

# 衛研ニュース

## No. 175



第41回山形県公衆衛生学会が平成27年3月5日に県立保健医療大学にて開催されました。

上の写真は、日本薬科大学薬品創製化学分野 船山信次教授による特別講演「毒と人間のかかわり」の様子です。船山先生からは、毒と薬は表裏一体であり、古代から現代にいたるまで人類が毒をどのように発見・利用してきたかなど、わかりやすい内容で講演していただきました。

一般講演52題も活発な議論が行われ、当所からも3題発表しました。これらの講演が今後の公衆衛生の発展に生かされることを期待します。



学会会場入り口にて  
(左：船山教授、右：水田学会長)

### も く じ

- ※ 調査研究により確認された山形県内のヒトコロナウイルス流行・・・・・・・・ 的場 洋平 (2)
- ※ 食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価・・・・・・・・ 齊藤 寿子 (3)
- ※ 薬になる植物 (105) ツルドクダミについて・・・・・・・・ 笠原 義正 (4)

**編集発行 山形県衛生研究所**

平成27年3月10日発行  
〒990-0031 山形市十日町一丁目6番6号  
Tel. (023) 627-1108 生活企画部  
Fax. (023) 641-7486  
URL; <http://www.eiken.yamagata.yamagata.jp>

## 調査研究により確認された山形県内のヒトコロナウイルス流行

風邪と言っても、その原因となる病原体は200種類以上あると考えられています。私達は通常検査で、インフルエンザをはじめとする様々なウイルスを、複数種の細胞で増やし検出しています(専門用語では“ウイルス分離”といいます)。検出したウイルスの情報は蓄積され、感染症発生動向の把握へとつながり、例えばインフルエンザのワクチン製造株を決定するなど感染症対策の基礎となる大切な情報となります。

しかし、ウイルス分離のみでは多種多様なウイルス全てに対応することはできません。そこで、搬入された検体からより多くの情報を引き出そうと、私達は調査研究により、呼吸器ウイルス感染症を中心に、感染症監視体制の改善を試みてきました。この10年間で新たにヒューマンメタニューモウイルス、パラインフルエンザウイルス、パレコウイルス、サフォードウイルス等について疫学情報を蓄積・発信してきました。これらはウイルス分離が難しく、遺伝子検査を併用し、検出系を確立してきました。今回取り上げたヒトコロナウイルスも分離ができなかったため、疫学情報は皆無でした。

ヒトコロナウイルスは現在4種類が知られています(SARSやMERSを除く)。1960年代に229EとOC43が、普通感冒を引き起こすウイルスとして報告されました。その後、HKU1が2004年、NL63が2005年にヒトの気道病変から分離・報告されました(以後、本文ではこの4種をコロナウイルスと呼ぶことにします)。229EとOC43は臨床症状が検証されており、2~4日の潜伏期間の後、咽頭痛、鼻汁・鼻閉等の上気道炎症状や全身倦怠感、頭痛が起こります。発熱も見られますが、インフルエンザのような高熱になることはなく、微熱にとどまることが多いとされています。小児では、下気道感染症や中耳炎の原因となることもあります。NL63とHKU1もほぼ同様の臨床症状を呈しますが、229EやOC43ほど詳しくは分かっていません。

コロナウイルスは普通感冒の10~35%を占めるとされていますが、山形県内のコロナウイルスの流行状況は前述のように不明でした。全国でも感染症サーベイランスシステムにより報告されたコロナウイルスの検出数は非常に少なく、国内の患者数や流行状況は十分に把握されていない状況です。そこで私達は過去にさかのぼって、山形県内のコロナウイルスの流行状況を調査することとしました。

具体的には凍結保存されている呼吸器症状を呈した患者さん(主に小児)の鼻咽頭ぬぐい液4,232検体(2010~2013年)から、コロナウイルスの遺伝子の検出を試みました。検出された場合、4種類のうちのどのコロナウイルスかについても解析を行いました。その結果、332検体(7.6%)からコロナウイルス遺伝子が検出されました。月別にみると、毎年1~3月を中心に多く検出され、ピーク時には約20~30%の検

