

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) 熱波・熱ストレスによる健康影響と適応に関する研究

① 個人影響（個人の生理学的影響）に関する研究

研究代表者名

国立環境研究所

安藤 満

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

安藤 満

環境健康部保健指標研究室

山元 昭二

福岡女子大学

若松 國光

日本農村医学研究所

松島 松翠、浅沼 信治

松本歯科大学

川原 一祐

（委託先） 山梨医科大学

入来 正躬

平成2-4年度合計予算額 25,361千円

【要旨】 夏期の暑熱の著しい大陸内陸部やヒートアイランド現象の大都市部では、温暖化により暑熱の増大が予想されるため、暑熱負荷がもたらす健康リスクについて研究した。夏期の暑熱負荷の典型的事例として、熱波の健康リスクについての疫学調査を中国中南部において実施した。その結果、平均気温が数日連続して32℃を超えた最初の猛暑の時期に熱射病患者が多発する一方、再度の猛暑の時期における熱射病患者の発生は最初ほど著しくなかった。熱射病患者の死亡動向と気温との関係も類似した傾向を示すが、患者発生動向ほどには明確ではない。

中国において熱波による健康障害が観察された時期の気温に、IPCCの2030年の上位昇温予測値（BaU）を加味した気温下でモデル実験を行い、暑熱による動物の細胞、組織への影響の発現機構を解明した。その結果、熱射病の発生にまで至らない低い核心温によっても、肝静脈周囲の細胞に特異的な腫大と膨化変性が起こり、細胞のラジカル障害と障害に対する生化学的適応が発現することが明らかになった。また中枢神経系の機能にも影響し、暑熱下では総睡眠に占める逆説睡眠の割合が、若齢動物に比べ高齢動物では有意に増加し、暑熱が睡眠の質を変えることが明らかになった。この研究の結果、暑熱負荷の増大は人に対して広範な健康リスクをもたらす可能性があることが判明した。

【キーワード】 健康リスク、熱ストレス、熱波、ラジカル障害、中枢機能

1. 【序】

地球温暖化に伴う健康リスクの評価の際、大陸内陸部やヒートアイランド現象の著しい大都市

における夏期の暑熱による健康影響の解明が重要である。その際、生理的適応や社会的適応等を考慮するとともに、高齢化社会の進行に伴い今後増大する適応能力の低下した高齢者の健康影響の検討を必要としている¹⁻³⁾。夏期の著しい暑熱による健康障害は、高齢者に集中するとされており、地球温暖化による健康リスクの詳細な研究は特に重要である⁴⁾。社会基盤の整備が充分でない開発途上国においては、夏期の暑熱の影響が直接人体の負荷に結びつき易く、暑熱増大により深刻な健康影響が発生すると予想される⁵⁾。

現在既に猛暑が頻発する地域においては、地球温暖化に伴う暑熱の増大による健康リスクの予測のため、詳細な疫学調査が必要とされている。同時に暑熱による健康影響の把握のため、人に対する細胞、組織レベルの障害について、モデル実験による障害発現機構の解明が必須である。このため疫学調査と地球環境シミュレーターを用いた暑熱負荷実験を実施した。

2. [研究目的] 地球温暖化による暑熱増大に伴う健康リスクの解明のため、中国大陸内部の熱波発生地域において日中共同で健康影響調査を実施する。同時に熱波時の状況を基準として、IPCCの夏期の気温上昇予測を加味したモデル実験を行い、暑熱による動物の高体温症の発現と、細胞、組織の障害発生機構を解明する。疫学調査結果と実験的研究を総合的に評価し、地球温暖化に伴う暑熱負荷の増大による健康リスクについて検討する。

3. [研究方法] 著しい気象現象である熱波の襲来が報告されている中国において国際共同調査を実施し、暑熱と熱射病患者発生数や患者死亡数との関連について解析した。地球環境シミュレーターを用い人工環境制御下のモデル実験によって高体温症を再現し、熱ストレスによる健康障害の発生機構を解明した。環境温度と核心温維持機構の関連、高体温症による中枢神経系機能や肝細胞等に対する生理・生化学的影響を、神経生理学的手法、組織化学的手法、生化学的手法を用いて解明した。

4. [結果]

