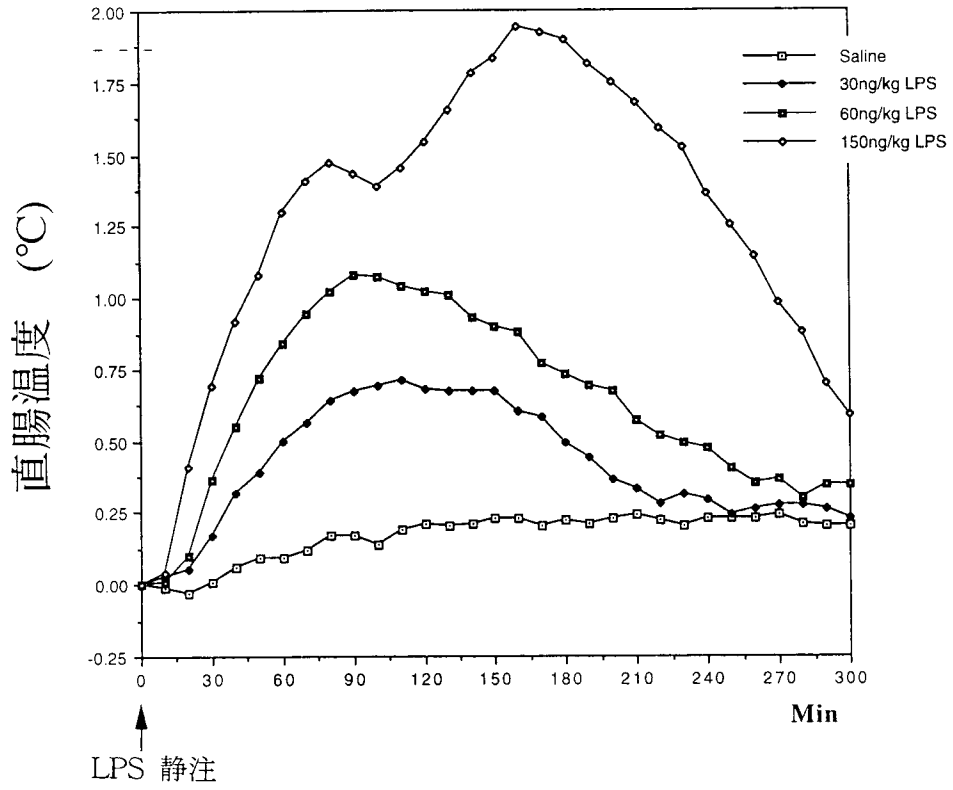


図 2

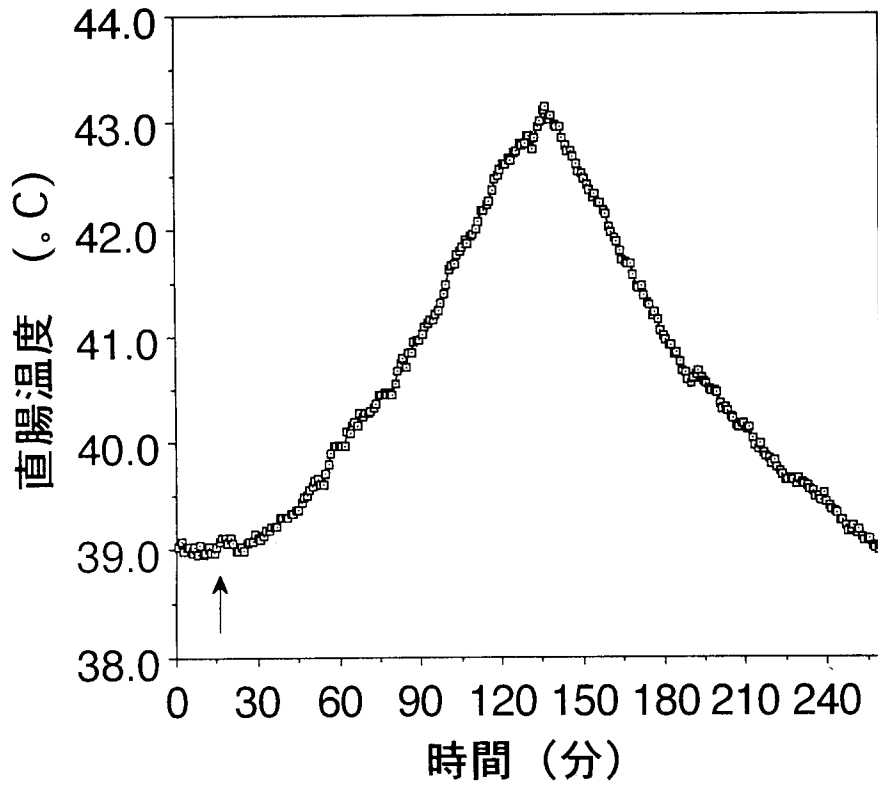