出率を示す大きな流行があることが明らかとなりました(図)。

検出されたコロナウイルスの内訳は、NL63が最も多く、次いでHKU1、OC43、229Eでした。毎年のように冬を中心に流行を示すコロナウイルスですが、各コロナウイルス毎に見ると、年や季節により優勢なコロナウイルスが異なることも明らかとなりました(図)。例えば、NL63は2011年1、2月、2012年12月に流行が見られましたが、HKU1は2010年1、2月、2012年2、3月に流行が見られています。なぜこのコロナウイルスの種類によって流行の仕方に違いがあるか現時点では不明です。今後も継続して情報を蓄積することで、流行パターンを把握することが出来れば、コロナウイルス感染症の流行を予測することも可能かもしれません。

今回の調査研究で、コロナウイルス感染症が山形県内でも流行していることが初めて確認されました。全国的にも4種のコロナウイルスに関する複数年にわたる報告はこれまでなく、貴重な情報を発信することが出来ました(研究の成果は英文誌にて公表)。迅速診断キット(インフルエンザウイルスやRSウイルス等)では陰性だった風邪は、もしかしたらコロナウイルスによって引き起こされていたものかもしれません。なお、コロナウイルスは咳やくしゃみとともに気道から排出され、ヒト-ヒト感染するため、予防のためには咳エチケットや手指衛生が重要です。また、アルコール消毒薬が有効です。

今回はコロナウイルスについて紹介しましたが、私たちは県内の病原体の動向を見極めるため、他にも様々な病原体について感染症発生動向調査事業を実施し、流行している感染症およびその病原体の調査研究を実施しています。今後とも県民の皆様のご理解とご協力をどうぞよろしくお願いいたします。(微生物部 的場洋平)

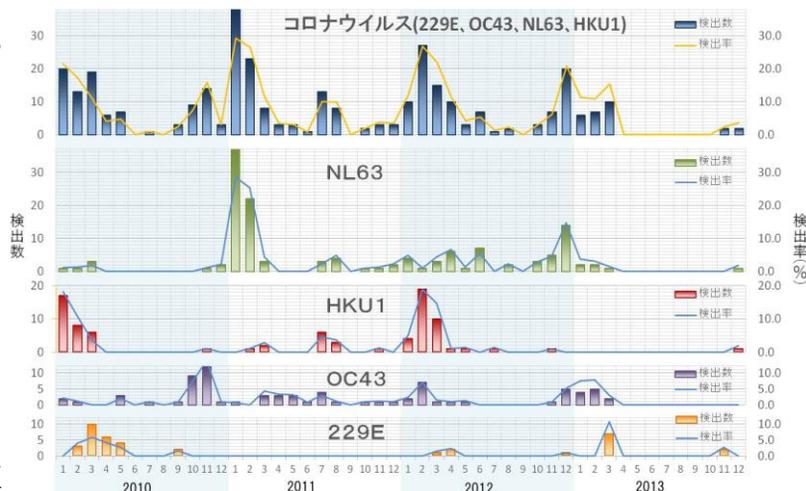


図. 山形県におけるコロナウイルス月別検出状況(2010-2013) (Matoba Y. et al. Detection of the human coronavirus 229E, HKU1, NL63 and OC43 between 2010 and 2013 in Yamagata, Japan. *Jpn J Infect Dis*: DOI:10.7883/yoken.JJID.2014.266より引用・改変)

## 食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価

山形県衛生研究所では、県内に流通する農産物等の安全性を確保するため、県内流通農産物を対象に残留農薬検査を実施しています。また、県内で生産する畜水産食品の動物用医薬品(動物薬)の残留有害物質モニタリング検査を実施し、食の安全・安心を確保する一翼を担っています。

従来当所では、検査結果の信頼性を確保するためGLP (Good Labpratry Practice : 試験検査業務の適正管理運営基準) の考え方に従い試験検査を実施してきました。具体的には、検査手順を詳細に記載したSOP (Standard Operation Procedure : 標準作業書) を整備して検査を実施しています。また、検査技術やその精度を確認するため、毎年内部精度管理を実施し、さらに客観的に判断するため外部の検査機関で実施している外部精度管理にも参加しています。また、検査部門である当所から独立した信頼性確保部門による内部点検を毎年受けて、試験検査の精度管理体制を確立してきました。