①熱波時の熱射病患者発生に関する国際共同調査

中国南京市を対象に、熱波時の平均気温・最高気温と熱射病患者発生数、熱射病患者の死亡数との関連性について、日中共同で解析した。図1に示すように、平均気温が数日連続して32℃を超えた最初の猛暑の時期に、熱射病患者が多発していた。平均気温が数日連続して32℃を超えた再度の猛暑の時期の熱射病患者の発生は、最初ほど著しくない。この現象は、生理生化学的適応機構の発現との関連で注目される。熱射病患者の死亡動向と気温との関係も類似した傾向を示したが、患者発生動向ほどには明確ではなかった。中国ではこのような著しい熱波の際は、屋外での労働の制限、労働時間の短縮や休暇等により熱中症の拡大予防に努めている。さらに昏睡等の中枢神経障害や肝障害を伴う熱射病の発生に備え、救急医療体制を整備している。

②地球環境シミュレーターによる健康障害発生に関するモデル実験

中国において熱波による健康障害が観察された時期の気温に、IPCCの2030年の上位昇温予測値(BaU)を加味し、平均気温25℃、30℃、35℃、湿度40±10%の人工環境下で高体温症のモデル実験を行った。実験には数種の実験動物を用い、暑熱による細胞、組織、臓器の病理組織化学的検索と生理生化学的検討を行った。さらに中枢神経系に対する暑熱の影響

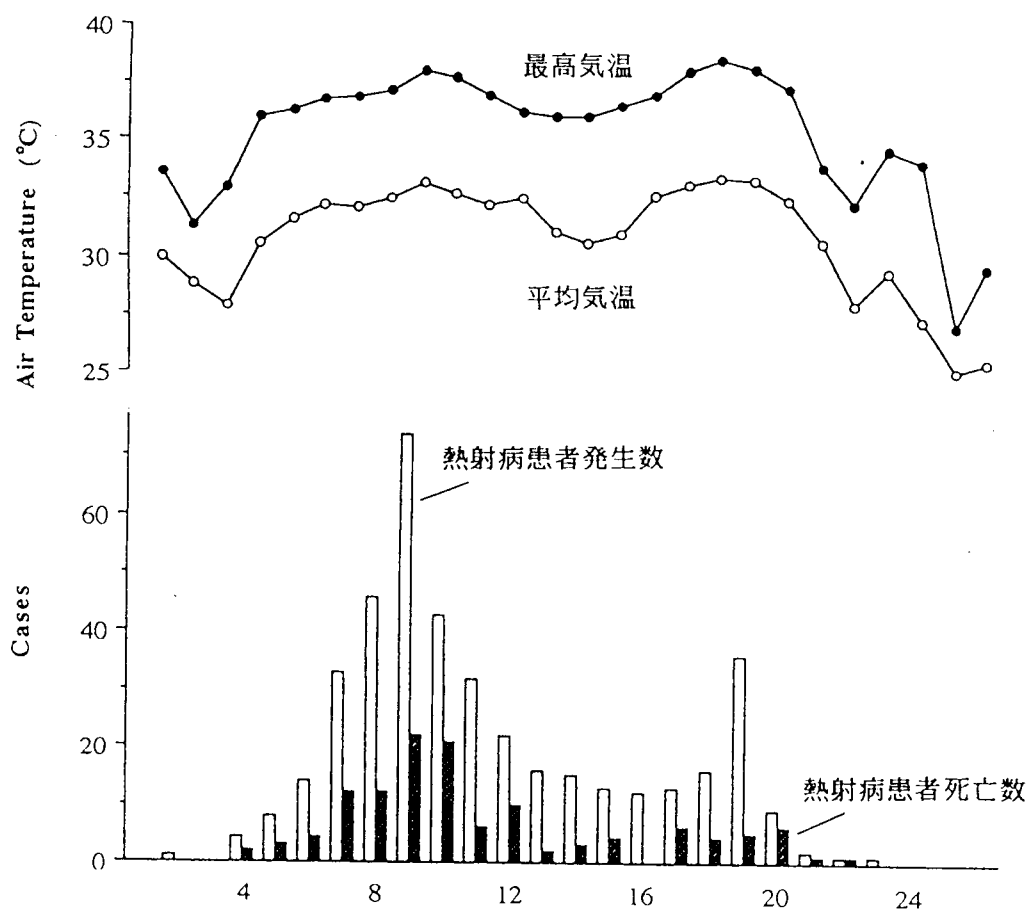


図1 中国南京市における熱波の際の熱射病患者の発生数推移(1988年7月)