図 3

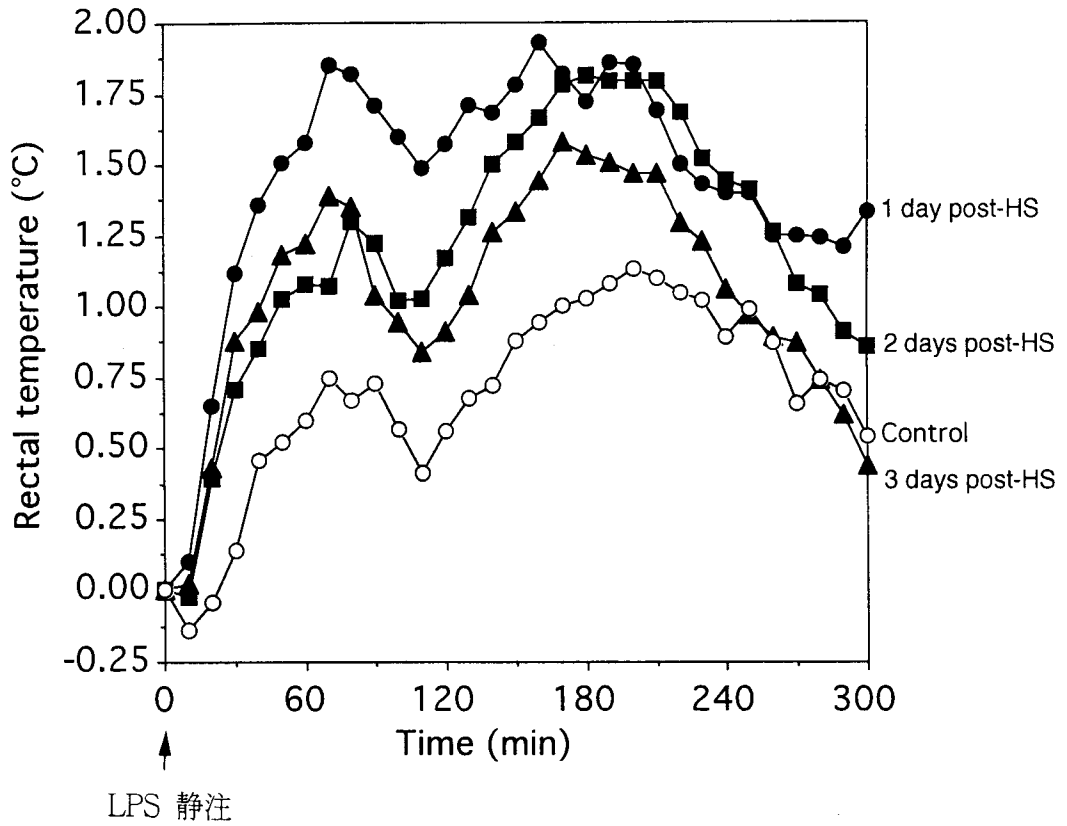


図 4

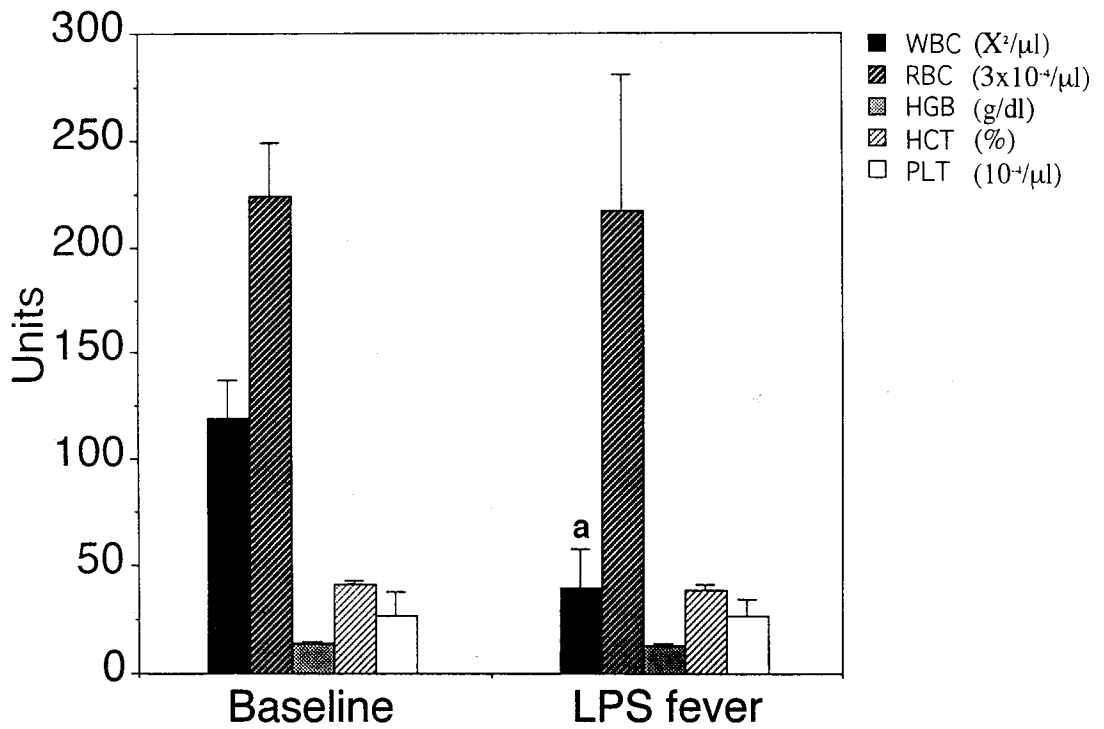