厚生労働省より平成19年に「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」が示され、平成22年にその一部改正の通知があり、平成25年12月13日までに各検査機関で導入している試験法についての妥当性評価を実施するよう求められました。

当所では平成25年より上記ガイドラインに従い試験法の妥当性評価を実施しましたので、その概要について説明します。

### ●食品中に残留する農薬及び動物薬の妥当性評価

妥当性評価とは、検査機関において日常的な検査を通じて得る結果が、食品衛生法で定められている基準への適合性を判断するための根拠として妥当であるかを確認するために検査法を評価することです。食品衛生法で定められている食品中の残留農薬の基準値は食品によって異なりますが、多くは1ppm以下の低濃度です。また基準値が定められていない食品については、さらに低濃度の0.01 ppmが一律基準とされています。このように極めて低い濃度を測定している検査であるために、その結果には精度の高い正確さと信頼性が求められます。また、妥当性評価は検査法だけでなく使用する検査機器、担当者の技術の習熟度等検査に関わる全てが評価の対象とされています。

### ●妥当性評価の対象となる食品の種類

原則として検査しようとする全ての種類の食品が対象となりますが、全てについて妥当性評価をすることは現実的に困難であるために、まずその食品を代表するようなものを選択して評価し、その後順次食品毎に評価を行うこととなります。

当所においては、農産物の残留農薬一斉試験法(ガスクロマトグラフ質量分析計(GC-MS))では野菜(ほうれんそう、たまねぎ、ばれいしょ)及び果実(かき)の4種類、一斉試験法(高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS/MS))ではこまつな、ドリン系個別試験法ではほうれんそう、アセフェート類個別試験法ではブロッコリーを代表的な食品として選択しました。また、畜水産品の動物薬では鶏卵、養殖魚、生乳、食鳥肉、はちみつの5種類を選択しました。

### ●妥当性評価の方法

食品毎に、検査対象となる農薬や動物薬を含まないことを確認した試料(ブランク試料)に検査対象となる農薬や動物薬を添加した試料(添加試料)を検査法に従って添加回収試験を行い、その結果から妥当性を評価する項目の性能パラメータを求めて、それぞれの目標値に適合していることを確認します。当所での添加回収試験は、単一試験室内で、5人の実施者がそれぞれ2回併行して実施しました。

### ●目標の評価

#### 1 選択性

選択性とは、試料中に含まれる不純物、分解物、マトリックス等の共存下で分析対象化合物を精確に測定できる能力のことです。ブランク試料を検査し、定量を妨害するピークが無いことを確認します。妨害するピークが認められる場合は、妨害ピークの面積(又は高さ)を基準値や定量限界に対応する濃度の標準液のピーク面積(又は高さ)と比較し、妨害ピークの許容範囲(選択性)を満たしているか確認します。

#### 2 真度(回収率)

真度とは、十分多数の測定結果から得た平均値と承認された標準値(添加濃度)との一致の程度です。添加試料5個以上を検査して得られた結果の平均値の添加濃度に対する比を求め70~120%を目標値とします。

#### 3 精度(併行精度及び室内精度)

精度とは、定められた条件下で繰り返された測定結果間の一致の程度のことです。併行精度とは、併行条件(同一と見なされる試料を同一の試験法により同一試験室で同一実施者が同一装置で短時間のうちに試験結果を得る条件)下の精度のことです。また、室内精度とは、室内条件(同一とみなされる試料を同一の試験法で同一試験室における試験結果を得る条件)下の精度のことです。添加回収試験を繰り返して得られた試験結果の標準偏差と相対標準偏差より、併行精度及び室内精度(複数の実施者または実施日による)を求めます。

#### 4 定量限界

定量限界とは、適切な精確さをもって定量できる試験対象化合物の最低量または濃度のことです。基準値が定量限界と一致している場合や残留基準「不検出」の場合は、定量限界に対応する濃度から得られるピークとノイズ(雑ピーク)の比が10倍以上を目標値とします。