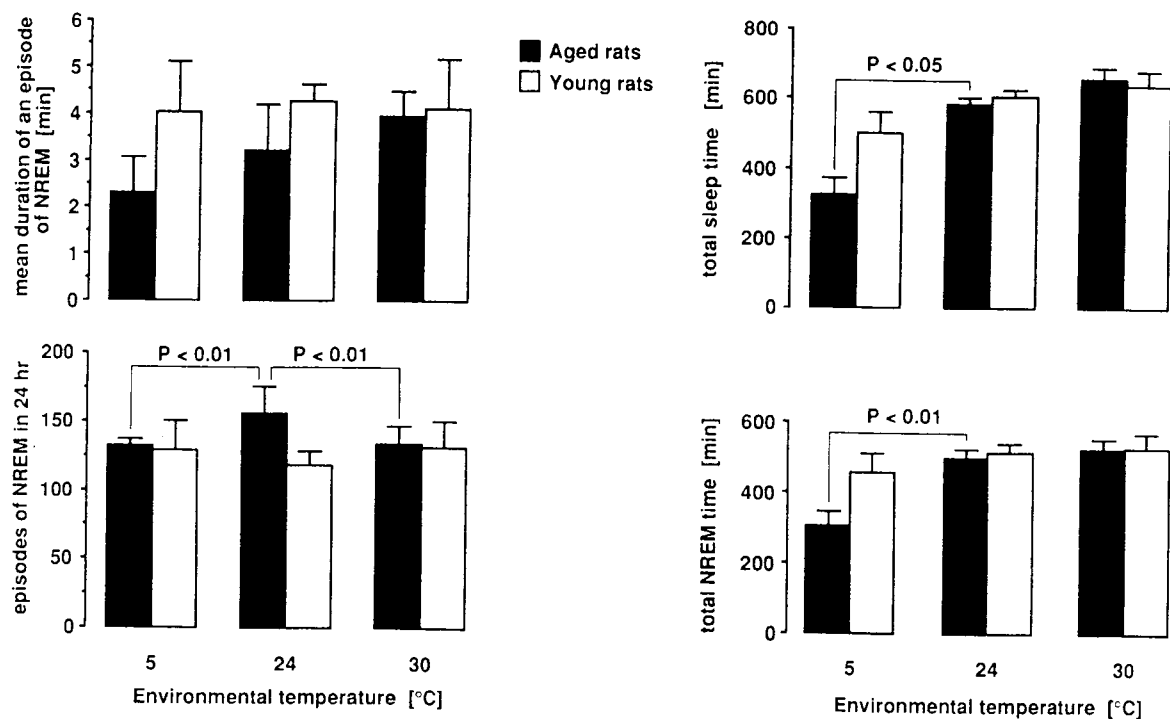


図2 環境温度の変化が睡眠に及ぼす影響

について神経生理学的検討を加え、人に対する広範な健康障害の発生機構を解析した。

暑熱下では動物の核心温が上昇し、高体温症の症状を示す。睡眠中は中枢神経系の体温維持機能が低下するため、気温の睡眠への影響を脳波解析により検討した。図2に示すように、暑熱下では非レム睡眠（徐波睡眠）相（episode）の24時間中の回数は老齢動物で有意に減少し、睡眠の質が変化する事が判明した。

高体温症に伴う生体の障害作用は、生化学的修復機構と生理的適応が働くため、暑熱による健康障害の発生機構の解明が必須となる。図3に示すように暑熱による高体温症に伴う動物全例に肝静脈と小葉下静脈の周囲の細胞における膨化や萎縮が観察された。電顕的には脂肪顆粒の増生とマイクロ小体の変形分布が目立ち、ミトコンドリアの変形、小胞体の増生が伴われた。一方、肝の小葉構造や門脈系には特異的所見は観察されなかった。このような組織化学的变化は暑熱負荷の継続に伴い増大した。肝以外の臓器としては、腎、心、肺、内分泌系およびリンパ系に所見が観察された。

図4に示すように、暑熱下では動物の核心温が上昇し、高体温の症状を示すが、高体温症に伴い多彩な生体の障害が起こる一方、生化学的修復機構と生理的適応が働く。病理組織学的研究により明らかにされたように、暑熱負荷による高体温症に伴い肝静脈と小葉下静脈の周辺にある肝細胞における膨化や萎縮が現れる。

暑熱負荷による肝細胞の生化学的变化としては、図5に示すように、核心温の上昇の初期にラジカル障害が引き起こされ、暑熱負荷の続く間過酸化脂質の生成が増大する。過酸化脂質生成の増大は、生体高分子の変性をもたらし、細胞の代謝機能の低下に結びつくため、広範な生体障害作用へと進展する恐れが強い。