図 5

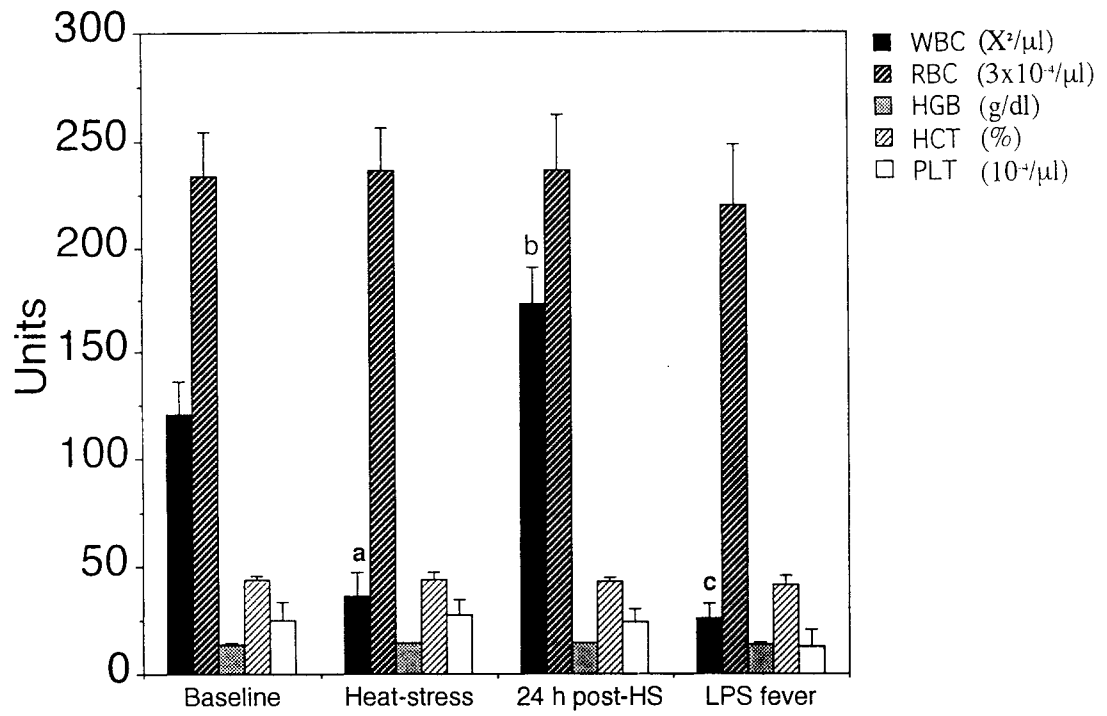
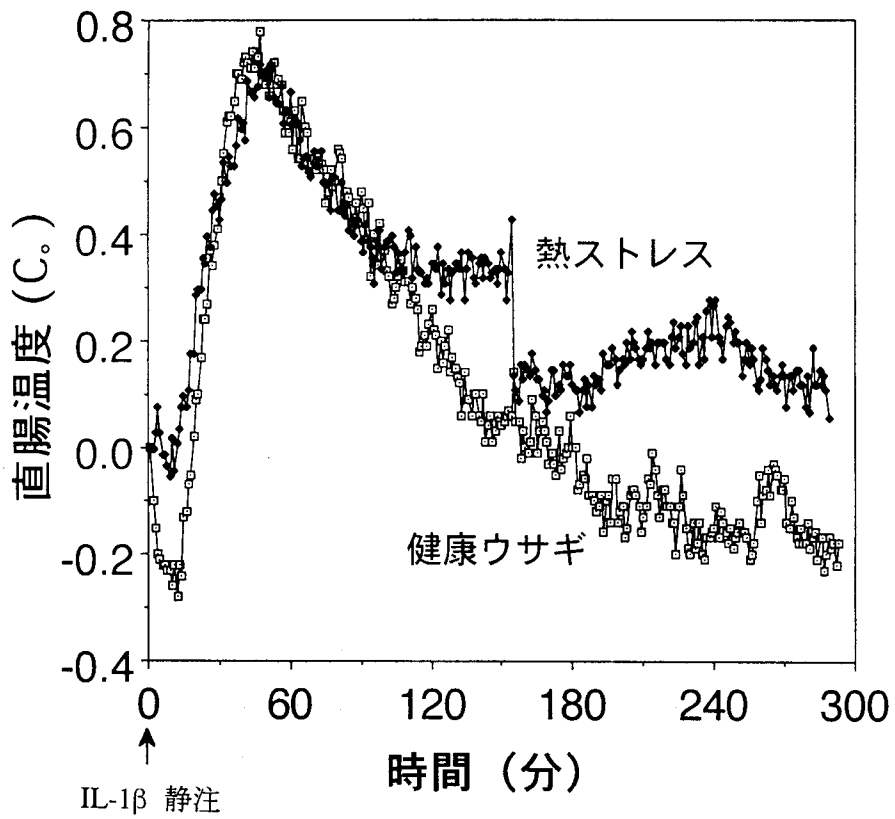