### ●当所における妥当性評価の状況

残留農薬一斉法(GC-MS)において、対象となる161農薬のうち、ほうれんそうでは153、たまねぎでは150、ばれいしょでは146、かきでは137農薬が適合し、個別法においてはドリン系の7農薬及びアセフェート類の2農薬が適合しました。一方動物薬一斉法(LC-MS/MS)では、鶏卵、養殖魚(さけ)、生乳、食鳥肉の4種類について15の動物用薬が適合し、個別法のオキシテトラサイクリンでは、はちみつ、養殖魚(さけ)、生乳、食鳥肉の4種類が適合しました。

現在は代表的な食品について妥当性評価が終了したところですが、今後は順次新たな食品についても実施していくこととしています。(理化学部 齊藤寿子)

## 薬になる植物 (105) ツルドクダミについて

庭の雑草のように取っても取っても生えてきて、おまけにいやな臭いを放つドクダミという植物があります。日本ではこの植物を薬草として古くから用いていました。しかし、今回はドクダミではなくツルドクダミに焦点を当ててみたいと思います。ツルドクダミという名前からしてドクダミの親戚かと思われるかもしれませんが別の科の植物です。ドクダミはドクダミ科ですが、ツルドクダミはタデ科の植物です。植物名は同じ文字を含んでいても同じ科のものとは限りません。例えばエゴマはシソ科の植物であり、ゴマ科の植物ではありません。ニンジン<sup>カシゅう</sup>はセリ科の植物ですが、カワラニンジン<sup>カシゅう</sup>はキク科の植物です。ヤナギランはヤナギ科でもラン科でもなくアカバナ科です。

ツルドクダミは葉の形態がドクダミに似ていて蔓性の植物なのでその名があります。花の形は円錐形で、花穂を出し、小さな花をたくさんつけます。一方、ドクダミは十字形の白い花のような総苞片があり、ツルドクダミと区別できます。タデ科の植物で薬用になる代表的なものとしてダイオウがあります。古くから下剤として用いられており、その薬効成分はアントラキノン類であることがわかっています。その他、イタドリ、ミチヤナギ、イブキトラノオなどが薬用とされ、ソバは、食用として認識されています。アイ染めのアイもタデ科の植物であり、染料にも

用いますが、薬用にもされていました。ツルドクダミも古くから中国では強壯、強精、補血薬とされており、日本でも江戸時代や大正時代に不老長寿の薬草として話題になりました。しかし、今は知る人も少ないようです。

**概要：**ツルドクダミ (*Polygonum multiflorum*) はタデ科 (Polygonaceae) の植物で、根の部分の塊 (塊根) を乾燥したものを何首烏と称して薬用にします。漢方処方では当帰飲子という処方に配合されています。漢方薬の原料となる薬草を生薬と言いますが、その名前には様々ないわれがあります。何首烏は昔の中国人の名前からきています。首烏の祖父がツルドクダミの根を煎じて毎日服用し、160歳まで長生きし、父も160歳まで生き、首烏は130歳にして頭髪が黒かったと言われています。“何”は姓で“首”は頭のこと、“烏”は黒を意味します。ツルドクダミを

服用して、百歳を過ぎても髪の毛が黒く、元気で不老延年になるということで、この薬草を何首烏と名付けたのです。『本草綱目』にはこの薬草を使用するときの説明が書いてあり、「根の皮をとって酒で服用するのが最も良く、猪の肉や血、羊の血に触れると薬力がなくなる」としています。中国の薬の古典『開宝本草』には「リンパ腺炎を治し、頭部や顔にできた瘡を治し、心痛を止め、血気を益し、ひげや髪の毛を黒くし、顔色を良くし、長く服用していると筋骨をたくましくし、長寿になる。女性は、産後の諸病を治す」と記載

されています。

**成分：**下剤として有名なダイオウと同じタデ科なのでクリソファノールやエモジン、レインなどのアントラキノン類を含んでいます。その他にタンニンやカテキンおよびレシチンなどが含まれています。

**薬理作用：**動物実験ではウサギの血清コレステロールを下げ、何首烏と一緒にコレステロールを投与すると、コレステロールの吸収を減少させます。成分のクリソファノールは腸の蠕動を促進するので緩下作用が考えられます。カエルの心臓に対して興奮作用があり、老化マウスのSOD活性を高めます。