その一方図6に示すように、ラジカルに対する防御系酵素として重要なグルタチオンペルオキシダーゼ活性が誘導される。このようにラジカル障害に対する適応として、熱ショック蛋白の誘導やラジカル障害に対する生化学的防御機構が発現することが明らかになった。

5. [考察] 温暖化による人の健康影響を考慮する際は、著しい気象現象の加速、特に大陸性気候帯やヒートアイランド現象の都市部で観察される夏期の猛暑による影響が重要である^{6,7)}。暑熱による健康影響解明のため、熱波時の健康障害に関する日中共同調査と、暑熱負荷下の実験動物における高体温症の影響に関する実験を行った。著しい猛暑が頻発する中国南京市における熱波時の実態調査により、高体温症発生には閾値が存在し、数日連続して平均32℃を超えた最初の猛暑の時期に、熱射病患者が多発していた。また再度の猛暑の時期における熱射病患者の発生は、最初ほど著しくなかった。このような暑熱の顕著な影響の違いは、生理生化学的適応の発現と社会的適応の違いによると考えられる。熱射病患者の死亡動向は患者発生と類似してはいるが、患者発生動向ほどには明確な気温依存性はない⁸⁾。

熱波による健康障害が観察された時期の気温を基準に、IPCCの昇温予測値（BaU）を加味し、高体温症発症のモデル実験を実施し、健康障害の発生機構を解析した。暑熱下では動物の核心温が上昇し、高体温の症状を示した。睡眠中は中枢神経系の体温維持機能が低下するが、暑熱下では非レム睡眠（徐波睡眠）相（episode）の24時間中の回数は、老齢動物で有意に減少し、暑熱が睡眠の質を変えることが明らかになった。老齢動物で観察された変化は、老化による調節中枢機能の低下により引き起こされたものと考えられる⁹⁾。

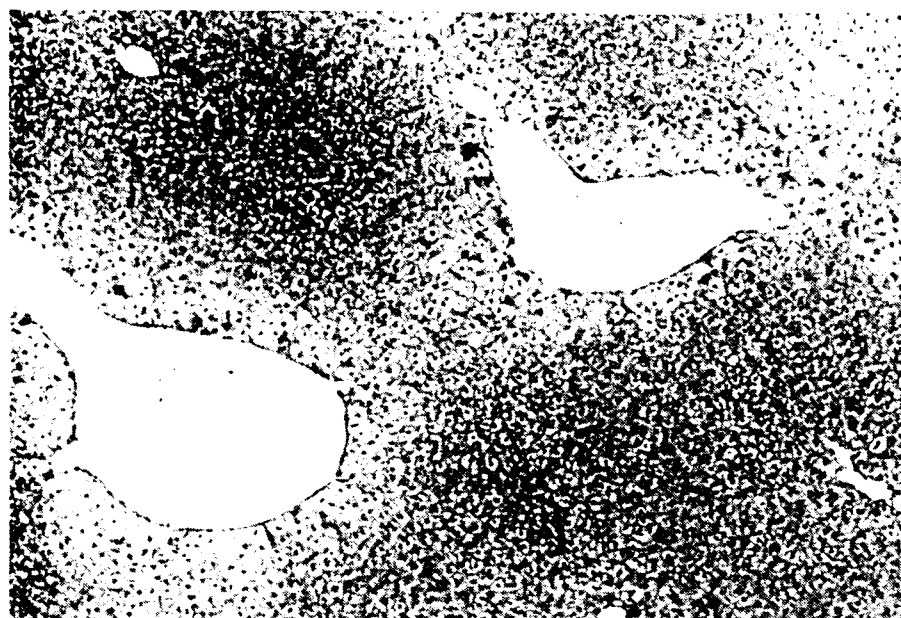


図3 35℃の熱ストレス下における一週間目のラット肝の病理組織学的変化。
肝静脈、小葉下静脈周囲の肝細胞には膨化と空胞変性が著しい。(100倍)