図 6



地球環境変化の健康への間接影響：
---気候変動による人口の脆弱化モデル---

柏崎 浩（産業医科大学・人間科学教室）
本郷哲郎（山梨県環境科学研究所・人類生態学研究室）

要約

地球温暖化・環境変化による健康影響の因果関係は、これまで想定されきた以上に複雑であることが認識されつつある。より複雑な系を介しての健康影響のリスクを分析・評価するために、生態学的な考え方の重要性と今後の分析に大きな期待がよせられている。ここでは作業仮説的モデルとして人口の脆弱化進行モデルを提唱しその概要を示した。その特徴は次の2つの視点である。1) 気候変動が及ぼすであろう影響を長期的に、しかも生活関連資源、生活資材、居住環境の変動との関連で考慮する視点（人類生態学モデル）。2) 不確定要素が多く予測困難であるが、その影響およびリスクに対して行政・住民の関心が高いことなど、気候変動の影響はいわゆる災害と共通するという認識と視点（災害モデル）。例えば、気候変動による水系資源の揺らぎは安全な水の確保のみならず生活のあらゆる局面に影響を与える。その影響の多くは、最も脆弱な人口である乳幼児に集中する。特に発展途上国においては消化器系・呼吸器系疾患が乳幼児の主要な死因となっており、これら疾患は広く生態学的条件によって影響を受けることが知られている。常在感染症(common infectious diseases)などの動向、特にそのハイ・リスク集団である乳幼児において、脆弱性が進行する可能性を検討しておくことは国際的にも重要な意味を持つ。グローバルレベルおよびローカルレベルでの現状分析・評価を、新たな視点、すなわち気候変動による健康影響を新しいタイプの災害とする考え方で、進める必要がある。ローカルレベルで見た場合、水系感染症に対する防御は安全な飲用水・生活用水がなければ確保できないが、安全な水の確保のみに焦点をあてた対策が必ずしも効果を上げないということも知られている。すなわち、システムの一部を改善しても乳幼児の水系感染症リスクを必ずしも効果的に減らすことにならない。逆に、水系資源利用システムの一部に影響をおよぼすような、たとえば気候変動・異変があれば、システム全体が脆弱化することになるであろう。また、乳幼児の水系感染症リスクは増大することになるだろう。水系感染症に対するリスクを分析・評価する際、このようなシステム全体への影響を考慮したモデルが必要となる。このことは、地球環境温暖化の健康への間接影響を評価する場合にもあてはまる。

はじめに

地球温暖化による健康影響に関する従来までの関心と研究領域は次のようなものに代表されよう。

- A: 高温環境による死亡率の上昇:熱中症あるいは循環器系疾患による死亡統計の分析。
- B: 実験動物を用いた、高温環境の生体影響とそのメカニズムの探索。
- C: 感染症媒介動物(主としてマラリアなどの寄生虫症)およびその生息域の拡大に対する影響。
- D: 大気汚染との複合効果による健康影響。

その多くを概観すれば、おおむね次のような特徴を持つことになる。

- 1:気温上昇にともなう健康影響。
- 2:直接的または短期的な健康影響。
- 3:感染症媒介動物への影響、および感染リスク増大の可能性。

以上、必ずしも全てとはいえないが地球温暖化と関連した健康影響の分析・研究の多くは、第一に気温上昇によるもの、第二に短期暴露による影響(急性影響)に焦点をあててきた。すなわち、比較的単純な系で観察された、あるいは観察しうる影響を重視してきたといってもよいだろう。それに対して、近年では気候変動による健康影響はより複雑であることが認識されつつあるものの、具体的な分析・リスク評価はその一部が着手されているにすぎない。WHO/WMO/UNEP のタスクグループによる最近の報告¹⁾は、旧来の疫学的方法の限界として以下の3点を指摘している;

- 1) 疾患の要因は量-反応系を示すと仮定するが、現実の疾病発生の多くはこの仮定で説明できる要因以上に複雑であること。
- 2) さらに、現在または最近のリスク要因に対する暴露によって生じた健康影響を扱っているため、長期的な気候変動の健康影響についての知見は極めて少なく、また長期的な健康影響を予測する十分な根拠を持たないこと。
- 3) 気候変動による健康影響の因果関係は複雑であり、予測される影響はよく知られている中毒、代謝系、感染機構への直接影響でなく、生物・地球化学系の擾乱に起因し、少数の個人よりむしろあらゆる人口集団に対する影響となると考えられること。従って、これらの問題は生態学的な枠組みのなかで評価する必要のあること。