日本ではツルドクダミの研究はあまり行われていません。中国では不老延年の薬草として臨床報告もあります。中薬大辞典によると、マラリヤの治療に何首烏と甘草を煎じて服

用し、17例中15例の症状が消失したとしています。百日咳の治療については同じく何首烏と甘草で35例中19例が治癒し、8例が好転、4例が無効であったとしています。血清コレステロールを下げる治療は何首烏単独で88例中78例が下がり、2例は不変、8例は上昇したとしています。

古くは仙人になるための薬草とも言われ、50年ものツルドクダミを1年間服用すると髪が黒くなり、100年ものを1年間服用すると顔色が良くなり、150年ものでは抜けた歯が再び生え、200年ものでは容貌が若々しくなり馬に追いつけるほど速く走れる。300年ものを久しく服用すれば仙人になれるとしています。そのまま信じるわけにはいきませんが、その時代に何らかの滋養強壯、不老長寿にふさわしいことが起きたのかもしれませんが。

(理化学部 笠原義正)



## 衛生研究所の学会発表（2014年8月～2015年3月）

- 1) 水田克巳、青木洋子、的場洋平、田中静佳、矢作一枝、板垣勉、松寄葉子：サフォードカルディオウイルス2型のRD-18S細胞による分離、第68回日本細菌学会東北支部総会、2014年8月22-23日、於仙台
- 2) 鈴木裕、瀬戸順次、板垣勉、勝島由利子、勝島史夫、青木敏也、安孫子千恵子、矢作一枝、水田克巳、松寄葉子、本郷誠治：山形県で分離された*Mycoplasma pneumoniae*の*pl*遺伝子型解析、第68回日本細菌学会東北支部総会、2014年8月22-23日、於仙台
- 3) 笠原翔悟、和田章伸、笠原義正、水田克巳：中毒原因となる有毒植物の多成分一斉分析法の開発、第41回山形県公衆衛生学会、2015年3月5日、於山形
- 4) 大河原龍馬、和田章伸、笠原義正、水田克巳：ツキヨタケの有毒成分illudin Sの含有量および特性、第41回山形県公衆衛生学会、2015年3月5日、於山形
- 5) 田中静佳、的場洋平、青木洋子、矢作一枝、水田克巳、勝島史夫、勝島由利子、板垣勉、松寄葉子：2014年山形県におけるC型インフルエンザウイルスの分離状況、第41回山形県公衆衛生学会、2015年3月5日、於山形

## 衛生研究所の論文発表（2014年10月～2015年1月）

- 1) Mizuta K., Aoki Y., Matoba Y., Yahagi K., Itagaki T., Katsushima F., Katsushima Y., Ito S., Hongo S., and Matsuzaki Y.: Molecular epidemiology of enterovirus 71 strains isolated from children in Yamagata, Japan, between 1990 and 2013. *J. Med. Microbiol.* 63:1356-1362, 2014.
- 2) Matoba Y., Aoki Y., Tanaka S., Yahagi K., Itagaki T., Matsuzaki Y., and Mizuta K., Picornavirus-like cytopathic effects on RD-18S cell lines were induced by human coronavirus 229E not picornaviruses, *Jpn. J. Infect. Dis.* 68:78-79, 2015.
- 3) Hirai S, Yokoyama E, Etoh Y, Seto J, Ichihara S, Suzuki Y, Maeda E, Sera N, Horikawa K, and Yamamoto T.: Analysis of the population genetics of clades of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7/H- isolated in three areas in Japan. *J. Appl. Microbiol.* 117:1191-7, 2014
- 4) Matsuzaki Y., Sugawara K., Nakauchi M., Takahashi Y., Onodera T., Tsunetsugau-Yokota Y., Matsumura T., Ato M., Kobayashi K., Shimotai Y., Mizuta K., Hongo S., Tashiro M., and Nobusawa E.: Epitope mapping of the hemagglutinin molecule of A/(H1N1)pdm09 influenza virus by using monoclonal antibody escape mutants. *J. Virol.* 88:12364-12373, 2014.
- 5) 鈴木裕、瀬戸順次、板垣勉、青木敏也、安孫子千恵子、松寄葉子：山形県で2004年から2013年の10年間に分離した*Mycoplasma pneumoniae*のマクロライド耐性遺伝子変異および*pl*遺伝子型解析、感染症学雑誌 89:16-22, 2015.