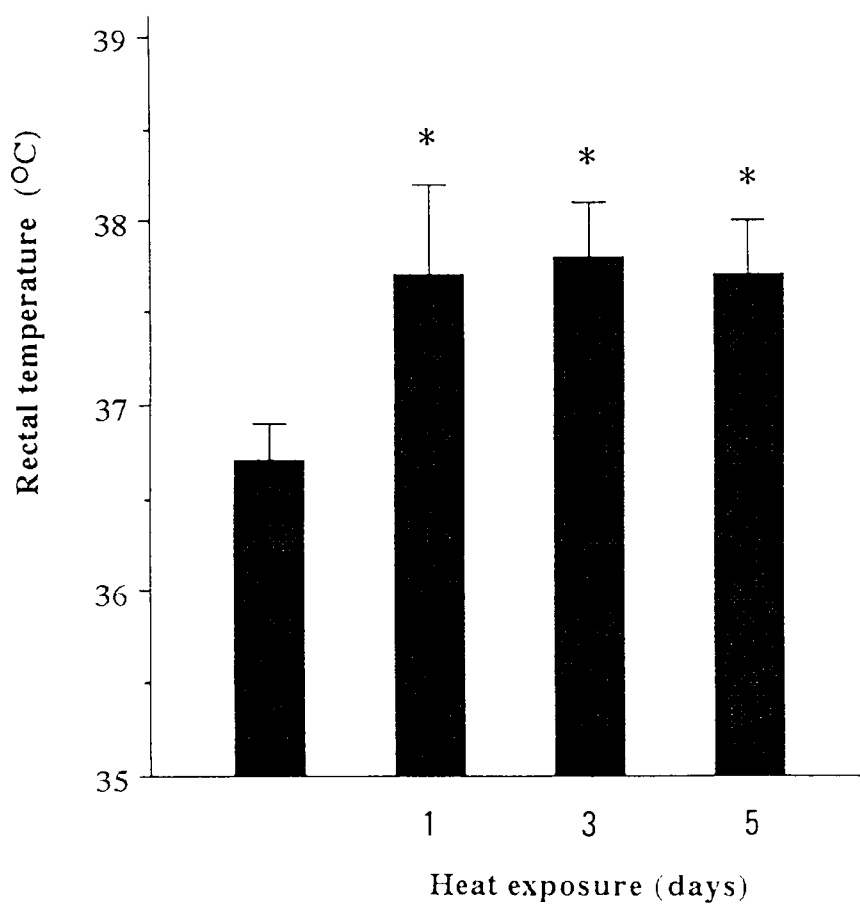


図4 35℃の熱ストレス下におけるラット直腸温の変化

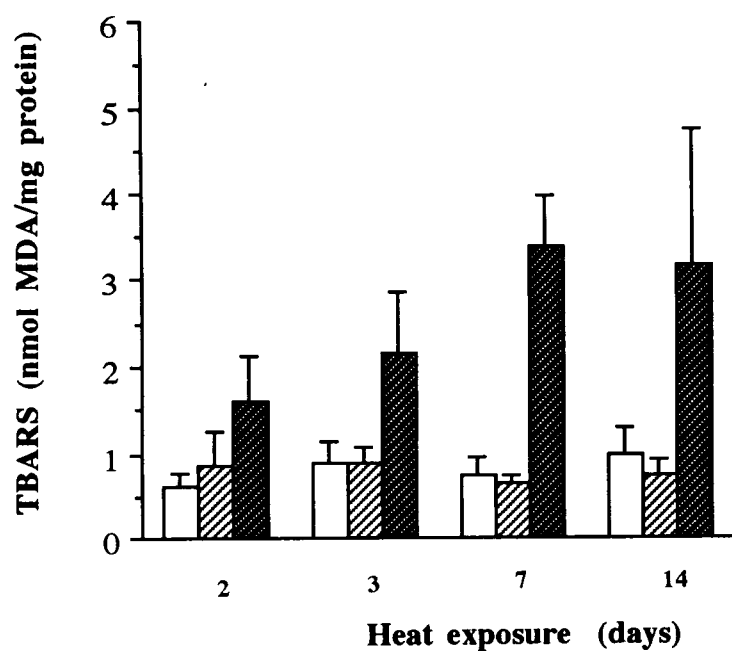


図5 熱ストレス負荷による肝細胞の過酸化脂質生成

(: 25℃ / : 30℃ ■ : 35℃)