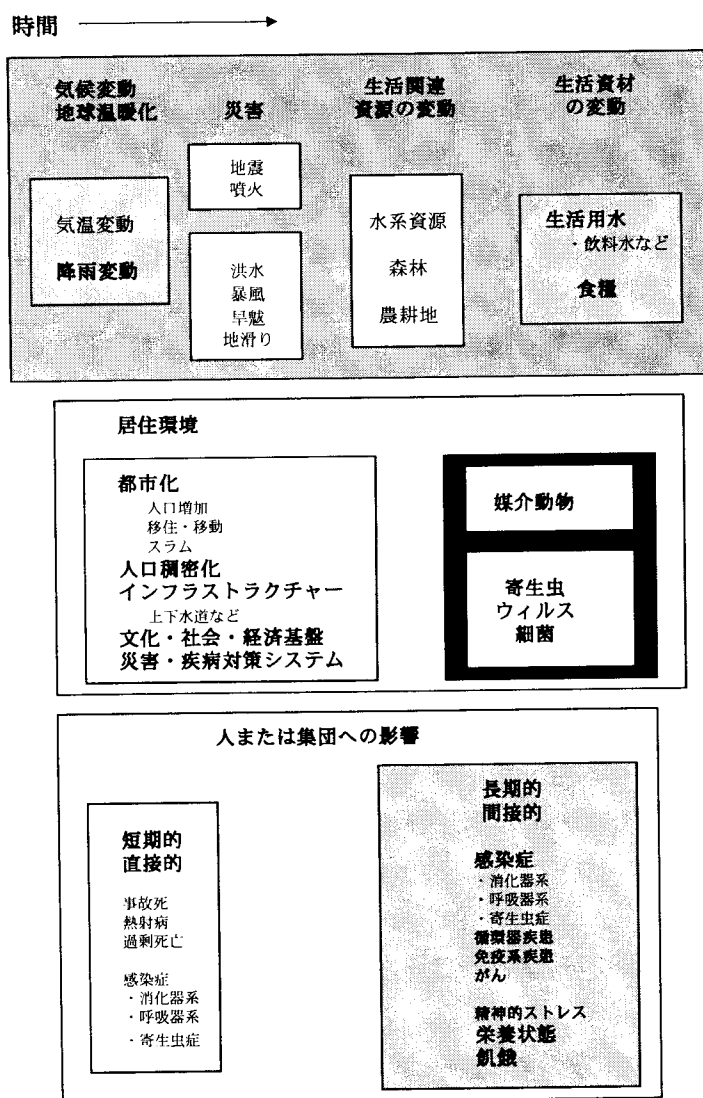
WHO/WMO/UNEP のタスクグループ¹⁾がまとめた報告書でも繰り返し指摘しているように、気候変動による健康影響の複雑性(複雑系、あるいは複雑な回路)については、従来の研究枠組みの限界を認識し新しい研究枠組みを必要とする。旧来の疫学的手法からの脱皮が必要であるにしても、生態学的枠組みによる評価システムがすでに完

成したものとしてあるわけでもない。生態学的な考え方の重要性と今後の分析に対する大きな期待と考えるべきであろう。多くの工夫と作業仮説モデルによる試行錯誤的な分析が必要となることは確実であり、またこの種の分析に必要な、あるいは分析可能な情報の整備が今後必要である。

人類生態学モデルと災害の脆弱化進行モデルとの連結

気候変動によって生じるかもしれない、より複雑な系を介しての健康影響を分析し、リスクの予測評価するには、作業仮説的な人間—環境系モデル(人類生態学モデル)

図1 :気候変動にともなう健康影響の生態学モデル
I: 人口の脆弱化進行モデル



を設定することが作業を進めるための有効な指針となるだろう。図1に示した枠組みは、

その試みの一つである。ここでは従来まで一般的に考えられてきた健康・疾病の生態学モデルを拡大し、次の視点を加えた。

- 1) 気候変動が及ぼすであろう影響を長期的に、しかも生活関連資源、生活資材、居住環境の変動との関連で考慮する視点(人類生態学モデル)。
- 2) 不確定要素が多く予測困難であるが、その影響およびリスクに対して行政・住民の関心が高いことなど、気候変動の影響はいわゆる災害と共通するという認識と視点(災害モデル)。