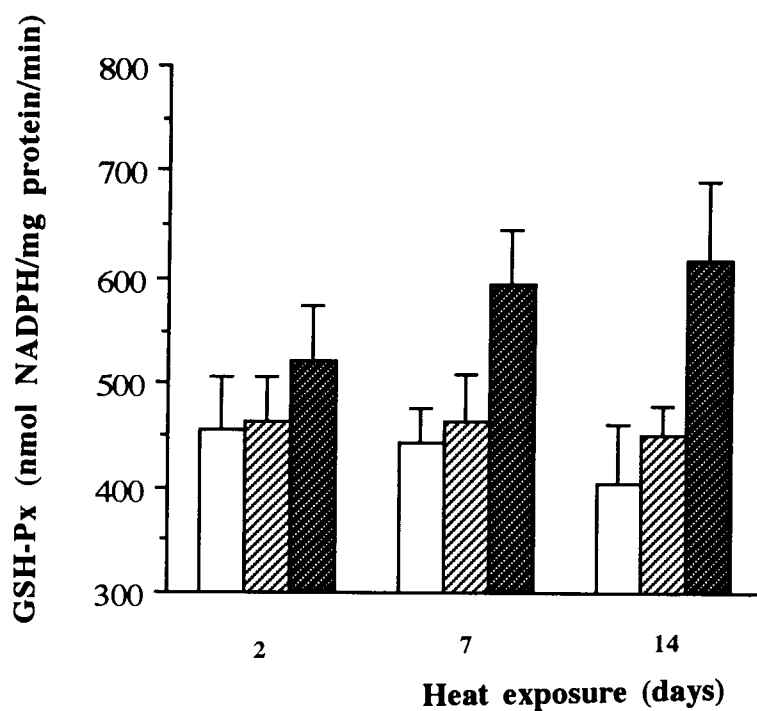


図6 熱ストレス負荷による肝細胞のグルタチオンペルオキシダーゼ活性の変化

高体温症の動物においては、肝静脈と小葉下静脈の周辺にある肝細胞における膨化や萎縮といった病理組織学的変化と並行して、細胞の脂質過酸化によるラジカル障害が引き起こされ、細胞の代謝機能の低下等、広範な生体障害作用へと進展する¹⁰⁾。その一方図7に示すように、ラジカル障害に対する生化学的防御機構が発現するため、高体温症による生体障害と生体防御機構の関連を明らかにする必要がある⁸⁾。

以上の結果より、暑熱による高体温症が広範な生体影響を及ぼすことが明らかになったため、今後人の健康維持に深く係わる免疫系や生体防御系機能に対する暑熱の影響について詳細な評価を行う必要があることが判明した。

6. [まとめ] 暑熱による健康影響解明のため、中国における疫学的調査研究と、暑熱下の動物における高体温症の影響に関する実験的研究を行った。著しい猛暑が頻発する中国南京市における熱波時の実態調査により、高体温症発生には閾値が存在し、数日連続して平均32℃を超えた最初の猛暑の時期に、熱射病患者が多発していることが判明した。また再度の猛暑の時期における熱射病患者の発生は、最初ほど著しくなかった。このような暑熱の顕著な影響の違いは、生理生化学的適応と社会的適応の発現の違いによると考えられる。熱射病患者の死亡動向は、患者発生と類似してはいるが、患者発生動向ほどには明確な気温依存性はない。

熱波による健康障害が観察された時期の気温を基準に、IPCCの上位昇温予測値(BaU)を加味し、高体温症発症のモデル実験を実施し、健康障害の発生機構を解析した。暑熱下では動物は高体温症の症状を示す。睡眠中は中枢神経系の体温維持機能が低下するが、老化による調節中枢機能の低下により、暑熱が睡眠の質を変え、非レム睡眠(徐波睡眠)相(episode)の回数が、老齢動物では有意に減少した。

高体温症の動物においては肝静脈周囲の細胞に特異的な腫大と膨化変性が起こり、細胞のラジカル障害と脂質過酸化障害、細胞の膜構造の変性や代謝機能の低下等、広範な生体障害作用へと進展する一方、ラジカル障害に対する生化学的防御機構が発現する。このため高体温症による広範な生体障害の機構としての免疫系や生体防御系機能への影響を明らかにする必要があることが判明した。

7. [本研究により得られた成果] 地球温暖化に伴う夏期の暑熱の増大による直接的健康影響に関して、中国における疫学的調査研究と、暑熱下の動物における高体温症の影響に関する実験的研究を結び付け、総合評価することが可能となった。中国南京市における日中共同調査により、熱波時の高体温症と熱射病患者の多発の閾値温度が、連続した32℃以上の高温にあることが判明し、予防医学上の対応策への示唆が与えられた。さらに熱射病患者の発生は最初の猛暑において著しく、再度の猛暑の時期には、最初ほど著しい発生は観察されない。このことは高体温症による熱射病発生の機構と生体防御機能による適応の関係を明らかにする必要があることを示している。熱射病患者の死亡動向は、患者発生と類似してはいるが、患者発生動向ほどには明確な気温依存性はないことも明確になった。

健康障害が観察された暑熱にIPCCの上位昇温予測値(BaU)を加味し、高体温症発症のモデル実験を実施し、健康障害の発生機構を解析した結果、老化による調節中枢機能の低下が暑熱による睡眠の質の変化をもたらした。高体温症の健康影響を予測する上で、肝静脈周囲の細胞