しかし、災害においては、その影響の大部分が直接的・短期的に現出するのに対し、予想される気候変動の影響は長期的かつ間接的である。このことと関連して、いくつかの新しい視点を必要とする。すなわち、気候変動にともなって生ずる生活関連資源、生活資材、居住環境の長期的変動が、個別にまた複合的な累積効果として健康に影響を与えうることである。また、それは、局地的にとどまらずより広範な地域の人口に影響することを想定する。このような過程を経て気候変動に対する人口の脆弱性が進行すると考える作業仮説が図1に示した人口の脆弱化進行モデルの要約である。これまで災害と考えられてきた地震、噴火、暴風雨、土砂崩れ、洪水など、人口に対する影響として表出したものの多くは、疾患にたとえれば急性疾患的な様相を呈し突然やってくる。また、災害による人口への影響についての理解は死亡に限定することが多く、飢饉や重篤な疫病を除いて、主として事故など外傷・傷害による死亡がとりあげられる。このように、災害がある種の固定的なイメージで理解されてきた一方、インフラストラクチャーの脆弱性がその影響を拡大することの重要性、さらにその対策に関する枠組みを広げることに深刻な関心が近年むけられるようになってきている²⁾。他方、人口に対する気候変動の影響は、人口そのもののみならず生活関連資源、生活資材、居住環境が長期的に脆弱性を増し、複合的な累積効果として健康への直接的・間接的影響として徐々に表出することを考えておかなければならない。このようにして表出する影響は、徐々に進行する慢性疾患にたとえることができる。それは、新しいタイプの災害とする考え方が適切かもしれない。このやや乱暴な喩えは、第一に災害に対する従来の考え方を広げる必要性を認識する一助となる。また、災害に対する現行の対策・対処システム、および慢性疾患に対する対策・対処システムを参考としながら、気候変動による健康影響に対する新たな対策・対処システムを構築する一助となるであろう。

グローバルレベルでの安全な水供給の現状と健康指標

とはいえ、このような考え方の有効性を直接また具体的に確かめる方法を現段階では持たない。そこで、脆弱化進行モデルで示した要素の一部をとりあげ、その現状を分析し、必要な情報を整理することが取り敢えずの代替策となる。気候変動は緩やか

な気温変化のみならず降雨の変動をともしなうかもしれない。気候変動による水系資源の揺らぎは安全な水の確保のみならず生活のあらゆる局面に影響を与える。いわゆる発展途上国での死亡の多くは乳幼児死亡であり、消化器系・呼吸器系疾患が主要な死因となっている。これら疾患は広く生態学的条件によって影響を受けることが知られており、生態学的諸条件が気候変動の影響を受けるとすれば、常在感染症(common infectious diseases)のハイ・リスク集団である乳幼児での脆弱性進行の可能性および影響の増幅について検討しておくのは国際的にも大きな意味を持つことになる。水系資源の確保および安全な生活用水・飲料水が人の健康あるいは生存、なかでも乳幼児の生存に大きな影響を与えていることは、グローバルレベルでみた安全な水へのアクセスが可能な人口割合と乳幼児死亡率との関連からも明らかである。

いくつかの国際機関が公表したデータから、安全な水へのアクセスが可能な人口割合とナショナル・レベルでの健康指標、あるいは経済発展との関連を観察することが可能である^{3,4)}。乳幼児死亡率との関連を示した図2は安全な水へのアクセス、あるいはそれが可能な条件がいかに重要であるかを端的に表している。安全な水へのアクセス

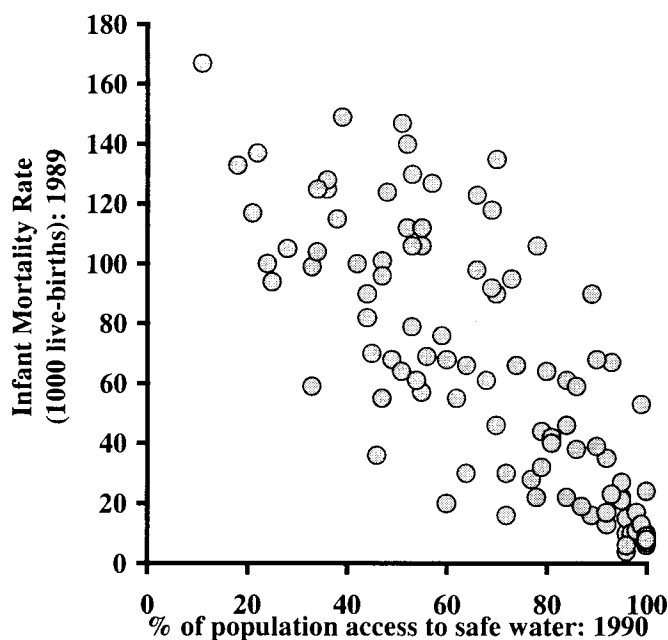


図2 安全な水へのアクセス人口割合と乳児死亡率

人口の割合と一人当たりの国内総生産(Gross Domestic Production)についてみると、アクセス人口割合が100%に近い国のGDPは極めて高いものの、それが80%未満の場合、GDPとの関連は認められない(図3)。この資料のみで結論を引き出すことはできないが、安全な水の確保は、必ずしも経済力のみによって達成することができる問題