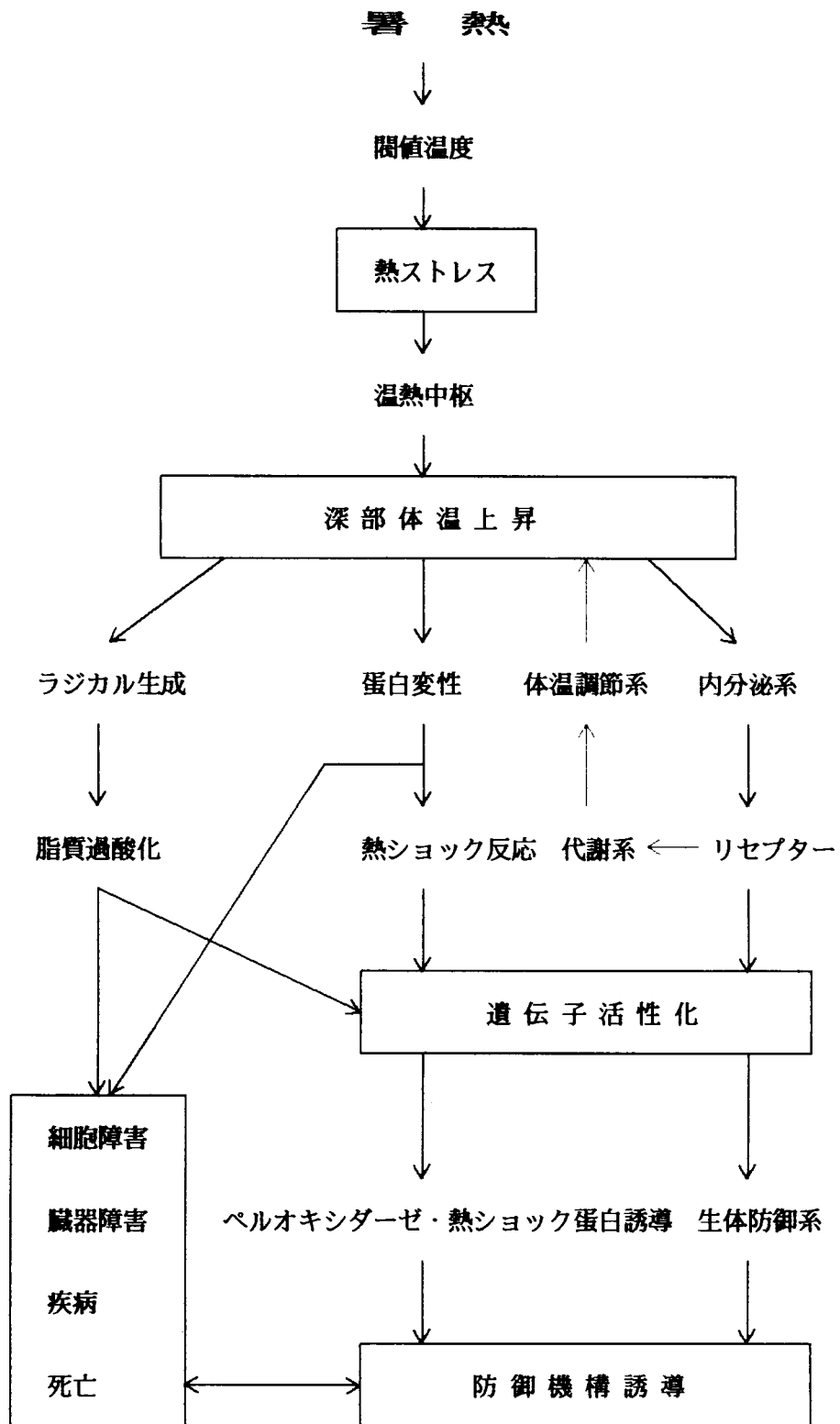


図7 熱ストレスによる生体障害機構と防御機構の発現

における高体温症特異的な腫大と膨化変性は、細胞のラジカル障害と脂質過酸化障害に結びつき、細胞の膜構造の変性や代謝機能の低下等、広範な生体障害作用へと進展することが予想され、ラジカル障害に対する生化学的防御機構の発現とともにその重要性が明らかになった。

実験結果は疫学調査の閾値温度とよく対応し、高体温症による広範な生体障害の機構と生体防御機能の関連性の解明が、今後重要な課題であることが判明した。疫学調査と実験的研究により、高体温症による広範な健康障害の発生機構を解明していく上で、生体の生理生化学的防御機能の解析が、予防医学上の対応策を決定していく上で、不可欠であることが判明した。

8. 参考文献

- 1) WMO/UNEP/IPCC 1990: The IPCC Impacts Assessment.
- 2) U.S.EPA 1990: The Potential Effects of Global Climate Change on the U.S.
- 3) WHO Task Group 1990: Potential Health Effects of Climatic Change.
- 4) Hales, J.R.S., and Richards, D. A. B. 1987: Heat Stress. Excerpta Medica
- 5) Khogali, M. and Hales, J.R.S. 1983: Heat Stroke. Academic Press
- 6) 安藤満、鈴木継美（編著） 1992: 地球の気候変化と健康リスク 合同出版
- 7) 中山昭雄（編） 1981: 温熱生理学 理工学社
- 8) 安藤満 1993: 地球温暖化に伴う健康リスク 環境科学会誌 6, 413-419
- 9) 安藤満（編） 1993: 地球環境研究総合推進費シンポジウム報告書 F56-'93/NIES
- 10) Ando, M. 1991: Risk evaluation of global warming on health. WMO No. 435 pp. 49-54

〔国際共同研究等の状況〕 熱波による熱射病の発生の疫学調査を中国予防医学科学院環境衛生衛生工程研究所梁超可助教授、南京鉄道医学院張季平教授の協力により実施した。今後熱波発生地域における新規熱射病患者の日中共同の受療率調査が必要と考えられる。

〔研究発表の状況〕

〔講演発表〕

入来正躬：生気象学の展望—環境生理学の立場から 第29回日本生気象学会総会シンポジウム 1990年11月

M. Ando: Risk Evaluation of Global Warming on Health. International Conference on Climatic Impacts on the Environment and Society, Jan., 1991

山元昭二、安藤満：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 第26回実験動物技術協会総会 1992年7月

安藤満、山元昭二、浅沼信治、臼田誠、松島松翠、川原一祐：地球温暖化による健康障害 第41回日本農村医学会総会 1992年10月

安藤満、山元昭二：温熱ストレスによる健康影響 第63回日本衛生学会総会 1993年5月

M. Ando, K. Katagiri, J. Zhang, and Z. Mao: Effect of Hyperthermia on Lipid Peroxidation and Mitochondrial Electron Transport in Liver. 6th International Conference on Superoxide and Superoxide Dismutase. Oct., 1993

〔印刷発表〕

- 安藤満：地球温暖化に伴う健康リスク 日本農村医学会誌 39巻 907-913, 1990
- M. Ando: Summary of likely impacts of climate change on human health. In: Climate Change-The IPCC Impacts Assessment. WMO/UNEP/IPCC, 1990
- 浅木恭、市川みね子、入来正躬：老齡ラット体温恒常性の昼夜比較 日本生気象学会雑誌 28巻 137-143, 1991
- M. Ando: Risk evaluation of global warming on health. WMO No. 435 pp. 49-54, 1991
- 安藤満：地球環境変化の進行と健康リスクの予測 日本公衆衛生雑誌 38巻 469-471, 1991
- 安藤満：地球環境問題と健康 医学のあゆみ 157巻 647, 1991
- 安藤満：気候変化による健康への影響 エネルギーと環境 1148-1150, 1991
- M. Nagai and M. Iriki: Enhanced concentration of the guinea pig taenia caeci at low temperature. The Autonomic Nervous System 29, 365-369, 1992
- M. Nagai, H. Inada, K.I. Kawabata, R. Ohura, and M. Iriki: Hypothermia enhances contractile responses of the guinea pig tenia caeci to acetylcholine, 5-hydrotryptamine, caffeine and calcium. The Italian Journa of Gastroenterology 24, 13-18, 1992
- 安藤満、鈴木継美（編著）：地球の気候変化と健康リスク 合同出版 1992
- 安藤満（著）：地球環境変化と疾病および免疫（アレルギー、pp. 108-117） 金芳堂 1992
- 山元昭二、安藤満、浅沼信治：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, 39-44, 1992
- 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
- 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
- 安藤満（編）：地球環境研究総合推進費シンポジウム報告書 F56-'93/NIES,1993
- 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巻 （印刷中）, 1994
- M. Ando, K. Katagiri, S. Yamamoto, S. Asanuma, M. Usuda, I. Kawahara, and K. Wakamatsu : Effect of hyperthermia on glutathione peroxidase and lipid peroxidative damage in liver. Journal Thermal Biology 19(in press), 1994