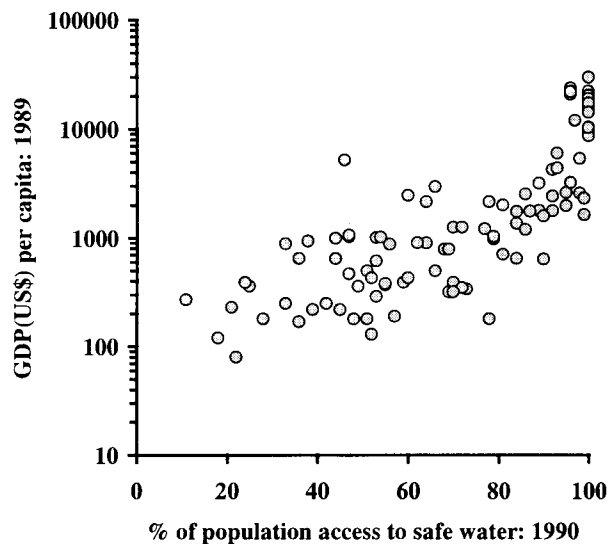


図3 安全な水へのアクセス人口割合と一人あたり国内総生産

ではないこと示している。

水系資源利用形態の地域的多様性

水系資源へのアクセスが地域によって異なること、また都市などに見られる安全な水の供給システムは人工的に構築したシステムとそれを支える経済的基盤が必要であることなど、安全な水を確保するためには国・地域の特性によって多様な対応が必要であることを想像させる。このことは、地球環境の変化による水系資源・安全な水の供給に対する直接的影響は国・地域によって異なり、それによる地域ごとの生態学的特性への波及効果さらに人口の脆弱性の進行過程は一様に表出するものでないことを考えさせる。安全な水の確保をとりあげただけでも、水系資源の揺らぎは生活のあらゆる局面に影響を与えることになる。

発展途上国を中心に世界的に広がっている疾患の中で、安全な水の確保や衛生施設の充実が発病率や死亡率に関連するものとして、Esreyら⁵⁾は回虫症(ascariasis)、下痢症、メジナ虫症(dracunculiasis)、鉤虫症(hookworm infection)、住血吸虫症(schistosomiasis)、およびトラコーマ(trachoma)の6つをあげている(表1)。このうち下痢症は、その影響を受けている者の数が最も多く、また、生活用水や飲料水の確保と最も関連している。水系資源の確保や安全な生活用水の供給が不十分な発展途上国の多くの国では、下痢症が乳幼児の直接の死亡原因となるだけでなく、栄養状態の劣悪化を招くことによってもその死亡率を高めており、5歳以下の子供の下痢症による死亡は年間300から350万人に達するといわれている⁶⁾。

いくつかの発展途上国における乳幼児の下痢症の罹患率と死亡率に関するデータを整理した Bernらの報告⁷⁾が示すとおり、同じ国でも地域によってその値は大きな変

表1 発展途上国における主要疾患の発病率と死亡者数

	1年間の発病率 (x10 ⁶)	1年間の死亡者数
回虫症	900	20000
下痢症	875	4.6 million
メジナ虫症	4	—
鉤虫症	800	—
住血吸虫症	200	—
トラコーマ	500	—

(Esreyら、1991)

動を示している。また、これまでの15から20年の間に、各国で安全な水の確保や衛生施設の充実を中心に下痢症を減らすプログラムが実施され、その効果の程度は地域によって異なることが報告されている⁸⁾。これらのことは、水系資源の確保あるいは安全な水の供給が効果を持つ場合の条件をローカルレベルで吟味することの必要性を改めて示しているものといえる。これまでの疫学的研究では、安全な水の確保のほかに、トイレなどの衛生設備の有無、手洗いなどの衛生習慣、さらに、収入や親の教育程度といった社会・経済的要因まで様々な要因が下痢症の発症に関わることが示されている。また、乳児の場合には、特に母乳の摂取の有無が大きく関わっている⁹⁻¹¹⁾。それに加え、雨季・乾季による発症率の季節変動も報告されており、降水量の違いに伴う水源の汚染程度の違い、食物等からの伝播による寄与の違いのほか、栄養状態の違いが関連することが示唆されている^{12,13)}。

これら既存の情報を収集し、ローカルレベルでその生態学的諸条件と下痢症との関連を明らかにしていくことは、水系資源を介しての気候変動に伴う長期的・間接的な健康影響のリスクを人口脆弱化進行モデルの枠組みで評価する第一歩となる。

安全な水の継続的利用に関わる要因

安全な水の供給に関しては、井戸等を設置してもその数が十分でなかったり、あるいは距離が遠いなどの問題によって、有効に利用されない状況が多くみられる。例えば、水量が多い雨季には、より利用しやすい伝統的な水源の利用頻度が高まることが報告されている¹³⁾。また、適切な管理が行われない場合には、高額のコストをかけて設置した安全な水の供給源が有効に利用されないケースも多く報告されている¹⁴⁾。

安全な水を継続的に供給するためには、単に、技術的あるいは経済的な要因だけでなく、それぞれの集団が何を基準にリスクを判断し行動するかといった文化的な基盤をも考慮する必要がある。言い換えれば、個々の集団ごとの特性を把握し、それに応じた水系資源利用システムを支援・構築することが、環境変化に伴うシステム全体の脆弱化を防ぐ上で必要となる。

今後の課題

地球温暖化・環境変化による健康影響の因果関係は、これまで想定されきた以上に複雑であることが認識されつつある。アジア全体および小地域レベルのデータに基づいて、いくつかの作業仮説モデル（例えば、すでに提示した人口の脆弱化進行モデル）を用いた実証的検討が必要である。

温暖化による水環境や水資源の変化により影響される間接的健康影響に関して、水系感染症や洪水・早魃等による健康被害の予測の問題、国際的予防対策の検討を視野に入れながら作業を進める必要がある。具体的な作業として以下の項目をあげることができる。

- 1: 国内・国際共同研究が可能な、データ収集方式の検討（医療・保健機関を対象とするものと個人を対象とする調査表の検討）。温暖化による水系感染症への影響と水環境への影響を把握するため、気候・気象条件と疾患発生に関する基礎データの収集、および水環境の簡易評価検査法の基礎的検討
- 2: 過去の水環境の変化と水系感染症や洪水による健康影響に関して、現地研究グループが参加する国際共同疫学・生態学調査の実施。
- 3: 地域別調査と並行し、時系列統計についても可能な限り分析し、生活資源・環境条件の違いを考慮したサーベイランスシステムのモデルの検討。
- 4: リモート・センシングデータによる時系列的環境情報と地域保健・医療機関が入手している感染症サーベイランス情報をあわせて検討し、温度・水環境の変化に対する最も脆弱な地域・人口特性を同定し、総合的リスク低減化策の基礎資料を提示すること。

引用文献

- 1) McMichael, A. J., Haines, A., Slooff, R., and Kovats, S. (eds) (1996) *Climate Change and Human Health*. WHO, Geneva.
- 2) Blakie, P., Cannon, T., Davis, I., and Wisner, B. (1994) *At Risk: Natural Hazards, People's Vulnerability, and Disasters*. Routledge, London.
- 3) The World Bank (1991) *World Development Report 1991: The Challenge of Development*. Oxford University Press.
- 4) The World Bank (1994) *World Development Report 1994: Infrastructure for Development*. Oxford University Press.
- 5) Esrey, S. A., Potash, J. B., Roberts, L., and Shiff, C. (1991) Effects of improved water supply and sanitation on ascariasis, diarrhoea, dracunculiasis, hookworm infection, shistosomiasis, and trachoma. *Bulletin of the World Health Organization*, 69, 609-621.
- 6) Gadgil, A. (1998) Drinking water in developing countries. *Annual Review of Energy and Environment*, 23, 253-286.
- 7) Bern, C., Martines, J., de Zoysa, I., and Glass, R. I. (1992) The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bulletin of the World Health Organization*, 70, 705-714.
- 8) Esrey, S. A. (1996) Water, waste, and well-being: a multicountry study. *American Journal of Epidemiology*, 143, 608-623.
- 9) Stanton, B. F. and Clemens, J. D. (1987) Socioeconomic variables and rates of diarrhoeal disease in urban Bangladesh. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, 81, 278-282.
- 10) Blake, P. A., Ramos, S., MacDonald, K. L., Rassi, V., Gomes, T. A., Ivey, C., Bean, N. H., and Trabulsi, L. R. (1993) Pathogen-specific risk factors and protective factors for acute diarrheal disease in urban Brazilian infants. *Journal of Infectious Diseases*, 167,

627-632.

11) Molbak, K., Jensen, H., Ingholt, L., and Aaby, P. (1997) Risk factors for diarrheal disease incidence in early childhood: a community cohort study from Guinea-Bissau. *American Journal of Epidemiology*, 146, 273-282.

12) Hodges, M. (1993) Diarrhoeal disease in early childhood: experiences from Sierra Leone. *Parasitology*, 107 Supple, S37-S51.

13) Shier, R. P., Dollimore, N., Ross, D. A., Binka, F. N., Quigley, M., and Smith, P. G. (1996) Drinking water sources, mortality and diarrhoea morbidity among young children in northern Ghana. *Tropical Medicine & International Health*, 1, 334-341.

14) Roundy, R. W. (1985) Clean water provision in rural areas of less developed countries. *Social Science & Medicine*, 20, 293-300.

研究成果の発表状況

柏崎 浩、地球環境 Vol.2-2:221-224 (1998)、地球環境変化の健康への影響 —人類生態学より—

Kashiwazaki, H. and Hongo, T., The 10th Global Warming International Conference, Long-term and indirect impact of global climate changes on resources and vulnerable population: Need of a human ecology model. May 6-8, 1999, Fujiyoshida, Japan